

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)
SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE**

Rev. n.	Causale modifica	Redatto da:	Approvato da:	Validato da:	Data	Firma
8	Aggiornamento percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA)	Dott. Fabrizio Palmieri per il Gruppo di Lavoro Tubercolosi - INMI "L. Spallanzani" (vedi par. 1.1) Direttore UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio	Dr. Nicola Petrosillo Direttore Dipartimento Clinico e di Ricerca Malattie Infettive Dr.ssa Maria Capobianchi Direttore Dipartimento Epidemiologia, Ricerca Preclinica e Diagnostica Avanzata Dr. Enrico Girardi Referente Qualità	Direttore Sanitario Aziendale Dr. Francesco Vaia	13 gennaio 2020	

Distribuito il 23/01/2020

Pubblicazione sito intranet INMI e sito INMI
(http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida)

Destinatari

 Direttori/Responsabili/Medici/Coordinatori/
Infermieri/Tecnici/OTA/OSS UU.OO. Dipartimenti
Clinico, Epidemiologia e Diagnostica avanzata.
Bed Manager; Case Manager Infermieristico;
Responsabili UO Professioni Sanitarie Infermieri-
stiche e Tecniche

 Direzione Sanitaria/Medici/Dietiste/Ass. Sociali/Ass.
Sanitarie; Servizio Prevenzione e Protezione; Risk
Manager; Comitato Infezioni Correlate all'Assistenza;
Gruppo "Peer review"

Indice

1.0 Premessa	4
1.1 Gruppo di lavoro	4
1.2 Scopo e destinatari del documento	4
2.0 Presentazione dell'argomento	5
3.0 Metodologia	5
3.1 Ricerca sistematica e selezione delle evidenze scientifiche	5
3.2 Bibliografia principale revisione N. 8/Gennaio 2020	7
3.3 Modifiche al documento nella revisione N. 8 del Gennaio 2020	10
3.4 Abbreviazioni	12
4.0 Definizioni	14
4.1 Classificazione Internazionale Standard della tubercolosi	14
4.2 Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare	15
4.3. Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare	15
4.4. Resistenza ai farmaci antitubercolari	16
4.5. Gravità della malattia tubercolare	16
5.0 Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale	17
5.1. Misure di isolamento respiratorio	17
5.1.1. Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio (triage)	17
5.1.2. Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio	18
5.1.3. Criteri per l'attuazione dell'isolamento domiciliare dei pazienti bacilliferi	19
5.2 La diagnosi di TB polmonare ed extrapolmonare	20
5.2.1 La diagnosi di TB polmonare	20
5.2.2. La diagnosi di TB polmonare nei casi con esami microbiologici negativi	23
5.2.3 La diagnosi di TB extrapolmonare	24
5.2.4. La diagnosi immunologica	25
5.3 Terapia della TB polmonare farmacosensibile	27
5.3.1 Terapia dei nuovi casi HIV-	27
5.3.2 Terapia nei nuovi casi HIV+ e inizio della ART	28
5.3.3 Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione TB-associata paradossa e <i>unmasking</i>	34
5.4 Terapia della TB extrapolmonare farmacosensibile	36
5.5 Terapia corticosteroidea nella TB	38
5.6 Farmacovigilanza e gestione clinica degli eventi avversi ai farmaci antitubercolari	39
5.6.1 Monitoraggio e gestione attivi degli eventi avversi (aDSM)	39
5.6.2 Epatite da farmaci	39
5.6.3 Reazioni allergiche	40
5.6.4 Gestione degli altri eventi avversi	40
5.7 Gestione della TB in condizioni cliniche particolari	43
5.7.1 Epatite e cirrosi	43
5.7.2 Insufficienza renale	43
5.7.3 Gravidanza	44
5.7.4 Trapianto di organo solido	45
5.7.5 TB nei soggetti in trattamento con farmaci biotecnologici	47
5.7.6 Soggetti anziani	47
5.7.7 Terminalità e cure palliative	48
5.8 Terapia della TB resistente ai farmaci	49
5.8.1 Terapia della TB resistente ai farmaci (non RR/MDR)	49
5.8.3 Terapia della TB XDR	53
5.8.4 Terapia chirurgica nella TB MDR/XDR	54

 	Percorso Clinico	Per.Cli. n. 26/20	Rev. n. 08 del 13/01/2020	Pag. 3 di 97
PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE				

5.9 Gestione integrata del paziente con TB	55
5.10 Monitoraggio della TB durante il trattamento e sorveglianza degli eventi avversi	58
5.10.1 Valutazione iniziale	58
5.10.2 Monitoraggio durante la degenza ospedaliera	59
5.10.3 Monitoraggio ambulatoriale sino al termine del trattamento	61
5.10.4 Valutazione clinica al termine del trattamento	62
5.11 Sorveglianza post-trattamento e recidive	63
5.11.1 TB e danno funzionale respiratorio a lungo termine	63
5.12 Infezione tubercolare latente	64
5.12.1 La diagnosi di infezione tubercolare latente	64
5.12.2 Contatti di caso	65
5.12.3 Candidati a farmaci biotecnologici	65
5.12.4 Candidati a trapianto e donatori di organo solido	66
5.12.5 Il paziente con infezione da HIV	66
5.12.6 Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente	66
5.12.7 Monitoraggio durante il trattamento e sorveglianza degli eventi avversi	68
5.13.2 Farmaci antitubercolari di seconda linea	73
5.14 Aspetti medico-legali della TB	80
5.14.1 Consenso informato e richiesta farmaci antitubercolari di seconda linea	80
5.14.2 Modalità di notifica della tubercolosi	80
5.14.3 Allontanamento del paziente con TB bacillifera	80
5.14.4 Il trattamento sanitario obbligatorio	81
5.14.5 Tubercolosi contratta in ambiente lavorativo	81
5.14.6 Prestazioni assicurative a tutela dei pazienti con tubercolosi	81
6. Valutazione, revisione e matrice delle responsabilità del PDTA	82
6.1 Valutazione e revisione del PDTA	82
6.2 Matrice delle responsabilità	83
7. Allegati	84
ALLEGATO 1	
Indicatori di processo (P) ed esito (E) del protocollo	84
ALLEGATO 2	
Paesi a elevata endemia tubercolare	86
ALLEGATO 3	
Gestione dell'isolamento domiciliare	87
ALLEGATO 4	
Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri	88
ALLEGATO 5	
Criteri per la diagnosi di IRIS TB-associata paradossa (IRIS insorta dopo la diagnosi di TB)	91
Criteri per la diagnosi di IRIS TB-associata "unmasking" (IRIS insorta prima della diagnosi di TB)	91
ALLEGATO 6	
Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Bedaquilina (SIRTURO®)	92
ALLEGATO 7	
Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Delamanid (DELTYBA®)	94
ALLEGATO 8	
Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con farmaci prescritti fuori scheda tecnica o non registrati in Italia	96
ALLEGATO 9	
Modulo per la richiesta dei farmaci non registrati in Italia	97

1.0 Premessa

La Tubercolosi (TB) è una malattia infettiva e contagiosa, causata dal *Mycobacterium tuberculosis*. Nella maggior parte dei casi interessa l'apparato respiratorio ma possono essere coinvolti tutti i distretti anatomici. La diagnosi tempestiva e il trattamento efficace di tutti i casi di TB, con particolare riguardo alle forme polmonari con esame dell'espettorato positivo per *M. tuberculosis*, sono i cardini fondamentali su cui si basa il controllo della malattia, oltre la prevenzione della progressione dell'infezione tubercolare latente a TB attiva. Il trattamento ha, infatti, lo scopo sia di perseguire la guarigione del soggetto ammalato che di ridurre il numero delle fonti di infezione presenti nella collettività, rendendo il paziente non contagioso nel più breve tempo possibile. La gestione inappropriata di un caso di TB con un trattamento mal condotto oltre ad avere conseguenze negative nel singolo individuo, favorisce la persistenza di fonti di contagio e l'acquisizione di farmacoresistenza. Il TB *Case management* è l'intera gestione del caso sospetto o accertato di TB, compresa la sorveglianza post-trattamento. Nell'ottica di una gestione integrata il medico e l'infermiere costituiscono un team di *case management*, ciascuno per le proprie competenze. Valutano con approccio multidisciplinare/multiprofessionale i bisogni complessivi di cura del paziente con TB (clinici, sociali e psicologici) in un'approccio *patient centered* disegnando un percorso articolato volto ad ottenere maggiore aderenza, minimizzando la possibilità di eventi avversi gravi e di perdita al follow-up. L'equipe multidisciplinare assume un'importante responsabilità di sanità pubblica dal momento che 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. L'equipe multidisciplinare deve quindi garantire:

- la presa in carico del paziente attraverso un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA);
- la continuità assistenziale anche attraverso l'integrazione con i servizi territoriali;
- la tracciabilità del PDTA e l'esito del trattamento.

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

1.1 Gruppo di lavoro

Il Comitato di redazione della ottava revisione del PDTA è composto da: F. Palmieri (Responsabile), G. Gualano, A. Antinori, E. Ercoli, A. Di Caro, D. Goletti, P. Mencarini, P. Migliorisi Ramazzini, D. Milordo, S. Mosti, S. Murachelli, M. Musso, S. Pantanella, C. Pareo, V. Puro, G. Rialti, V. Schininà, R. Tonnarini, P. Vittozzi, F. Palmieri.

I componenti del gruppo di lavoro Tubercolosi - INMI "L. Spallanzani" 2019 sono: F. Palmieri (Responsabile), G. Gualano (segreteria e coordinamento), A. Antinori, M. Antonini, N. Bevilacqua, M. Capobianchi, C. Ciaralli, G. Cuzzi, A. De Angelis, A. Di Caro, C. Nisii, F. Del Nonno, G. D'Offizi, E. Ercoli, D. Goletti, F. Iacomì, A. Mastrobattista, S. Mosti, E. Nicastrì, G. Ippolito, A. Mondì, S. Murachelli, A. Petrecchia, N. Petrosillo, V. Puro, S. Rosati, V. Schininà, P. Scognamiglio, T. Speranza, S. Topino.

Il gruppo di lavoro esterno con funzione di "peer review" è costituito dal dott. F.N. Lauria e dal dott. E. Girardi.

1.2 Scopo e destinatari del documento

Questo documento descrive il PDTA garantito 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.

Gli obiettivi del PDTA sono:

- rendere chiare e accessibili al personale sanitario il percorso diagnostico terapeutico assistenziale da seguire nelle persone adulte con infezione/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/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 PDTA 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 PDTA sono trattate solo le situazioni cliniche più comuni che si verificano nella gestione dell'infezione/malattia tubercolare.



2.0 Presentazione dell'argomento

Fino agli anni '80 si è avuta una progressiva riduzione dell'incidenza della TB in Italia, mentre negli ultimi venti anni il trend è stato sostanzialmente stabile. L'attuale situazione epidemiologica è caratterizzata da una bassa incidenza nella popolazione generale, dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi a rischio e in alcune classi di età, dall'aumento della proporzione di TB in persone immigrate e dall'emergere di ceppi tubercolari multiresistenti. Inoltre, la terapia antiretrovirale ha ridotto ma non annullato l'eccesso di rischio di sviluppare la TB nelle persone con infezione da HIV.

Diversi fattori possono aver contribuito a un non ottimale controllo della TB. Tra questi vanno ricordati: il fatto che la TB è divenuta una patologia rara nella popolazione generale e di conseguenza l'attenzione al problema, il grado di sospetto diagnostico, le competenze specialistiche sono divenute meno diffuse in Italia; inoltre, il progressivo aumento dei casi di TB in persone immigrate ha comportato nuovi problemi nella gestione di questa patologia (difficoltà di accesso ai servizi, barriere culturali e linguistiche, difficoltà di follow-up).

La scomparsa di servizi dedicati alla prevenzione e trattamento di questa patologia, che pure non sono più giustificati dal mutato quadro epidemiologico, ha comportato il coinvolgimento di numerosi diversi professionisti nella diagnosi e terapia di questa patologia, con un rischio di frammentazione dei percorsi diagnostico-terapeutici.

Attraverso la revisione dei dati recenti della letteratura (linee guida internazionali, documenti d'indirizzo e pubblicazioni scientifiche originali) sono state date indicazioni, nel contesto di un PDTA su: misure di isolamento respiratorio; diagnosi, trattamento e follow-up della TB polmonare ed extrapolmonare, sensibile e resistente ai farmaci; farmacovigilanza e gestione clinica degli eventi avversi ai farmaci; gestione della TB in condizioni cliniche particolari; gestione della infezione tubercolare latente; aspetti medico-legali della TB.

Il progetto ha riguardato gli aspetti operativi delle attività di assistenza e gestione clinica del paziente adulto con infezione/malattia tubercolare e sono state indicate le attività e le responsabilità del medico e dell'infermiere nella presa in carico del paziente.

3.0 Metodologia

3.1 Ricerca sistematica e selezione delle evidenze scientifiche

La ricerca bibliografica delle evidenze scientifiche per l'ottava revisione del gennaio 2020 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 bibliografia di riferimento è costituita dai documenti dell'OMS, CDC, ATS, ECDC, NICE e del Ministero della Salute. La ricerca bibliografica è stata condotta considerando l'arco temporale dalla pubblicazione della precedente revisione (da gennaio 2017 a dicembre 2019).

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).

**PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE**

Tutte le voci bibliografiche sono state esaminate indipendentemente da due componenti del Comitato di redazione del PDTA per valutarne la potenziale eleggibilità. Sono state considerate eleggibili per l'inclusione le linee guida/documenti sulla gestione delle persone con infezione/malattia tubercolare contenenti raccomandazioni chiaramente esplicitate e riconoscibili nel testo. Sulla base delle evidenze per il periodo considerato, derivanti dalla revisione della letteratura, il Comitato di redazione ha formulato la prima bozza di raccomandazioni che sono state sottoposte al Gruppo di Lavoro. Il Comitato di Redazione ha valutato quindi le osservazioni pervenute ed ha deciso con parere motivato se accoglierle o no. È stata condotta una revisione definitiva dal gruppo *peer review* e quindi è stata formulata la versione finale delle raccomandazioni discusse pubblicamente e ratificate nel corso di un convegno ECM tenutosi presso il Centro Congressi INMI il 10 dicembre 2019.

Le modifiche nell'ottava revisione del PDTA (sinteticamente riportate nella tabella par. 3.3 ed evidenziate in giallo nel testo) sono state approvate dal Dipartimento Clinico e di Ricerca Malattie Infettive e dal Dipartimento Epidemiologia, Ricerca Preclinica e Diagnostica Avanzata, e validate dalla Direzione Sanitaria Aziendale.

La letteratura selezionata per l'ottava revisione è riportata nella sezione bibliografia par. 3.2.. Il presente documento (Revisione N. 8) sostituisce la versione precedente (gennaio 2017) del protocollo.

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

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



3.2 Bibliografia principale revisione N. 8/Gennaio 2020

- World Health Organization. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update, Geneva: WHO 2019. WHO/CDS/TB/2019.1
- World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: WHO 2017. WHO/HTM/TB/2017.05
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO 2019. WHO/CDS/TB/2019.7
- Migliori GB, Sotgiu G, Rosales-Klintz S, et al. ERS/ECDC Statement: European Union Standards for Tuberculosis Care, 2017 update. Eur Respir J 2018; 51(5). pii: 1702678.
- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 10.0 November 2019. (Accessibile al sito <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> Visitato il 30/12/19).
- DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. (Accessibile al sito <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> Visitato il 29/12/19).
- Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200: e93–e142.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: WHO 2019. WHO/CDS/TB/2019.15
- World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO 2019. WHO/CDS/TB/2019.26
- HIV/AIDS Italian Expert Panel-Ministero della Salute-SIMIT. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 anno 2017. (Accessibile al sito http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2696 Visitato il 16/12/18).
- WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019 – 2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol 2019; 70: 1222-1261.
- World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO 2018. WHO/CDS/TB/2018.4.
- World Health Organization. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Geneva: WHO 2017. WHO/HTM/TB/2017.07.
- World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation. Geneva: WHO 2015. WHO/HTM/TB/2015.28.
- Migliori GB, Nardell E, Yedilbayev A, et al. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. Eur Respir J 2019; 53(6). pii: 1900391.
- British HIV Association. BHIVA guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2019 interim update). (Accessibile al sito <https://www.bhiva.org/TB-guidelines> - visitato il 30/12/19).
- SeRESMI, Servizio Regionale per l'Epidemiologia, Sorveglianza e controllo delle malattie infettive. Bollettino Tubercolosi Regione Lazio. (Accessibile al sito <http://www.inmi.it/seresmi> Visitato il 15/11/19).
- World Health Organization. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO 2017. WHO/HTM/TB/2017.20
- World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO 2018. WHO/CDS/TB/2018.7
- Lai Z, Shi S, Fei J, Han G, Hu S. A comparative study to evaluate the feasibility of preoperative percutaneous catheter drainage for the treatment of lumbar spinal tuberculosis with psoas abscess. J Orthop Surg Res 2018; 13: 290.
- Barr DA, Kerkhoff AD, Schutz C, et al. HIV-associated M. tuberculosis blood stream infection is under-diagnosed by a single blood culture. J Clin Microbiol. 2018. pii: JCM.01914-17. doi: 10.1128/JCM.01914-17.
- Zhou X, Jiang P, Huan X, et al. Ultrasound-Guided versus Thoracoscopic Pleural Biopsy for Diagnosing Tuberculous Pleurisy Following Inconclusive Thoracentesis: A Randomized, Controlled Trial. Med Sci Monit 2018; 24: 7238-7248.
- Dian S, Yunivita V, Ganiem AR, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Dose-Finding Study To Evaluate High-Dose Rifampin for Tuberculous Meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62. pii: e01014-18.

**PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE**

- Chen L, Bao D, Gu L, et al. Co-infection with hepatitis B virus among tuberculosis patients is associated with poor outcomes during anti-tuberculosis treatment. BMC Infect Dis 2018;18: 295. doi: 10.1186/s12879-018-3192-8.
- Lian J, Hu P, Lu Y, et al. Prophylactic antiviral treatment reduces the incidence of liver failure among patients coinfecting with Mycobacterium tuberculosis and hepatitis B virus. Virus Res 2019; 270:197664. doi: 10.1016/j.virusres.2019.197664.
- Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. N Engl J Med 2018; 379: 440-453.
- Myall K, Milburn HJ. An update on the management of latent tuberculosis infection and active disease in patients with chronic kidney disease. Pol Arch Intern Med 2017; 127: 681-686.
- Sobhy S, Babiker ZOE, Zamora J, Khan KS, Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2017; 124:727-733.
- Brust JCM, Shah NS, Mlisana K, et al. Improved Survival and Cure Rates With Concurrent Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus Coinfection in South Africa. Clin Infect Dis 2018; 66: 1246-1253.
- Tuberculosis in Pregnancy: A Treacherous Yet Neglected Issue. Sulis G, Pai M. J Obstet Gynaecol Can 2018; 40: 1003-1005.
- Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The Lancet Respiratory Medicine Commission: 2019 update: epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and incurable tuberculosis. Lancet Respir Med 2019; 7: 820-826.
- Esmail A, Sabur NF, Okpechi I, Dheda K. Management of drug-resistant tuberculosis in special sub-populations including those with HIV co-infection, pregnancy, diabetes, organ-specific dysfunction, and in the critically ill. J Thorac Dis. 2018; 10: 3102-3118.
- Jaspard M, Elefant-Amoura E, Melonio I, et al. Bedaquiline and linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis in pregnant woman. Emerg Infect Dis 2017; 23(10). doi: 10.3201/eid2310.161398
- Theron G, Venter R, Smith L, et al. False-Positive Xpert MTB/RIF Results in Retested Patients with Previous Tuberculosis: Frequency, Profile, and Prospective Clinical Outcomes. J Clin Microbiol 2018; 56(3). pii: e01696-17. doi: 10.1128/JCM.01696-17.
- Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. Clin Inf Dis 2016; 62: 523-524.
- Epstein DJ, Subramanian AK. Prevention and Management of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. Infect Dis Clin North Am 2018; 32: 703-718.
- Natori Y, Ferreira VH, Nellimarla S, et al. Incidence, Outcomes, and Long term Immune Response to Tuberculosis in Organ Transplant Recipients. Transplantation 2019; 103: 210-215.
- Subramanian AK, Theodoropoulos NM; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. Clin Transplant 2019; 33: e13513. doi: 10.1111/ctr.13513.
- Torre-Cisneros J, San-Juan R, Rosso-Fernandez CM, et al. Tuberculosis prophylaxis with levofloxacin in liver transplant patients is associated with a high incidence of tenosynovitis: safety analysis of a multicenter randomized trial. Clin Infect Dis 2015; 60: 1642-1649.
- Hagiwara E, Suido Y, Asaoka M, et al. Safety of pyrazinamide-including regimen in late elderly patients with pulmonary tuberculosis: A prospective randomized open-label study. J Infect Chemother 2019. pii: S1341-321X(19)30165-5.
- Yew WW, Yoshiyama T, Leung CC, Chan DP. Epidemiological, clinical and mechanistic perspectives of tuberculosis in older people. Respirology 2018; 23: 567-575.
- Krakauer EL, Dheda K, Kalsdorf B, et al. Palliative care and symptom relief for people affected by multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2019; 23: 881-890.
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. Eur Respir J 2017; 49(5). pii: 1700387.
- Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med 2019; 380: 1201-1213.
- Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017, Ahmad N, Ahuja SD, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet 2018; 392: 821-834.



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

- Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev 2019; 3: CD012836. doi: 10.1002/14651858.
- Lange C, Chesov D, Heyckendorf J. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Clin Microbiol Infect 2019; 25: 128-130.
- Du Y, Qiu C, Chen X, et al. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized control trial in China. Clin Infect Dis 2019. pii: ciz915. doi: 10.1093/cid/ciz915.
- von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2019; 7: 249-259.
- World Health Organization. WHO position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO 2018. WHO/CDS/TB/2018.1
- Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. Eur Respir J 2019. pii: 1901522. doi: 10.1183/13993003.01522-2019.
- Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. N Engl J Med 2018; 379: 1915-1925.
- Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. N Engl J Med 2019; 380: 1001-1011.
- Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev 2016; (6):CD006086. doi: 10.1002/14651858.CD006086.pub4.
- CRYPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project, Allix-Béguec C, Arandjelovic I, et al. Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing. N Engl J Med 2018; 379: 1403-1415.
- Visca D, Zampogna E, Sotgiu G, et al. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. Eur Resp J 2019; 53(3). pii: 1802184. doi: 10.1183/13993003.02184-2018.
- Gualano G, Mencarini P, Musso M, et al. Putting in harm to cure: Drug related adverse events do not affect outcome of patients receiving treatment for multidrug-resistant Tuberculosis. Experience from a tertiary hospital in Italy. PLoS One 2019; 14(2):e0212948. doi: 10.1371/journal.pone.0212948.
- Sharma SK, Singla R, Sarda P, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. Clin Infect Dis 2010; 50: 833-839.
- Yang HY, Guo DH, Jia WP, Zhu M, Xu YJ, Wang XY. Incidence, clinical features, and risk factors of fluoroquinolone-induced acute liver injury: a case-control study. Ther Clin Risk Manag 2019;15: 389-395.
- Lehloenya RJ, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. Expert Rev Anti Infect Ther 2012; 10: 475-486.
- Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, Gonzalez Montaner P, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. Int J Tuberc Lung Dis 2013; 17: 76-78.
- INMP. Linea guida per il controllo della tubercolosi tra gli immigrati in Italia. Febbraio 2018. (vedi <https://www.inmp.it/ita/Pubblicazioni/Libri>).
- Ryan H, Yoo J, Darsini P. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. Cochrane Database Syst Rev 2017; 3: CD001876. doi: 10.1002/14651858.
- Deshpande D, Pasipanodya JG, Mpagama SG, et al. Levofloxacin pharmacokinetics/ Pharmacodynamics, Dosing, Susceptibility Breakpoints, and Artificial Intelligence in the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis 2018; 67(suppl_3): S293-S302.
- Story A, Aldridge RW, Smith CM, et al. Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicentre, analyst-blinded, randomised, controlled superiority trial. Lancet 2019; 393: 1216-1224.
- Campbell JR, Trajman A, Cook VJ, et al. Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. Lancet Infect Dis 2019; pii: S1473-3099(19)30575-4.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
3.3 Modifiche al documento nella revisione N. 8 del Gennaio 2020

Tutto il documento è stato modificato in formato PDTA e sono state indicate le attività e le responsabilità del medico e dell'infermiere nella presa in carico del paziente adulto con infezione/malattia tubercolare. Sono riportate solo le modifiche che hanno riguardato in modo sostanziale i contenuti dei singoli paragrafi e l'inserimento di nuovi paragrafi.

Paragrafo	Descrizione sintetica delle modifiche
5.2.1 La diagnosi di TB polmonare	<ul style="list-style-type: none"> Test di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea (isoniazide) eseguito in tutti i campioni iniziali di espettorato che risultino positivi per BAAR Modificato pannello antibiogramma dei farmaci di seconda linea Modificate indicazioni per l'esecuzione del test di resistenza genotipico
5.2.2 La diagnosi di TB polmonare nei casi con esami microbiologici negativi	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornati i criteri diagnostici della TB polmonare negli adulti con esami microbiologici negativi
5.2.3 La diagnosi di TB extrapolmonare	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il relativo paragrafo
5.2.4 La diagnosi immunologica	<ul style="list-style-type: none"> Aggiunto il relativo paragrafo
5.3.2 Terapia dei nuovi casi HIV+ e inizio della ART	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornata la tabella 3 relativa alle indicazioni per l'inizio della ART e la tabella 4 per l'uso delle rifamicine in associazione ai farmaci antiretrovirali.
5.3.3 Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione TB-associata paradossa e unmasking	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il paragrafo relativo alla IRIS TB-associata <i>unmasking</i>
5.4 Terapia della TB extrapolmonare farmacoresistente	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornata la tabella 6 sui farmaci antitubercolari nelle infezioni del SNC
5.6.1 Monitoraggio e gestione attivi degli eventi avversi (aDSM)	<ul style="list-style-type: none"> Aggiunto il relativo paragrafo
5.6.1 Sorveglianza attiva degli eventi avversi	<ul style="list-style-type: none"> Inserita la definizione di farmacovigilanza Inserita la definizione di monitoraggio e gestione attivi della sicurezza dei farmaci
5.6.2 Epatite da farmaci	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornata la parte relativa agli schemi di reintroduzione dei farmaci dopo epatotossicità
5.6.4 Gestione degli altri eventi avversi	<ul style="list-style-type: none"> Introdotta la tabella 8 relativa alla gestione degli eventi avversi più comuni ai farmaci antitubercolari
5.7.1 Epatite cronica/cirrosi	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il paragrafo con informazioni sui soggetti con infezione cronica HBV/HCV, gli schemi terapeutici suggeriti e aggiunta di ALP come parametro da monitorare
Par. 5.7.2 Insufficienza renale	<ul style="list-style-type: none"> Paragrafo aggiornato con informazioni sul TDM di E e iniettabili e sulla peritonite tubercolare in paziente sottoposto a dialisi peritoneale. Aggiornata la tabella 9 sulla frequenza e dosaggio dei farmaci antitubercolari nell'insufficienza renale
Par. 5.7.3 Gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato paragrafo con informazioni sui benefici di una diagnosi precoce, sulla gestione della TB-MDR in gravidanza e sullo schema terapeutico nel corso dell'allattamento Aggiornata la tabella 10 su utilizzo farmaci in gravidanza
5.7.4 Trapianto di organo solido	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornamento sulla patogenesi e sulla gestione clinica Sono stati aggiornati i dati relativi alle interazioni tra farmaci antitubercolari ed immunosoppressori Introdotta la tabella 11 sugli schemi raccomandati per la TB nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo
5.7.5 TB nei soggetti in trattamento con farmaci biotecnologici	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il paragrafo sulla ripresa del farmaco anti-TNFα

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

5.7.5 Soggetti anziani	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il paragrafo sull'utilizzo della pirazinamide nell'anziano
5.7.6 Terminalità e cure palliative	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornata la parte relativa alle cure palliative come supporto alla terapia antitubercolare e la terapia farmacologica nelle cure palliative
5.8.1 Terapia della TB resistente ai farmaci (non RR/MDR)	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornati gli schemi terapeutici della TB resistente a H e della TB poliresistente
5.8.2 Terapia della TB RR/MDR	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il relativo paragrafo, in particolare la nuova classificazione dei farmaci e gli schemi terapeutici nella TB MDR/XDR sulla base delle nuove linee guida OMS/ATS e la parte relativa alla terapia chirurgica nella TB MDR/XDR.
5.9 Gestione integrata del paziente con TB	<ul style="list-style-type: none"> Aggiunto il relativo paragrafo con la gestione integrata del paziente nella fase di degenza ospedaliera e ambulatoriale
5.11.1 TB e danno funzionale respiratorio a lungo termine	<ul style="list-style-type: none"> Aggiunto il relativo paragrafo con indicazioni alla valutazione della funzione respiratoria post-trattamento
5.12 Infezione tubercolare latente	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il paragrafo in particolare su: <i>cut-off</i> test QuantiFERON-TB, candidati a trapianto e donatori di organo solido, trattamento nei contatti adulti di TB MDR/XDR e nei soggetti candidati a trapianto di fegato.
5.13.2 Farmaci antitubercolari di seconda linea	<ul style="list-style-type: none"> aggiornato il relativo paragrafo secondo la nuova classificazione OMS; sono stati aggiornati i singoli paragrafi relativi ai farmaci di seconda linea. Eliminata la descrizione del Tioacetazone, Kanamicina e Capreomicina. Aggiornate eventuali indicazioni dei singoli farmaci
5.14 Aspetti medico-legali della TB	<ul style="list-style-type: none"> Inserito il paragrafo su "Allontanamento del paziente con TB bacillifera"
Allegato 2	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato l'elenco dei paesi ad elevata endemia tubercolare ed elevata endemia di ceppi MDR
Allegato 4	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornate alcune procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri, in particolare del liquor
Allegato 6	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Bedaquilina

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
3.4 Abbreviazioni

ABC	Abacavir
ABG	Antibiogramma
aDSM	active TB Drug-Safety Monitoring
Amk	Amikacina
Amx/Clv	Amoxicillina/acido clavulanico
ART	AntiRetroviral Therapy
ATS	American Thoracic Society
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BAL	Lavaggio broncoalveolare
BAAR	Bacilli Alcool-Acido Resistenti
Bdq	Bedaquilina
BTS	British Thoracic Society
c	Cobicistat
CDC	US Centers for Diseases Control and Prevention
Clr	Clarithromycin
Clv	Acido clavulanico
Cfx	Ciprofloxacina
Cfz	Clofazimina
Clr	Claritromicina
Cm	Capreomicina
Cs	Cicloserina
Dlm	Delamanid
DOT	Directly Observed Treatment
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
E	Etambutolo
EACS	European AIDS Clinical Society
ECDC	European Centres for Disease Prevention and Control
EFV	Efavirenz
Eto	Etionamide
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabina
Eto	Etionamide
E.O.	Esame obiettivo
H	Isoniazide
H ^h	Isoniazide ad alto dosaggio
HIV+	Sierologia positiva per HIVAb
IFN-γ	Interferone-gamma
IGRA	Interferon-Gamma Release Assays
INSTI	Inibitori dell'integrasi
lpm	Imipenem/Cilastatina
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome
ITL	Infezione Tubercolare 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>Micobacterium avium</i> complex.
Mfx	Moxifloxacina
MDR	MultiDrug Resistant

**PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE**

Mpm	Meropenem
MVC	Maraviroc
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNRTI	Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa
NRTI	Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa
Ofx	Ofloxacin
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	Protionamide
Pre-XDR	Pre-extensive Drug-Resistant
R	Rifampicina
RAL	Raltegravir
RFB	Rifabutina
RPV	Rilpivirina
RR	Rifampicin-resistant
RTV	Ritonavir
S	Streptomycin
SNC	Sistema nervoso centrale
TB	Tubercolosi
TAF	Tenofovir alafenamide fumarate
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TNF α	Tumor necrosis factor α
Trd	Terizidone
TST	Tuberculin Skin Test (Test tuberculinico con il metodo Mantoux)
VOT	Video Observed Treatment
XDR	extensive Drug-Resistant, tubercolosi estensivamente farmacoresistente
Z	Pirazinamide
3TC	Lamivudine

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
4.0 Definizioni
4.1 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).
- 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.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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/miliari 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 2) 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), diabete mellito scompensato, silicosi, gastrectomia o by-pass digiuno-ileale, malnutrizione-caloria 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.

4.2 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 (esame microscopico/colturale) ancora positivi dopo 4 mesi 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.

4.3. 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)

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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/colturale) 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

4.4. Resistenza ai farmaci antitubercolari

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 multifarmaco-resistente, 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 2); 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 farmaco-resistente, ossia TB causata da *M. tuberculosis* resistente a H e R (MDR) e anche ad un fluorochinolone e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, kanamicina, amikacina); nella definizione non è considerata la streptomina.

TB pre-XDR (definizione non formalizzata da OMS): TB causata da *M. tuberculosis* resistente a H e R (MDR) insieme a un fluorochinolone o ad uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea.

4.5. 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.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE**5.0 Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale****5.1. Misure di isolamento respiratorio**

Le precauzioni standard e d'igiene respiratoria devono essere applicate per tutti i pazienti.

La valutazione della probabilità di TB deve essere eseguita quanto più precocemente possibile al momento dell'accesso del paziente in una delle strutture dell'INMI (Accettazione, Ambulatori, Day hospital) con triage infermieristico.

All'arrivo in Accettazione (Ambulatori, Day hospital) il personale infermieristico provvederà a porre il paziente in isolamento respiratorio qualora sussistano i criteri di seguito elencati.

L'isolamento respiratorio va attuato [Indicatore 1 - allegato 1] nei casi di TB polmonare/laringea accertati e nei casi sospetti (Par. 4.1 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.

Per l'attuazione delle precauzioni previste dall'isolamento respiratorio si rimanda agli specifici protocolli aziendali sulle Misure per l'isolamento dei pazienti con infezioni trasmissibili e al documento del Ministero della Salute Prevenzione della tubercolosi negli operatori sanitari e soggetti a essi equiparati del 7 febbraio 2013.

5.1.1. Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio (triage)

Spetta al medico disporre l'isolamento respiratorio e riportare nella documentazione clinica la decisione. L'isolamento respiratorio deve essere messo in atto nei seguenti casi:

- soggetti con evidenza di BAAR all'esame microscopico dell'espettorato/BAL,
- soggetti con positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolari nell'espettorato/BAL,
- soggetti in cui è richiesto l'esame microscopico per BAAR (anche senza trattamento antitubercolare in atto),
- 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 d'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 a elevata endemia (Allegato 2).
 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.

Nei casi di lesioni tubercolari "drenanti" secrezioni (ascessi tubercolari aperti) si raccomanda l'adozione delle precauzioni per la trasmissione da contatto e per via aerea.

In tutte le forme di TB extrapolmonare il medico deve sempre escludere la contemporanea localizzazione polmonare.

Il medico che dispone il ricovero e l'infermiere che accoglie il paziente in reparto devono adeguatamente informare lo stesso sulla tipologia e le finalità dell'isolamento respiratorio e sulle precauzioni che adotteranno gli operatori, nonché quelle che dovranno osservare il paziente stesso ed i visitatori consegnando la scheda informativa. Il paziente dovrà essere informato che è tenuto a rispettare le misure di isolamento disposte e delle conseguenze che il mancato rispetto delle regole potrebbe comportare; in tal senso si fa riferimento alla PrOsp21_19 "Procedura Ospedaliera allontanamento pazienti" e successive revisioni/integrazioni.

Esecuzione di esami, prestazioni e consulenze non urgenti nei pazienti in isolamento respiratorio

L'esecuzione di esami, prestazioni e consulenze non urgenti nei soggetti con TB bacillifera vanno di norma differite al momento in cui il paziente non è più in isolamento respiratorio (o dopo un periodo di almeno 2 settimane di trattamento efficace), a meno che non siano necessarie per la decisione clinica e/o la strategia terapeutica e/o la definizione indifferibile della localizzazione extrapolmonare di TB.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

L'esecuzione degli accertamenti che comportino l'uscita del paziente dalla stanza di isolamento deve essere programmata ed organizzata in modo da evitare che il paziente in isolamento sostenga in ambienti non dotati delle misure di prevenzione previste per l'isolamento respiratorio o insieme ad altre persone.

L'isolamento respiratorio non deve rappresentare motivo di ritardo diagnostico di una patologia concomitante o alternativa alla TB.

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.

5.1.2. Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio

E' compito del medico valutare i criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio e documentare in cartella la decisione, nonché la data della sospensione dell'isolamento respiratorio.

L'isolamento respiratorio può essere sospeso quando il paziente è da considerarsi non più contagioso [Indicatore 2 - allegato 1] e cioè 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 nell'arco di almeno una settimana.

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).

Nei pazienti con TB attiva ed esami microscopici negativi per BAAR, che hanno iniziato il trattamento antitubercolare su base clinica (Par. 4.1.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. 4.1 F) in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione ma 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 1].

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 4 - allegato 1]; 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).

Nel caso di lesioni tubercolari "drenanti" secrezioni (ascessi tubercolari aperti) l'isolamento respiratorio e da contatto vanno sospesi quando si ha una risposta clinica al trattamento e le secrezioni sono cessate (in caso di persistenza ottenere tre esami microscopici per BAAR negativi in giorni diversi).

Gestione delle visite ambulatoriali dei pazienti dimessi in isolamento respiratorio domiciliare

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 (utilizzo di sala d'attesa e stanza visita a pressione negativa, 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 dal paziente a domicilio il giorno stesso della visita.

I criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio domiciliare seguono quelli dei pazienti in ricovero ordinario.

Vedi allegato 3 Gestione dell'isolamento domiciliare.

**5.1.3. Criteri per l'attuazione dell'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. **sia stata esclusa la TB RR/MDR**
4. 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;
5. nell'abitazione sia presente una camera da letto ad uso esclusivo, areata all'esterno;
6. sia possibile raggiungere telefonicamente il paziente;
7. 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;
8. fino all'avvenuta negativizzazione dell'esame microscopico dell'espettorato il paziente accetta di uscire di casa esclusivamente per i controlli clinici;
9. 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.

In casi particolari la dimissione in isolamento domiciliare può essere programmata, esclusi i casi di TB RR/MDR, anche prima delle due settimane di terapia efficace, assicurando al paziente specifiche modalità di presa in carico.

Procedura di attuazione dell'isolamento domiciliare

Il Medico che ha in cura il paziente, avendo verificato che sono soddisfatti i criteri per l'isolamento domiciliare di sua competenza, in previsione della dimissione invia comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria che provvederà a trasmetterla al SISP della ASL di residenza/domicilio del paziente.

Spetta al SISP della ASL di residenza/domicilio valutare se sussistono le condizioni igienico-sanitarie del domicilio e comunicare alla Direzione Sanitaria la possibilità di attuare l'isolamento respiratorio.

Vedi allegato 3 Gestione dell'isolamento domiciliare.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

5.2 La diagnosi di TB polmonare ed extrapolmonare**5.2.1 La diagnosi di TB polmonare**Esami microbiologici

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 per la collettività.

La diagnosi certa di TB è primariamente una diagnosi microbiologica (esame microscopico/test di amplificazione degli acidi nucleici confermato dall'isolamento colturale) e pertanto dovranno essere messi in campo tutti gli sforzi per la raccolta di campioni respiratori idonei a confermare o ad escludere la diagnosi.

Campioni respiratori

È raccomandato in tutti i pazienti con TB polmonare l'inizio della terapia antitubercolare solo dopo aver raccolto almeno un campione biologico valido. [Indicatore 5 – allegato 1].

In caso di sospetta TB polmonare deve essere predisposta la raccolta di 2 campioni di espettorato spontaneo (almeno 5 ml) ottenuti a distanza di almeno 8 ore uno dall'altro (e di cui uno necessariamente del primo mattino).

Il medico richiederà [Indicatore 6 - allegato 1]:

- su un campione (generalmente sul primo e preferibilmente su quello del mattino) test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare (attualmente rilevazione di rRNA di *M. tuberculosis complex*), esame microscopico ed esame colturale per micobatteri;
- sull'altro (generalmente il secondo) campione l'esame microscopico da solo.

Non ci sono indicazioni a inviare in laboratorio ulteriori campioni di espettorato a meno che uno dei precedenti campioni sia risultato non idoneo (ad esempio campione salivare), in quest'ultimo caso il campionamento va ripetuto.

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. Il test molecolare in urgenza è attualmente eseguito utilizzando il test Xpert® MTB/RIF.

Il personale infermieristico, prima di inviare il campione in Laboratorio, deve verificare l'idoneità del campione stesso, facendo attenzione che si tratti di espettorato e non di saliva o altre secrezioni non idonee. 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.

Il personale di laboratorio indica nel referto dell'esame microscopico l'evenienza della non idoneità del campione (p.e. campione salivare) e, a meno che non riceva specifiche richieste dal reparto, non avvierà il test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare. Il campione salivare va comunque ripetuto.

Le procedure operative per la raccolta dei campioni biologici sono riportate nell'allegato 4.

In caso di mancata produzione di escreato spontaneo entro 12-24 ore al massimo (o prima se il paziente riferisce di non essere in grado di espettorare), il medico richiederà le seguenti procedure diagnostiche alternative (in ordine di priorità):

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 rilevazione dell'rRNA di *M. tuberculosis complex*) vive, 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 valida e da preferire in prima istanza rispetto al lavaggio broncoalveolare, in quanto l'esame dell'espettorato indotto ha resa diagnostica simile, è meno impegnativo per il paziente e lo espone a minori rischi.

2. Endoscopia bronchiale con esecuzione di broncoaspirato o lavaggio broncoalveolare (eseguito nel sito di malattia): un campione sul quale richiedere test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare (attualmente rilevazione dell'rRNA di *M. tuberculosis complex*), 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 da esaminare con test di amplificazione degli acidi nucleici e coltura.

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

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

3. 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 complex*), esame microscopico ed esame colturale per micobatteri.

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

- comunica immediatamente per via telefonica 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 e registrato presso il Laboratorio);
- 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/o a seguito di colloquio con il responsabile clinico del caso, l'identificazione di specie con metodi molecolari e/o proteomici;
- **esegue il test di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea (isoniazide) sul primo dei campioni di espettorato positivi per BAAR.**

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.

Emocolture per micobatteri

L'esecuzione di emocolture per micobatteri nei soggetti con TB attiva è indicata solo ed esclusivamente 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 in assenza di profilassi in atto per MAC.

Nei soggetti HIV- andrà inviato in laboratorio un solo flacone mentre nei soggetti HIV+ due emocolture raccolte nell'arco di 24 ore indipendentemente dalla febbre; non è indicato l'invio in laboratorio di ulteriori campioni di emocolture per micobatteri.

Interpretazione dei test di amplificazione degli acidi nucleici:

- se il campione respiratorio è positivo al test di amplificazione degli acidi nucleici in un paziente con quadro clinico-radiologico compatibile la diagnosi di TB attiva è confermata;
- se il campione respiratorio è negativo al test di amplificazione degli acidi nucleici per *M. tuberculosis* considerare che la negatività del test molecolare nei soggetti con esami microscopici diretti negativi per BAAR, riduce la probabilità 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. In questi casi il Laboratorio procederà autonomamente all'esecuzione del test molecolare per micobatteri non tubercolari, all'esame colturale e ad eventuali altri approfondimenti diagnostici (identificazione molecolare di specie e antibiogramma).**

La ricerca di *M. tuberculosis* con metodiche di diagnostica molecolare (test per la rilevazione di rRNA o DNA di *M. tuberculosis*) non è giustificata per il controllo dell'efficacia della terapia antitubercolare. **Va segnalato che i pazienti con recente trattamento per TB possono presentare una positività del test Xpert® MTB/RIF a distanza di mesi dal completamento di una terapia efficace: in questi casi (falsa positività documentata dall'esame colturale negativo e dall'assenza di segni clinico-radiologici di malattia) l'interpretazione del test e l'eventuale diagnosi di TB attiva devono basarsi sul giudizio clinico.**

Test di resistenza genotipici

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 farmacosenibilità fenotipici. In caso di discordanza tra le due metodiche è consigliata la discussione con il Medico dell'UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio, UOC deputata al trattamento delle forme resistenti di TB.

Il medico richiede il test di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea (isoniazide) 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 RR/MDR;

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

- soggetti provenienti (nati o residenti da almeno un anno) da paesi ad elevata endemia di ceppi MDR o ad elevata endemia tubercolare (Allegato 2);
- soggetti con TB HIV-associata;
- soggetti con esame microscopico dell'espettorato ancora positivo per BAAR dopo 2 mesi di trattamento adeguato, se non ancora disponibile il test di farmacosenibilità fenotipico sul campione iniziale, o se questo è risultato sensibile a rifampicina e isoniazide;
- **soggetti con test molecolare rapido (attualmente test Xpert® MTB/RIF) positivo per resistenza alla rifampicina (richiesta per altri farmaci di prima linea – isoniazide – e di seconda linea).**

Il Laboratorio comunque esegue il test di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea (isoniazide) in tutti i campioni iniziali di espettorato che risultano positivi per BAAR.

Nei casi di positività dei test di resistenza genotipica per rifampicina (e per rifampicina e isoniazide) il medico deve richiedere, in attesa del test fenotipico (attualmente con metodo MGIT), mediante contatto telefonico con il laboratorio di Microbiologia, l'esecuzione del test di resistenza genotipica ai farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e farmaci iniettabili di seconda linea).

È in fase di sperimentazione la determinazione rapida dell'ABG mediante analisi del sequenziamento dell'intero genoma Whole Genome Sequencing (WGS) su coltura dedicata. Nei casi di ceppi RR/MDR o nei casi nei quali si rileva una discordanza tra test di resistenza genotipico e test fenotipico il medico dell'UOC MIAR richiederà al Laboratorio la determinazione dell'ABG mediante analisi WGS su coltura dedicata.

La sperimentazione in corso per l'analisi WGS di tutti i primi isolati consentirà di valutare le recenti indicazioni sulla non necessità della conferma con metodo fenotipico dei risultati dell'antibiogramma genotipico eseguito con metodo WGS per i farmaci di prima linea quando si rilevi la sensibilità a tutti i farmaci (ovvero l'assenza di determinanti genici associati a resistenza).

Test di resistenza fenotipici

Sul primo ceppo isolato il laboratorio esegue sempre test di farmacosenibilità fenotipico con metodo rapido su farmaci di prima linea (H, R, E, Z) [Indicatore 7 - allegato 1]. Per ogni antimicobatterico in caso di resistenza al test di screening il predetto test viene ripetuto saggiando, se disponibili, anche ulteriori diluizioni dell'antibiotico; se la resistenza non viene confermata il ceppo viene refertato come sensibile

Sui ceppi MDR/XDR si esegue il test di farmacosenibilità fenotipico per i farmaci di seconda linea (Cicloserina, Linezolid, Bedaquilina, Clofazamina, Moxifloxacina, Levofloxacina, Amikacina, PAS, Etionamide) utilizzando colture su terreno liquido. Su richiesta si può eseguire, sempre su terreno liquido, anche il test di resistenza fenotipica per Streptomina. 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, registrandola, la risposta al medico del reparto.

Esami radiologici

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 scavato, adenopatia ilare, lesioni nodulari/miliariche diffuse; ecc.), nessun quadro radiologico, in particolare nei soggetti HIV+, permette di escludere a priori la TB, compreso un Rx del torace normale.

Per i controlli Rx torace nella TB polmonare durante la degenza ordinaria vedi par. 5.10.2.

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. 4.1.F).

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

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

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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 il medico deve specificare che il paziente è posto in isolamento respiratorio. Nei pazienti trasferiti da altri Ospedali per sospetta/accertata TB il medico di accettazione dovrà sempre richiedere insieme alla documentazione clinica quella iconografica degli esami radiologici eseguiti.

5.2.2. La diagnosi di TB polmonare nei casi 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. 4.1.D.2) 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; eventi epidemici, ecc.),

I criteri diagnostici della TB polmonare negli adulti con esami microbiologici negativi comprendono:

- almeno due esami microscopici dell'espettorato negativi per BAAR (dei quali almeno uno del primo mattino) con un test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare negativo per *M. tuberculosis complex*,
- quadro radiologico suggestivo di TB attiva,
- non risposta ad un ciclo di terapia antibiotica empirica a largo spettro
- decisione da parte del clinico di iniziare la terapia antitubercolare standard.

In termini generali si possono distinguere soggetti adulti che presentano o meno un forte sospetto di tubercolosi (Par. 4.1.F) sulla base del quale il clinico decide se iniziare o no il trattamento antitubercolare, considerando i suddetti elementi.

Nella scelta del trattamento antibiotico empirico si raccomanda di evitare antibiotici dotati di attività antimicobatterica

(in particolare fluorochinoloni, e poi macrolidi), poichè sono stati segnalati in letteratura casi di ritardata diagnosi di TB (pazienti con esame microscopico negativo ed esame colturale positivo) in soggetti trattati empiricamente con fluorochinoloni per sospette polmoniti comunitarie, che hanno presentato un iniziale miglioramento del quadro clinico-radiologico.

In caso di mancata risposta al trattamento antibiotico empirico e persistendo il sospetto clinico di TB è consigliata la ripetizione degli esami microbiologici dell'espettorato con il test molecolare utilizzando la procedura dell'espettorato indotto.

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 8 - allegato 1]), al termine dei primi due mesi di trattamento (o prima a giudizio del clinico) deve essere eseguita una valutazione clinica con Rx torace:

a) Nei soggetti 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 completare il trattamento di 6 mesi secondo gli schemi della tabella 2.

b) Nei soggetti nei quali dopo 2 mesi di terapia standard 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. 4.1.E) e il trattamento va sospeso (eventuale richiesta TC torace).

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

c) 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 2.

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.

5.2.3 La diagnosi di TB extrapolmonare

Nei pazienti con TB extrapolmonare il medico deve sempre escludere una contemporanea localizzazione polmonare (vedi par 5.2.1). Nei soggetti HIV+ con localizzazione pleurica eseguire sempre espettorati per BAAR anche con Rx torace negativo.

Esami microbiologici

Nei casi di sospetta localizzazione extrapolmonare, e a stretto giudizio del clinico, l'esame microscopico e colturale ed i test di amplificazione degli acidi nucleici per micobatteri possono essere estesi a campioni biologici del distretto anatomico interessato.

Nella diagnosi di sospetta TB extrapolmonare il medico deve sempre considerare l'esecuzione di biopsie e/o agoaspirati nel sito d'infezione con richiesta dei test di amplificazione degli acidi nucleici ed esame colturale.

Il medico deve richiedere inizialmente il test molecolare rRNA di *M. tuberculosis complex*, oltre che sui campioni respiratori, su liquor e altri liquidi biologici raccolti da cavità corporee (liquido pleurico, liquido peritoneale, liquido pericardico, ascessi).

Ulteriori test molecolari, (quali la ricerca tramite PCR o RT-PCR di DNA di *M. tuberculosis complex*) sono indicati su altre tipologie di campioni biologici quali urine, aspirato di linfonodo, biopsie, tessuti paraffinati e sangue.

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).

Nella TB linfonodale preferire la biopsia vs agoaspirato per la diagnosi colturale. Nella TB osteoarticolare eseguire biopsia o aspirato dell'ascesso paraspinale, biopsia articolare o aspirato di fluido articolare. Nella malattia disseminata/miliare eseguire emocoltura e considerare biopsia epatica, oltre al sito d'infezione, e agoaspirato midollare. NICE suggerisce la titolazione di adenosina deaminasi (ADA) nel liquor, nel liquido pleurico, ascitico e pericardico nella diagnosi delle rispettive forme di TB extrapolmonare (un livello > 70 U/l è indicativo di TB). Considerare forte sospetto clinico di TB intestinale se presenti febbre, sudorazioni notturne, coinvolgimento polmonare e ascite.

Nella meningite tubercolare la resa diagnostica dell'esame microscopico e colturale del liquor aumenta con il numero di rachicentesi eseguite e la quantità di 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 ma negatività degli esami microscopico e molecolare, ripetere rachicentesi (entro 24-48 ore). Nella meningite tubercolare (urgenza infettivologica) un ritardo diagnostico e terapeutico è associato a un'elevata mortalità e/o sequele neurologiche.

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 coroide sono suggestivi di TB disseminata.

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.

Vedi allegato 4 per le procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri.

Esami radiologici

Nella diagnosi di sospetta TB extrapolmonare va considerato il ruolo, spesso determinante, delle varie tecniche di imaging, le cui indicazioni sono riportate nella successiva tabella 1.

Qualora non vi sia certezza della diagnosi mediante gli esami di laboratorio e nei casi di imaging dubbio, sia la TC sia US possono guidare la biopsia delle lesioni sospette per consentire la diagnosi microbiologica e/o istologica.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
Tabella 1 - 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 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 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 mdc / RM addome 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.

5.2.4. La diagnosi immunologica

L'accertata presenza di Infezione Tubercolare Latente, documentata da una risposta positiva al test tubercolinico TST o al test IGRA, rappresenta uno degli esami da considerare nell'iter diagnostico dei casi di sospetta TB.

**PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE**

Si raccomanda l'esecuzione test tubercolinico TST tutti i casi di sospetta TB polmonare. Per l'indicazione all'esecuzione del test IGRA vedi paragrafo 5.12.1.

Nei soggetti adulti l'uso del TST o del test IGRA non è raccomandato per la diagnosi o per escludere una TB attiva.

5.3 Terapia della TB polmonare farmacosensibile

5.3.1 Terapia dei nuovi casi HIV-

In tutti i casi di TB attiva o sospetta che non siano già a conoscenza della positività deve essere offerto il test HIV [indicatore 9 - allegato 1].

Nei nuovi casi di TB, sia nei soggetti HIV+ sia HIV-, si raccomanda (schema terapeutico 1 Tab. 2) il trattamento nella fase iniziale o intensiva (durata 8 settimane) con H, R, Z e E [indicatore 10 - allegato 1] 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).

Nei casi di TB bacillifera il trattamento va iniziato entro un giorno dalla comunicazione dell'esame microscopico/molecolare [Indicatore 11 – allegato 1].

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. 2).

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

Nella forma polmonare molto avanzata (par. 4.5) con riscontro di numerosi BAAR all'esame microscopico alcuni esperti suggeriscono l'aggiunta al regime standard iniziale della S, se non controindicazioni e ceppo sensibile, per la sua elevata attività battericida.

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 obbligata sostituzione di farmaci per intolleranza/reazione avversa, è riportato nel Par. 5.8.

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

- sia disponibile il solo isolamento colturale 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.

La durata complessiva del trattamento delle forme farmacosensibili deve essere prolungata fino a 39 settimane (9 mesi) nei casi in cui al termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento antitubercolare con H R Z E persista la positività delle colture.

È parere di esperti proseguire la durata complessiva della terapia fino a 39 settimane (9 mesi) anche nei soggetti in cui siano presenti cavitazioni documentate alla radiografia iniziale del torace; in questi casi la decisione di prolungare il trattamento fino a 9 mesi può essere presa valutando anche la presenza alla diagnosi di TB di: calo ponderale significativo (> 10% del peso corporeo ideale), tabagismo attivo, diabete mellito, sieropositività per HIVAb o altre condizioni di immunosoppressione, o una forma radiologica di TB molto avanzata.

Lo schema terapeutico va reimpostato non appena disponibili i risultati del test di farmacosensibilità.

Durante la degenza la somministrazione dei farmaci antitubercolari avviene sotto diretto controllo infermieristico con DOT nei casi raccomandati (per. 5.9). L'indicazione a sospendere la somministrazione controllata viene decisa dal *case manager* in presenza di adeguati livelli di aderenza alla terapia da parte del paziente.

Durata complessiva in caso di interruzioni

Il trattamento si intende completato con l'assunzione del totale delle dosi (Tab. 2), 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. 4.1.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).

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

Non sono raccomandati regimi terapeutici nella TB accertata (Par. 4.1.D) di durata inferiore a 6 mesi (maggiore frequenza di recidive vs. regimi terapeutici durata ≥ 6 mesi).

Tabella 2 - Schemi terapeutici raccomandati nella tubercolosi polmonare farmacosensibile degli adulti

FASE INIZIALE/INTENSIVA		FASE DI CONTINUAZIONE		Dosi totali
Farmaci	Frequenza e durata	Farmaci	Frequenza e durata ^{a, b}	
Isoniazide Rifampicina ^c Pirazinamide Etambutolo	Giornaliera per 8 settimane	Isoniazide Rifampicina	Giornaliera per 18 settimane	182
Isoniazide Rifampicina ^c Pirazinamide Etambutolo	Giornaliera per 8 settimane	Isoniazide Rifampicina	Trisettimanale ^b per 18 settimane	110

^a 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) persista la positività delle colture.

^b 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+. Negli schemi di somministrazione trisettimanale è raccomandata la terapia direttamente osservata (DOT).

^c La rifampicina può essere sostituita dalla rifabutina nei soggetti HIV+ che assumono antiretrovirali per i quali sia controindicato l'uso concomitante della rifampicina (vedi Par. 5.3.2).

5.3.2 Terapia nei nuovi casi HIV+ e inizio della ART

La TB è la patologia trasmissibile più frequente nei soggetti con malattia HIV/AIDS. La terapia antiretrovirale di combinazione (ART) riduce, ma non annulla, l'eccesso di rischio di sviluppare la TB, in particolare nei soggetti con basso numero della conta dei linfociti CD4+ all'inizio dell'ART e con mancata risposta viroimmunologica alla terapia. Nei soggetti HIV+ è di fondamentale importanza l'inizio precoce della ART e il trattamento della ITL. La ART 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 della TB HIV-associata è resa difficile da una serie di problemi: le interazioni farmacologiche tra rifamicine e farmaci antiretrovirali, la sovrapposizione di effetti collaterali comuni ad alcuni farmaci antitubercolari e antiretrovirali, il *pill burden* e l'aderenza alle terapie, il malassorbimento dei farmaci antitubercolari, lo sviluppo potenziale di ceppi di *M.tuberculosis* farmaco-resistenti e la possibile insorgenza della sindrome infiammatoria da immunoricostruzione. È inoltre fondamentale per ogni struttura che ha in cura soggetti con malattia da HIV/AIDS dotarsi di procedure per la prevenzione della trasmissione nosocomiale della TB che comprendono misure amministrative, ambientali e di protezione individuale.

L'uso concomitante di rifamicine, in particolare rifampicina, e farmaci antiretrovirali (NRTI, PI, NNRTI, INSTI e antagonisti del co-recettore CCR5) a causa delle note interazioni farmacologiche è spesso controindicato o richiede degli aggiustamenti nella posologia dei due farmaci (vedi tabella 4). Non sono invece dimostrate interazioni farmacologiche significative tra NRTI (ad eccezione di Tenofovir alafenamide, TAF) o inibitori della fusione (Enfuvirtide) e rifamicine.

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.

L'inizio della ART è fortemente raccomandato durante la terapia antitubercolare a prescindere dal valore dei linfociti CD4 e della viremia HIV, e non deve essere ritardato oltre il termine della fase iniziale (8 settimane) della terapia antitubercolare. Dati consolidati di letteratura e tutte le linee-guida internazionali raccomandano nei pazienti con conta CD4 < 50 cellule/mm³ l'inizio della ART entro le prime 2 settimane di trattamento della TB.

 	Percorso Clinico	Per.Cli. n. 26/20	Rev. n. 08 del 13/01/2020	Pag. 29 di 97
PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE				

In pazienti con TB del sistema nervoso centrale la ART 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 è raccomandata 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 3.

Nei soggetti HIV+ gli schemi di terapia antitubercolare sono sovrapponibili a quelli dei soggetti HIV- (par. 5.3.1). Nei nuovi casi di TB farmacosensibile HIV-associata si raccomanda (schema terapeutico 1 Tab. 2) il trattamento nella fase iniziale o intensiva (durata 8 settimane) con H, R, Z e E [indicatore 10 - allegato 1] 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.

Nei soggetti HIV+, analogamente ai soggetti HIV-, la durata complessiva del trattamento delle forme farmacosensibili deve essere prolungata fino a 39 settimane (9 mesi) nei casi in cui al termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento antitubercolare persista la positività delle colture.

È raccomandato l'inizio della terapia antitubercolare solo dopo aver raccolto almeno un campione biologico valido (par. 5.2.1).

Nei soggetti HIV+ è raccomandato lo schema di somministrazione giornaliera delle rifamicine (R/RFB) per l'intero ciclo terapeutico o in alternativa la somministrazione giornaliera nella fase iniziale seguita dalla somministrazione trisettimanale nella fase di continuazione sotto osservazione diretta della terapia (DOT).

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
Tabella 3 - Raccomandazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale nella tubercolosi HIV-associata

Pazienti non in ART all'epoca della diagnosi di tubercolosi ^(a, b, c, d)	
Tutti i pazienti con HIV e TB devono iniziare la ART indipendentemente dalla conta di CD4+. L'inizio del trattamento dovrebbe essere differenziato in rapporto alla conta di CD4+.	
CD4+ < 50/mm³	Nei pazienti con CD4+ < 50/mm ³ iniziare la ART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare (valutare interazioni farmacologiche, effetti collaterali farmaci antitubercolari e aderenza; sono esclusi i soggetti con localizzazione del SNC). [Indicatore 12 - allegato 1].
CD4+ > 50/mm³	Nei pazienti con CD4+ > 50/mm ³ iniziare la ART non oltre le 8 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare (valutare interazioni farmacologiche, effetti collaterali farmaci antitubercolari e aderenza). Nei pazienti con alcune forme gravi di TB (p.e. miliare/disseminata o TB MDR/XDR) considerare l'inizio della ART entro 4 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare, in particolare nei pazienti con CD4+ tra 50 e 200/mm ³ .
Pazienti in ART all'epoca della diagnosi di tubercolosi ^(a, b, c, e)	
ART efficace	Continuare trattamento antiretrovirale in corso, adeguando la scelta delle rifamicine ai farmaci utilizzati (rifabutina se in terapia con PI/r), anche considerando la gravità della malattia tubercolare.
ART 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 NRTI/NNRTI/PI/INSTI, anche considerando la gravità della malattia tubercolare.

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

- Efavirenz con Rifampicina, associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir alafenamide (TAF).

Alternativo:

- Raltegravir BID con Rifampicina, associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir alafenamide (TAF).
- Dolutegravir BID con Rifampicina, associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir alafenamide (TAF).

Opzionale:

- Darunavir/r con Rifabutina associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir alafenamide (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 della ART 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. La profilassi con prednisone nelle prime 4 settimane di ART (40 mg/die OS per le prime due settimane e 20 mg/die nelle successive 2 settimane) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di IRIS TB-associata in uno studio randomizzato placebo-controllato in pazienti che iniziano ART con conta di CD4+ < 100 cellule/mm³, e va pertanto considerata.

^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 ART dopo 2 mesi dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta iniziale dei CD4. Nelle donne in gravidanza iniziare la ART il più precocemente possibile.

^e Va rilevato che l'immunoricostruzione indotta da una ART efficace può nei primi mesi dall'inizio della stessa slatentizzare una TB subclinica (non diagnosticata in precedenza) ("IRIS TB-associata *unmasking*"; vedi par. 5.3.3). Prima dell'inizio della ART 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 occulta/ *unmasking* (o una micobatteriosi una micobatteriosi non tubercolare). **Nei soggetti in valutazione per IRIS TB-associata *unmasking* deve essere posta particolare cautela nel revocare la misura dell'isolamento respiratorio.**



 	Percorso Clinico	Per.Cli. n. 26/20	Rev. n. 08 del 13/01/2020	Pag. 31 di 97
PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE				

Tabella 4 - Uso della rifabutina e della rifampicina associato ai farmaci antiretrovirali nei soggetti HIV+ (a, b)

Farmaco antiretrovirale	Uso con Rifabutina	Dosaggio mg/die		Uso con Rifampicina	Dosaggio mg/die	
		Rifabutina	Antiretrovirale		Rifampicina	Antiretrovirale
INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITPASI INVERSA (NNRTI)						
Nevirapina (NVP) Generico	SI	300 ^c	Invariato	NO	—	—
Efavirenz (EFV) Generico	SI	450 ^d	Invariato	SI	600	600 ^e
Etravirina (ETR) INTELENCE	SI ^f	300	Invariato	NO	—	—
Rilpivirina (RPV) EDURANT	SI	300	50	NO	—	—
Rilpivirina (RPV) EVIPLERA	SI ^g	300	RPV 25 + 25 ^g	NO	—	—
Doravirina (DOR) PIFELTRO ^h	SI	300	100x2	NO	—	—
INIBITORI DELLE PROTEASI ⁱ						
Con booster di Ritonavir (PI/r): Atazanavir (ATV/r) REYATAZ; Darunavir (DRV/r) PREZISTA	SI	150 ⁱ	Invariato ⁱ	NO	—	—
Con booster di Cobicistat (PI/c): Atazanavir (ATV/c) EVOTAZ; Darunavir (DRV/c) REZOLSTA	NO ^m	—	—	NO	—	—
INIBITORI DELL'INTEGRASI (INSTI)						
Raltegravir (RAL) ISENTRESS	SI	300	invariato	SI ⁿ	600	800x2/die ⁿ
Elvitegravir (EVG)/cobicistat (c): STRIBILD, GENVOYA	NO ^o	—	—	NO	—	—
Dolutegravir (DTG): TIVICAY	SI	300	invariato	SI ^p	600	50x2/die
Dolutegravir (DTG): TRIUMEQ ^q , DOVATO ^q	SI	300	invariato	SI ^q	600	DTG 50 + 50/die ^q
Bictegravir (BIC) BIKTARVY ^r	NO	—	—	NO	—	—
ANTAGONISTI DEL CO-RECETTORE CCR5						
Maraviroc (MVC) CELSENTRI	SI ^s	300	^s	NO ^s	—	—



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

^a Gli aggiustamenti posologici sopraindicati derivano 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, Lamivudina, 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; EACS considera la somministrazione di TAF in associazione con Rifabutina, in assenza di alternative valide, alla dose (raddoppiata) di 10 mg BID.

^c Maggiore incidenza di rash e leucopenia vs EFV. Aumentata 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/mm³ e negli uomini con CD4 > 400/mm³ (elevata tossicità epatica). È 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). È raccomandato uno stretto monitoraggio per i possibili effetti tossici da RFB: p.e. uveiti o neutropenia o aumento ALT.

^e Si raccomanda uno stretto monitoraggio virologico e l'esecuzione della TDM di EFV nei soggetti con elevato BMI. EFV è controindicato in gravidanza. Per ATRIPLA (combinazione di EFV+FTC+TDF in un'unica compressa) valgono le stesse considerazioni di EFV; 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 valide. L'uso di ETR con RFB in associazione ad altri PI/r è sconsigliato.

^g EVIPLERA (Rilpivirina in associazione fissa con emtricitabina e TDF). L'associazione RPV/RFB deve essere utilizzata con cautela ed in assenza di alternative valide; in questi casi si raccomanda di assumere una compressa aggiuntiva da 25 mg di Rilpivirina al giorno in contemporanea a EVIPLERA. È raccomandata l'esecuzione del TDM. La co-somministrazione di ODEFSEY (Rilpivirina in associazione fissa con Emtricitabina e TAF) con le rifamicine è controindicata.

^h DELSTRIGO (Doravirina in associazione fissa con Lamivudina e TDF): con Rifabutina somministrare una dose al giorno da 100 mg di Doravirina circa 12 ore dopo DELSTRIGO, da continuare per almeno due settimane dopo la sospensione di Rifabutina.

ⁱ Lopinavir/r (LPV/r) KALETRA e Fosamprenavir/r TELZIR non sono raccomandati nella terapia d'esordio. Alcune associazioni tra classi di farmaci antiretrovirali, quali PI/r o PI/c + INSTI 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.

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

^m Allo stato attuale l'associazione ATV/c o DRV/c con rifabutina non è raccomandata. Alcuni esperti suggeriscono, in assenza di alternative valide, 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; in questi casi è raccomandato, oltre TDM, uno stretto monitoraggio virologico e dei possibili effetti tossici da RFB (p.e. uveiti, neutropenia, aumento ALT). La co-somministrazione di SYMTUZA (DRV/c in associazione con Emtricitabina e TAF) con le rifamicine è controindicata.

ⁿ Si raccomanda con raltegravir 400 mg alla dose (raddoppiata) di 800 mg BID in associazione a rifampicina uno stretto monitoraggio virologico o l'uso alternativo della RFB come rifamicina. Nella terapia del paziente con coinfezione HIV-TB non deve essere utilizzata la formulazione di raltegravir a 600 mg una volta al giorno.

^o STRIBILD: EVG/c in associazione fissa con Tenofovir (TDF) e Emtricitabina. GENVOYA: EVG/c in associazione fissa con 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 valide, al dosaggio di 150 mg tre volte la settimana (BHIVA al dosaggio di 150 mg/die); in questi casi si raccomanda uno stretto monitoraggio virologico e dei possibili effetti tossici da RFB.

^p Solo in assenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi; in presenza di resistenza accertata o sospetta alla classe degli inibitori dell'integrasi l'associazione di DTG con Rifampicina deve essere evitata. Nell'utilizzo di DTG con Rifampicina si raccomanda uno stretto monitoraggio virologico.

^q Solo in assenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi; in presenza di resistenza accertata o sospetta alla classe degli inibitori dell'integrasi l'associazione di DTG con Rifampicina deve essere evitata. Nell'utilizzo di DTG con Rifampicina si raccomanda uno stretto monitoraggio virologico.

**PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE**

Poiché la dose di DTG è 50 mg due volte al giorno quando cosomministrato con rifampicina, la cosomministrazione di rifampicina con TRIUMEQ non è raccomandata; se non alternative valide aggiungere DTG (TIVICAY) 50 mg/die. Poiché DOVATO è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione di rifampicina, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di DTG (TIVICAY), circa 12 ore dopo DOVATO. La co-somministrazione di JULUCA (Dolutegravir in associazione fissa con Rilpivirina) con rifampicina è controindicata; con rifabutina somministrare un'ulteriore compressa da 25 mg di Rilpivirina al giorno contemporaneamente a JULUCA.

Allo stato attuale BIKTARVY (Bictegravir in associazione fissa con Emtricitabina e TAF) è controindicato con le rifamicine.

^s Se MVC utilizzato con RFB e Fosamprenavir/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. Fosamprenavir/r) dosaggio 600 mg x 2/die; non utilizzare MVC con R ed un potente inibitore del citocromo CYP3A (quali Atazanavir/r o Darunavir/r). Non utilizzare MVC in associazione a R e Efavirenz

5.3.3 Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione TB-associata paradossale e *unmasking*

Nei soggetti immunocompetenti la risposta immunologica alla terapia antitubercolare è alla base delle cosiddette “reazioni paradossali”, 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) o del quadro radiologico in corso di terapia antitubercolare efficace non attribuibile 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 paradossali nei soggetti immunocompetenti sono la presenza di una localizzazione extrapolmonare e la forma disseminata di TB.

Nei soggetti con malattia HIV/AIDS che iniziano la ART o modificano un regime ART in fallimento l’immunoricostruzione si osserva nel 10-36% dei casi con quadri clinici definiti come “sindrome infiammatoria da immunoricostruzione” (IRIS). Le infezioni da micobatteri, comprese quelle da MAC, sono le infezioni più spesso associate alla IRIS, con una frequenza dei quadri associati a TB del 18% (range 4-54%) ed una mortalità fino al 4%.

In corso di ART sono possibili due diverse situazioni cliniche: l’iniziale peggioramento clinico/radiologico di una tubercolosi già in trattamento o la slatentizzazione di una tubercolosi subclinica in precedenza non rilevata. Nel primo caso la IRIS insorge, dopo l’inizio dell’ART, in pazienti già in trattamento antitubercolare (IRIS TB-associata paradossale). Nella seconda situazione l’insorgenza della IRIS indotta dalla ART permette di diagnosticare una TB subclinica in pazienti non in trattamento antitubercolare (IRIS TB-associata *unmasking*, “TB che si manifesta in virtù della IRIS”).

La maggior parte dei casi di IRIS si sviluppano nei primi tre mesi dall’inizio della ART, con una mediana di 11-22 giorni.

Nei pazienti in trattamento antitubercolare e ART (iniziata nei 2-3 mesi precedenti) la diagnosi di IRIS TB-associata va sospettata in presenza di peggioramento o insorgenza ex novo di manifestazioni cliniche o quadri radiologici (vedi allegato 5) e dei seguenti fattori:

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

Nei casi ad elevato rischio di insorgenza di IRIS TB-associata (p.e. soggetti con linfociti CD4+ < 50/mm³) può essere appropriato un controllo clinico anche dopo 2 settimane dall’inizio della ART.

La diagnosi di IRIS 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 ART o dei farmaci antitubercolari (p.e. febbre da farmaci),
- altre patologie concomitanti o nuove infezioni.

L’immunoricostruzione indotta da una ART efficace può nei primi mesi dall’inizio della stessa slatentizzare una TB subclinica (IRIS TB-associata *unmasking*) non diagnosticata in precedenza. La IRIS TB-associata *unmasking* è caratterizzata da una 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). Nei soggetti che iniziano la ART, in particolare quelli con bassa conta dei linfociti CD4+ (< 100/mm³), il medico deve sempre eseguire un’accurata valutazione dei segni/sintomi compatibili con la TB (p.e. tosse, sudorazioni notturne, febbre o calo ponderale) insieme all’esecuzione delle procedure diagnostiche al fine di escludere una TB occulta/IRIS TB-associata *unmasking* (o eventualmente una micobatteriosi non tubercolare), anche in considerazione della sintomatologia spesso scarsa in questi pazienti; particolare attenzione va posta nei soggetti con fattori di rischio/patologie-condizioni favorevoli alla TB: immigrati da paesi ad elevata endemia, tossicodipendenti, soggetti con malnutrizione-caloria ponderale, ecc.. Nei soggetti ricoverati in valutazione per IRIS TB-associata *unmasking* deve essere disposto l’isolamento respiratorio e deve essere posta particolare cautela nel revocare tale misura in regime di ricovero.

La IRIS TB-associata è una sindrome di solito autolimitante: nella maggioranza dei casi dura 1-6 settimane. 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, sopraclavicolare 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 tubercoli cerebrali, meningiti, mieloradicopatie), comparsa di sierositi (pleurite, pericardite,

 	Percorso Clinico	Per.Cli. n. 26/20	Rev. n. 08 del 13/01/2020	Pag. 35 di 97
PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE				

peritoniti con o senza versamento), ipercalcemia, ascessi intraddominali (milza, fegato) e m. psoas, perforazione intestinale, parotite, orchiepididimite, IRA, artrite.

È documentata in corso di IRIS la cuticonversione del test tubercolinico, in precedenza negativo.

Nella IRIS TB-associata non sono di norma necessarie modificazioni o sospensioni della terapia antiretrovirale, e, soprattutto, antitubercolare. Nei casi di IRIS lieve-moderata la terapia sintomatica consiste in farmaci antiinfiammatori non steroidei come ibuprofene. 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 4-6 settimane. 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. 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 IRIS e prima dell'uso va esclusa una possibile resistenza ai farmaci antitubercolari. Valutare sempre la necessità del drenaggio chirurgico nelle forme ascessuali.

La profilassi con prednisone nelle prime 4 settimane di ART (40 mg/die OS nelle prime due settimane e 20 mg/die nelle successive due settimane) ha dimostrato di ridurre in modo significativo l'incidenza di IRIS TB-associata in uno studio randomizzato placebo-controllato in pazienti HIV con CD4+ <100 cell/mm³. Tale strategia deve quindi essere considerata all'inizio della terapia antiretrovirale nel paziente con coinfezione HIV-TB.

Tenendo conto delle considerazioni espresse sui criteri diagnostici vengono attualmente consigliati per la diagnosi di IRIS TB-associata paradossa e "unmasking" nei soggetti con HIV/AIDS i criteri riportati nell'allegato 5.

5.4 Terapia della TB extrapolmonare farmacosensibile

I principi di base della terapia antitubercolare delle forme polmonari (Par. 5.3) 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 5 nelle quali la fase di continuazione viene protratta per 10 mesi). Per la raccolta dei campioni biologici da siti extrapolmonari vedi allegato 4.

Tabella 5 - Trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacosensibile degli adulti

Localizzazione	Durata complessiva della terapia in mesi	Note
Linfonodale	6 ^a	Possibile beneficio dal drenaggio linfonodale. Valutare anche micobatteri atipici.
Osteoarticolare	9 (12 mesi HIV+) ^b	Valutazione chirurgica nella forma vertebrale se compressione midollare o instabilità della colonna vertebrale.
Pleurica	6	Empiema tubercolare richiede drenaggio pleurico (spesso con approccio chirurgico tradizionale o videoassistito) ed una durata maggiore della terapia.
Pericardica	6	Dosaggio prednisolone: iniziare con 60 mg/die (adulti) scalando progressivamente fino a sospendere dopo 2-3 settimane.
Meningea/SNC ^c (vedi Tab. 6)	12	Nella meningite tubercolare (urgenza infettivologica) un ritardo diagnostico e terapeutico è associato ad un'elevata mortalità e/o sequele neurologiche; di conseguenza <u>nei casi sospetti il trattamento empirico deve essere iniziato il più precocemente possibile senza attendere la conferma dei test molecolari o microbiologici</u> , o anche se negativi. Considerare la terapia chirurgica in caso di ipertensione endocranica.
Malattia disseminata (compresa forma miliare)	9 (12 mesi HIV+) ^b	Escludere localizzazione SNC per la durata della terapia. Nella localizzazione epatica sono frequenti le alterazioni degli esami di funzionalità epatica. Alcuni esperti suggeriscono l'uso di corticosteroidi nelle forme con insufficienza respiratoria
Genitourinaria	6	Se ostruzione ureterale/idronefrosi procedure chirurgiche; nefrectomia in casi particolari.
Peritoneale/intestinale	6	Dati non conclusivi sull'efficacia dei corticosteroidi nella riduzione delle complicazioni fibrotiche.
Cutanea	6	

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

^b 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. **Alcuni esperti suggeriscono l'uso preoperatorio del drenaggio percutaneo tramite catetere nella TB spinale con ascesso del muscolo psoas al fine di aumentare l'efficacia della terapia medica, ridurre il trauma chirurgico e le complicanze post operatorie.**

^c 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. **In**

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

un trial clinico di fase II randomizzato in doppio cieco è stata valutata l'efficacia di R ad alte dosi (fino a 30 mg/Kg/die OS nel primo mese) con conseguente aumento della concentrazione a livello del liquor: nei 20 soggetti trattati con 30 mg/Kg è stata osservata una riduzione della mortalità vs 40 soggetti trattati con 10-20 mg/Kg/die senza aumento degli eventi avversi di grado 3 o 4.

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. Nella tabella 6 è riportato l'uso dei farmaci nella TB meningea/SNC.

Tabella 6 - Farmaci antitubercolari nelle infezioni del SNC

Farmaco	Passaggio attraverso la barriera emato-liquorale (% livelli sierici)
Isoniazide	Buono (20-100%)
Rifampicina	Sufficiente; meningite (10-20%)
Rifabutina	Buono (30-70%)
Pirazinamide	Buono (75-100%)
Etambutolo	Sufficiente solo nella meningite (4-64%)
Fluorochinoloni (Lfx, Mfx)	Sufficiente (5-10%); meningite (50-90%)
Bedaquilina	Esperienza molto limitata nella meningite tubercolare. Sono riportati dati in letteratura di insufficienti livelli di Bdq nel liquor.
Cicloserina	Buono (50-100%)
Clofazimina	Insufficiente
Linezolid	Buono (50-70%)
Imipenem/Cilastatina Meropenem	Sia Imipenem che Meropenem raggiungono concentrazioni apprezzabili nel liquor ma Meropenem è ritenuto essere meno neurotossico (convulsioni)
Amoxicillina/ Clavulanato	Sufficiente solo nella meningite
Aminoglicosidi (S, Amk)	Insufficiente; per via intratecale efficacia non dimostrata
Delamanid	Esperienza molto limitata nella meningite tubercolare
Etionamide Protionamide	Buono (100%)
PAS	Sufficiente solo nella meningite (10-50%)

5.5 Terapia corticosteroidica nella TB

L'uso dei corticosteroidi nelle localizzazioni extrapolmonari è sempre raccomandato nella TB pericardica e meningea.

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 IRIS.

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.

Nella pleurite tubercolare l'uso dei corticosteroidi in associazione alla terapia specifica non ha dimostrato differenze significative nel migliorare la funzionalità polmonare residua e nella riduzione della mortalità nei confronti della sola terapia antitubercolare. **Non vi sono evidenze che supportano l'uso di routine dei corticosteroidi nella pleurite tubercolare tuttavia, una recente Review Cochrane, ha evidenziato come l'utilizzo dei corticosteroidi possa essere correlato a una potenziale riduzione del tempo di risoluzione della pleurite e delle sequele della stessa (aderenza ed ispessimenti).**

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.

Dosaggio desametasone nella meningite tubercolare degli 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 paradossie 10% casi).

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.

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 di seguito riportato nella tabella 5.

5.6 Farmacovigilanza e gestione clinica degli eventi avversi ai farmaci antitubercolari

5.6.1 Monitoraggio e gestione attivi degli eventi avversi (aDSM)

La farmacovigilanza è definita dall'OMS come "la scienza e le attività relative all'individuazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato ai farmaci". L'OMS identifica due approcci principali alla farmacovigilanza: spontaneo e attivo. Mentre nella segnalazione spontanea (o volontaria) non vengono intraprese misure attive per cercare le reazioni avverse, in quella attiva vengono adottate misure proattive per rilevare problemi di sicurezza. Ciò si ottiene mediante il monitoraggio attivo all'inizio, durante e talvolta anche alla fine del trattamento. Nella farmacovigilanza attiva gli eventi possono essere rilevati mediante il monitoraggio dei dati dei pazienti, l'inchiesta diretta e con test di laboratorio a intervalli predefiniti.

Quando si parla di monitoraggio e gestione attivi della sicurezza dei farmaci per la TB (active TB drug-safety monitoring - aDSM) ci si riferisce invece alla valutazione clinica e di laboratorio attiva e sistematica dei pazienti in trattamento con i nuovi farmaci antitubercolari, con nuovi regimi MDR-TB o con regimi XDR-TB per rilevare, gestire e segnalare le tossicità da farmaci, sia sospette che confermate.

L'aDSM è una componente integrale della gestione programmatica della TB resistente ai farmaci (programmatic management of drug-resistant TB - PMDT). Oltre al monitoraggio della sicurezza dei farmaci, l'aDSM comprende anche una componente che promuove la gestione clinica di tutti gli effetti collaterali e degli eventi avversi indipendentemente dalla loro gravità. Questi devono essere ricercati ad ogni contatto con il paziente, documentati sulla cartella clinica e trattati in modo prudente ed efficace, per consentire al paziente di continuare il trattamento senza rischi e sino alla fine, secondo l'indicazione clinica.

5.6.2 Epatite da farmaci

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 dal 5 al 28% dei pazienti trattati. L'aumento asintomatico delle transaminasi avviene nel 20% circa dei soggetti in terapia antitubercolare standard con 4 farmaci. L'epatite tossica da farmaci antitubercolari (H, R, Z, RFB, Eto/Pto, Bdq, PAS) non è sempre sintomatica e può comparire dopo settimane/mesi dall'inizio del trattamento (circa 16 settimane dall'inizio della terapia, con un intervallo variabile 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 a quella trisettimanale. La rifampicina può indurre ittero anche senza la comparsa di ipertransaminasemia o un'aumento significativo di bilirubina e/o ALP rispetto all'aumento di ALT.

Nella gestione dell'epatite da farmaci va considerato: a) se il paziente è nella fase iniziale o nella fase di continuazione della terapia, b) la gravità del danno epatico e della malattia tubercolare.

Occorre escludere altre cause di epatite acuta e l'uso di altri farmaci non antitubercolari o sostanze potenzialmente epatotossiche quali integratori (anche a base di erbe). 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 associate a 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 all'inizio del trattamento, infezione da HIV, uso contemporaneo di altri farmaci epatotossici, gravidanza o primo trimestre post-partum, età > 35 anni.

In corso di terapia antitubercolare, nei soggetti con i suddetti fattori di rischio si raccomanda un controllo settimanale delle transaminasi, ALP e della bilirubina 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, ALP o della bilirubina.

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

I farmaci epatotossici (H, R e Z nelle forme farmacosensibili; Pto/Eto, PAS e Bdq nelle forme MDR/XDR) vanno sospesi in caso di:

- Epatite acuta sintomatica: qualunque sia il valore di ALT e bilirubinemia riscontrato,
- Epatite asintomatica: se transaminasi superiori a 3 volte i valori normali in soggetti con fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

- Epatite asintomatica: se 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. In generale, l'epatite dovuta a farmaci si risolve con l'interruzione del farmaco sospetto.

Schema di reintroduzione dopo un episodio di epatotossicità

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 (vedi tab. 12).

L'introduzione di fluorochinoloni generalmente non provoca un'esacerbazione del danno epatico quando prescritti in pazienti che hanno sviluppato epatotossicità con i farmaci di prima linea. Un aumento del rischio di epatotossicità correlata ai fluorochinoloni è stato associato all'età giovanile, al sesso maschile, all'abuso di alcol, allo stato di portatore di epatite B e all'uso concomitante di cefalosporine o carbapenemi.

Prevalente danno epatocellulare se solo ALT > 5 volte il valore normale o rapporto ALT/ALP > 5. Prevalente danno colestatico se solo ALP > 2 volte il valore normale o rapporto ALT/ALP < 2. *Pattern* misto se rapporto ALT/ALP tra 2 e 5. Schema di reintroduzione sequenziale 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 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 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).
- ☐ Se malattia tubercolare grave mantenere E + S + Lfx durante l'epatite.

Nel caso non sia possibile reintrodurre uno dei farmaci di prima linea devono essere applicati gli schemi terapeutici della TB resistente ai farmaci (vedi tabella 12).

5.6.3 Reazioni allergiche

Tutti i farmaci antitubercolari possono causare un'eruzione cutanea, la cui gravità ne determina la gestione clinica. Nel caso di eruzione cutanea compatibile con reazione allergica in corso di terapia antitubercolare il medico deve sospendere tutti i farmaci. Qualsiasi farmaco identificato come causa di una reazione grave deve essere definitivamente sospeso. I corticosteroidi per via EV possono essere utilizzati per trattare le reazioni sistemiche gravi in corso di TB.

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 (tabella 7) 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.

Nel caso non sia possibile reintrodurre uno dei farmaci di prima linea devono essere applicati gli schemi terapeutici della TB resistente ai farmaci (vedi tabella 12).

Tabella 7 - 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. Streptomina	125 mg	250 mg	500 mg	Dose intera

5.6.4 Gestione degli altri eventi avversi

Nella tabella 8 è riportata la gestione degli altri eventi avversi più comuni ai farmaci antitubercolari.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
Tabella 8 - Gestione degli eventi avversi più comuni ai farmaci antitubercolari

EVENTI AVVERSI *	FARMACI SOSPETTI **	GESTIONE	COMMENTI
Nausea e vomito	Eto, Pto, PAS, Bdq, H, R, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Dlm	Avviare un approccio graduale per gestire la nausea e il vomito, regolando dapprima la somministrazione dei farmaci (es somministrazione notturna o frazionata o con spuntino leggero primadei farmaci senza ridurre la dose complessiva) e poi medicando con antiemetici (metoclopramide 30 minuti prima dei farmaci anti-TB; poi ondansetron, 30 minuti prima dei farmaci anti-TB e di nuovo otto ore dopo).	La nausea e il vomito sono comuni nelle prime settimane di terapia e di solito diminuiscono con il tempo e con la terapia di supporto. Potrebbe essere necessario tollerare un pò di nausea e persino di vomito almeno nel periodo iniziale.
Gastrite dolore addominale	PAS, Eto, Pto, Cfz, H, E, Z, Fluorochinoloni	Se sintomi di gastrite (iniziare la terapia medica con l'uso di H2-bloccanti (ranitidina 150 mg due volte al giorno o 300 mg una volta al giorno) o inibitori di pompa protonica (omeprazolo 20 mg una volta al giorno). Evitare l'uso di antiacidi poiché riducono l'assorbimento di H e fluorochinoloni.	Se gli antiacidi devono essere utilizzati, assumere almeno due ore prima o dopo i farmaci anti-TB.
Diarrea e/o flatulenza	PAS, Eto/Pto	Incoraggiare i pazienti a tollerare un certo grado di feci molli e flatulenza e ad assumere liquidi. Controllare gli elettroliti sierici (in particolare potassio) e lo stato di idratazione se diarrea grave.	Considera altre cause di diarrea.
Ipotiroidismo	Eto/Pto, PAS	Trattare se necessario con Levotiroxina e monitorare il TSH.	In genere completamente reversibile con l'interruzione del farmaco.
Artralgia	Z, Bdq, Fluorochinoloni	Terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (indometacina o ibuprofene).	I sintomi dell'artralgia generalmente diminuiscono col tempo, anche senza intervento.
Tendinite	Fluorochinoloni	Considerare di interrompere i fluorochinoloni. Somministrare farmaci antinfiammatori non steroidei (ibuprofene). Riposare l'articolazione	La rottura del tendine è relativamente rara nei pazienti affetti da TB MDR trattati con fluorochinoloni.
Disturbi elettrolitici	Amk, S	Sostituire gli elettroliti secondo necessità. Somministrare gli elettroliti orali lontano dalla presa del fluorochinolone, poiché possono interferire con il suo assorbimento.	Se il potassio è basso, controllare anche il livello di magnesio
Nefrotossicità (tossicità renale)	S, Amk, R	Interrompere l'agente sospetto. Considerare altre condizioni che possono contribuire, e trattarle come è indicato. Dosare tutti i farmaci per la tubercolosi in base alla clearance della creatinina.	
Tossicità vestibolare (acufene e vertigini)	S, Amk, Cs, H, Eto, Lzd, Fluorochinoloni	Se compaiono i primi sintomi di tossicità vestibolare, cambiare il dosaggio dell'agente iniettabile a tre volte a settimana. Se l'acufene e l'instabilità peggiorano nonostante quanto indicato sopra, interrompere l'agente iniettabile. Questa è una delle poche reazioni avverse che causano un effetto intollerabile e permanente.	Chiedere al paziente di acufene e vertigini ogni settimana. Sensazione di ovattamento e il suono intermittente sono i primi sintomi di tossicità vestibolare. I sintomi di tossicità vestibolare generalmente non migliorano se si sospendono i farmaci.
Perdita dell'udito (vedi sopra tossicità vestibolare)	S, Amk	Documentare la perdita dell'udito e confrontarlo con l'audiometria basale, se disponibile (nella maggior parte dei pazienti che presentano un certo grado di perdita dell'udito, questa inizia con la perdita dei suoni ad alta frequenza). Interrompere l'agente iniettabile se la perdita dell'udito continua nonostante l'aggiustamento della dose a tre volte la settimana e aggiungere ulteriori farmaci a rafforzare il regime.	Pazienti con precedente esposizione agli aminoglicosidi possono presentare perdita dell'udito al baseline. In tali pazienti, l'audiometria può essere utile all'inizio della terapia per TB MDR. La perdita dell'udito è quasi sempre permanente. Continuare l'agente iniettabile nonostante la perdita dell'udito si traduce quasi sempre in sordità irreversibile.
Neuropatia periferica	Cs, Lzd, H, S, Amk,	Correggere eventuali carenze vitaminiche o nutrizionali. Aumentare il dosaggio di vitamina B6 a 300 mg/die. Valutare eventuale sospensione del farmaco indiziato. I	La neuropatia associata a linezolid è comune dopo l'uso prolungato ed è spesso permanente. Per questo motivo, la sospensione di questo

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

	Fluorochinoloni, raramente Pto/Eto, E	farmaci antinfiammatori non steroidei o il paracetamolo possono alleviare i sintomi. Vedi par. 5.13.1 neuropatia periferica in corso di isoniazide.	farmaco deve essere fortemente presa in considerazione quando la neuropatia si sviluppa a causa del linezolid.
Depressione e disturbi psichiatrici	Condizioni psicologiche e socioeconomiche Cs, H, Eto/Pto, Fluorochinoloni	Valutare e affrontare le questioni emotive e le condizioni socioeconomiche sottostanti. Valutare i pazienti per abuso di sostanze e, nel caso, riferire per trattamento in caso di sintomi persistenti. Quando la depressione è più marcata richiedere consulenza psichiatrica per la terapia ad hoc. Interrompere l'agente sospetto, in particolare cicloserina, se ciò può essere fatto senza compromettere il regime terapeutico. In caso di sintomi psicotici il farmaco più probabile è la cicloserina seguita da un'alta dose di isoniazide. Gli antidepressivi triciclici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina non devono essere somministrati ai pazienti in trattamento con linezolid.	I sintomi depressivi possono fluttuare durante la terapia e possono migliorare man mano che la malattia viene trattata con successo. L'anamnesi di episodi di depressione/malattia psichiatrica precedenti non è una controindicazione all'uso degli agenti elencati, ma può aumentare la probabilità che la depressione/malattia psichiatrica si sviluppi durante il trattamento. Se è presente una depressione/malattia psichiatrica significativa all'inizio del trattamento, evitare un regime con cicloserina, se possibile.
Convulsioni	Cs, H, Fluorochinoloni	Sospendere cicloserina, fluorochinoloni e isoniazide in attesa della risoluzione delle convulsioni. Avviare la terapia anticonvulsivante previa consulenza neurologica. Aumentare il dosaggio di vitamina B6 a 300 mg/die. Controllare gli elettroliti sierici tra cui potassio, sodio, bicarbonati, calcio, magnesio e cloruri. Quando le convulsioni si sono risolte, riprendere i farmaci sospesi uno alla volta.	Un anticonvulsivante viene generalmente continuato fino al completamento del trattamento o alla sospensione del farmaco sospetto. L'anamnesi di precedenti episodi convulsivi non è una controindicazione all'uso degli agenti elencati (vi è un aumentato rischio di sviluppo di convulsioni durante la terapia con TB MDR) se le convulsioni di un paziente sono ben controllate e/o il paziente è sottoposto a terapia anticonvulsivante (non includere comunque la cicloserina se è disponibile un farmaco alternativo).
Neurite ottica	E, Eto/Pto, Lzd, Czf, rifabutina, H, S	Sospendere il farmaco, in particolare etambutolo. Riferire il paziente a un oculista	Il farmaco più comunemente responsabile è l'etambutolo; di solito l'evento avverso è reversibile alla sospensione del farmaco. Dopo la sospensione non reintrodurre.
Prolungamento intervallo QT	Bdq, Dlm, Fluorochinoloni, clofazimina	Qualsiasi paziente che abbia un valore QTc superiore a 500 ms deve essere gestito con attenzione anche per valutare la sospensione del farmaco sospetto. Vedi par. 5.13.2 per la gestione e sospensione di Beaqulina e Delamanid. Ripetere l'ECG e confermare il prolungamento. Controllare i livelli di potassio, calcio e magnesio. I livelli di elettroliti devono essere mantenuti nell'intervallo normale in tutti i pazienti con un intervallo QT elevato. Valutare sempre potenziali interazioni con altri farmaci che aumentano l'intervallo QT e considerare l'interruzione.	Un QTc normale è generalmente <440ms. I valori QTc sopra 440ms sono indicati come prolungati. I pazienti con QTc prolungato sono a rischio di sviluppo di aritmie cardiache, come la torsione di punta, che possono essere pericolose per la vita. I pazienti con QTc superiore a 500 ms sono a maggior rischio di sviluppare queste aritmie. Il monitoraggio ECG prima dell'inizio e durante la terapia TB MDR è richiesto con l'uso di bedaquilina, delamanid o quando due farmaci noti per prolungare il QT (p.e. levomoxifloxacin, clofazimina) sono combinati nello stesso regime.
Effetti ematologici	Lzd, R, H, Z	Sospendere il farmaco sospetto in caso di evento avverso grave. Nel caso di linezolid considerare di ricominciare con una dose più bassa (300 mg invece di 600 mg), se la mielosoppressione si risolve e se il linezolid è considerato essenziale per il regime. Considerare eventuali altre cause non correlate ai farmaci.	

* Gli eventi avversi non sono riportati in modo completo; per epatite e reazioni allergiche vedi par. 5.6.2 e 5.6.3.

** **in grassetto** i farmaci maggiormente sospetti

5.7 Gestione della TB in condizioni cliniche particolari

5.7.1 Epatite e cirrosi

L'epatotossicità in corso di terapia antitubercolare è più frequente nei pazienti affetti da infezione cronica virale da HBV, HCV e nei pazienti con infezione HIV; 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.

Valutare la terapia antivirale (entecavir, tenofovir) nei pazienti HBsAg positivi al fine di ridurre il tasso di insorgenza di insufficienza epatica in corso di trattamento con farmaci antitubercolari.

Nei soggetti con epatopatia cronica HCV-associata in generale è consigliato completare prima la terapia antitubercolare poiché la co-somministrazione di rifampicina (induttore del citocromo P-450) con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta per HCV è controindicata. La decisione va comunque discussa caso per caso.

Per le interazioni farmacologiche con la ART vedi tabella 4.

Controllare il valore delle transaminasi, bilirubina, **ALP** 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, Bdq, Eto/Pto e PAS con preferenza nella TB farmacosensibile 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.

- Se R non può essere introdotta: terapia per la TB RR (tab. 12), valutando caso per caso;
- Se H non può essere introdotta: vedi tabella 12 (R+E+Lfx+Amk per 2 mesi, poi R+ E+Lfx 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.

E' consigliato l'uso di Lfx al posto di Mfx nei pazienti con cirrosi epatica (parere di esperti). 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).

Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta non iatrogena

Escludere l'uso di farmaci non tubercolari e di integratori (anche a base di erbe) 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 nei quali non è possibile attendere la risoluzione dell'epatite può essere iniziata la terapia (parere di esperti) 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.

5.7.2 Insufficienza renale

Il rischio di tubercolosi nel paziente uremico è 7-15 volte più elevato che nella popolazione generale. 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 9.

Nei soggetti in emodialisi (rischio aumentato di TB) è raccomandata l'assunzione dei farmaci antitubercolari (soprattutto se con indicazione alla somministrazione trisettimanale come E o Z) dopo la 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 (concentrazione di picco ad 1 ora dalla somministrazione e concentrazione a valle prima della successiva somministrazione).

Nel paziente sottoposto a dialisi peritoneale la peritonite tubercolare rappresenta il 37% di tutte le localizzazioni, con serie complicanze come la formazione di aderenze peritoneali e l'ostruzione intestinale ed un elevato tasso di mortalità (fino al 20%).

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
Tabella 9 - 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
Rifabutina	Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato
Pirazinamide	Dosaggio standard (tab. 16) tre volte alla settimana
Etambutolo	Dosaggio standard (tab. 16) tre volte alla settimana
Levofloxacin	Dosaggio standard tre volte alla settimana
Moxifloxacin	Frequenza e dosaggio giornaliero invariato
Bedaquilina	Utilizzare con cautela se clearance creatinina <30 ml/min (le concentrazioni possono essere aumentate: valutare rischio/beneficio). Poiché bedaquilina è altamente legata alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere rimossa in modo significativo dal plasma per mezzo di emodialisi o dialisi peritoneale.
Linezolid	Frequenza e dosaggio giornaliero invariato
Cicloserina	500 mg tre volte alla settimana
Clofazimina	Frequenza e dosaggio giornaliero invariato
Meropenem/Imipenem	500 mg due volte al giorno
Streptomycin	Dosaggio standard due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Amikacin	Dosaggio standard due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Delamanid	Non utilizzare se clearance creatinina <30 ml/min
Etionamide/Prothionamide	250-500 mg al giorno
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).

5.7.3 Gravidanza

Lo schema terapeutico raccomandato per la TB farmacosensibile in gravidanza non differisce da quello standard (par. 5.3.1). La somministrazione dei farmaci antitubercolari in gravidanza deve avvenire sempre dopo aver informato esaurientemente la paziente ed aver acquisito il consenso informato.

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. La diagnosi precoce è la chiave per migliorare l'outcome della madre e del nascituro in quanto consente di trattare la malattia quando si trova in una fase meno avanzata. Iniziare il trattamento nel primo trimestre della gravidanza è associato ad un outcome migliore. Attualmente però non esistono linee guida ufficiali sullo screening della tubercolosi in gravidanza; va rilevato che durante la gravidanza e nel puerperio è descritto nelle donne provenienti da paesi ad elevata endemia un aumentato rischio di TB.

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. La diffusione transplacentare del micobatterio e/o l'aspirazione di fluido amniotico contaminato, sebbene siano eventi rari, possono determinare un'infezione congenita, che è fatale in circa il 50% dei casi.

La TB nelle donne gravide HIV+ aumenta il rischio di mortalità materna ed infantile del 400%, inoltre nei soggetti HIV+ il rischio di trasmissione verticale al feto è più che raddoppiato.

OMS, BTS e IUATLD considerano l'uso dei farmaci di prima linea nella TB in gravidanza efficace e sicuro per la mamma e il feto; solo ATS/CDC sconsigliano l'uso della pirazinamide che riservano alle forme MDR o nei casi di coinfezione HIV suggerendo un regime terapeutico con HRE per almeno 6 mesi. In gravidanza è controindicato l'utilizzo di iniettabili e Eto/Pto (vedi tab. 10). Sebbene Lfx e Mfx siano stati utilizzati nella TB MDR in gravidanza, il loro uso non può essere raccomandato di routine. Nei casi di TB MDR la scelta del regime terapeutico individualizzato andrà fatta tenendo conto del rapporto rischio/beneficio per l'eventuale possibile teratogenicità e comunque previa informazione e consenso informato *ad hoc*.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

Lo schema terapeutico raccomandato per la TB farmacosensibile è utilizzabile anche nel corso dell'allattamento. I neonati allattati al seno di madri in trattamento con Isoniazide, Cicloserina e, se non alternative, Etionamide/Protionamide, devono ricevere un supplemento di vitamina B₆ alla dose di 1-2 mg/Kg/die. E' consigliato nei casi di pazienti bacillifere affette da TB RR/MDR che l'allattamento materno sia sostituito con quello artificiale. I fluorochinoloni non devono essere utilizzati durante l'allattamento.

Tabella 10 - Uso dei farmaci antitubercolari in gravidanza^a

Farmaco	Possibile uso in gravidanza
Isoniazide	SI
Rifampicina	SI
Rifabutina	Usare se non alternative (dati insufficienti)
Pirazinamide	SI: raccomandata da OMS e IUATLD, non da CDC/ATS (solo nei casi MDR)
Etambutolo	SI
Fluorochinoloni (Lfx, Mfx)	NO (vedi Par. 5.13.2). Usare solo se non alternative (dati insufficienti) nei casi MDR
Bedaquilina	SI (dati disponibili provenienti da studi su animali e non su esseri umani; valutare rischio/beneficio). I dati in letteratura non sono conclusivi riguardo l'allattamento.
Cicloserina	NO
Clofazimina	NO
Linezolid	NO. Usare se non alternative (dati insufficienti) nei casi MDR
Imipenem/ Cilastatina Meropenem	Imipenem: NO. Usare solo se non alternative (dati insufficienti e contraddittori) nei casi MDR. Meropenem: SI (dati disponibili provenienti da studi su animali e non su esseri umani).
Amoxicillina/ Clavulanato	SI (dati disponibili provenienti da studi su animali e non su esseri umani);
Aminoglicosidi (S, Amk)	NO; S può essere utilizzata durante l'allattamento, non Amk.
Delamanid	NO
Etionamide Protionamide	NO. Usare solo se non alternative (dati insufficienti) nei casi MDR
PAS	NO (usare solo se non alternative nei casi MDR)

^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 con consenso informato ad hoc. 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.

5.7.4 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. Il rischio di TB è sostanzialmente aumentato nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido con un'incidenza di almeno 4 volte quella della popolazione generale. 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 nei paesi a bassa incidenza, 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, la maggior parte degli studi riportano mediane di 8-14 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, mentre sembra trascurabile nei riceventi di trapianto di midollo osseo.

La TB nel paziente trapiantato è correlata alla maggiore probabilità di perdita del graft e ad un aumento della mortalità. La mortalità associata allo sviluppo di TB attiva post-trapianto raggiunge valori compresi tra il 20% e il 30%, con tassi di perdita dell'organo trapiantato del 15%. Fattori di rischio per una mortalità più elevata sono le forme disseminate, il

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

rigetto dell'organo trapiantato o la somministrazione di immunoglobuline anti linfociti T. Il fattore di rischio principale di riattivazione 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, il trapianto di polmone, alcuni immunosoppressori come le immunoglobuline anti linfociti T e, nel trapianto di rene, una storia prolungata di emodialisi pretrapianto e HCV positività. La localizzazione più frequente della TB è quella polmonare (76%), seguita dalle extrapolmonari che possono colpire ogni organo (30%) e dalle forme disseminate (16%). La presentazione radiologica può variare da una radiografia del torace normale alla presenza di opacità interstiziali e/o consolidamenti lobari; le lesioni cavitare sono meno comuni rispetto alla popolazione immunocompetente. In alcune casistiche è stata riscontrata una correlazione tra l'organo trapiantato ed il pattern radiologico. Nel trapianto di polmone e di cuore il pattern più frequente è la presenza di cavitazione o l'aspetto "tree-in-bud"; il trapianto di rene invece presenta più frequentemente un coinvolgimento miliareforme e/o la presenza di linfadenopatie mediastiniche. 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. I segni e i sintomi della insufficienza d'organo terminale che rende necessario il trapianto possono essere confusi con le proteiformi manifestazioni della TB. Nel trapianto sono più frequenti presentazioni cliniche atipiche come piomiositi, ulcere cutanee, tenosinoviti e, nella TB trasmessa da donatore, la localizzazione di malattia può interessare l'organo trapiantato oppure manifestarsi come infezione del sito chirurgico.

Terapia della TB nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo

Trattasi di una gestione complicata, gravata dalle potenziali interazioni degli immunosoppressori con i farmaci antitubercolari e dall'aumentata possibilità di insorgenza di eventi avversi in corso di trattamento.

Le linee guida pubblicate differiscono sull'indicazione all'uso delle rifamicine, così come per la durata della terapia, a causa delle note interazioni con la maggioranza degli immunosoppressori (vedi tabella11). Gli schemi terapeutici contenenti Rifabutina (induttore meno potente del citocromo P450-3A4 vs Rifampicina) hanno mostrato tassi di efficacia analoghi a quelli a base di Rifampicina.

L'utilizzo della rifampicina o della rifabutina impone un monitoraggio stretto dei livelli plasmatici dei farmaci immunosoppressori tramite TDM. La cosomministrazione di rifabutina e macrolidi va monitorata con cautela per il documentato aumento del rischio di uveite e di neutropenia. In particolare è consigliato un monitoraggio della conta dei neutrofili a 1 settimana dall'inizio della terapia ed un controllo periodico ogni 2-4 settimane.

L'epatotossicità associata ad Isoniazide è favorita dalla contemporanea assunzione di antifungini azolici. Così come il rischio di epatotossicità aumenta in caso di assunzione di pirazinamide e ciclosporina. I fluorochinoloni interagiscono con il micofenolato aumentando il rischio di prolungamento del QT.

Nei pazienti trapiantati è stata rilevata un'elevata incidenza di effetti collaterali, quali neuropatia periferica, gotta e, 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. È stato recentemente riportato un tasso di epatotossicità da terapia antitubercolare nei trapianti di organo del 20%, fino ad arrivare al 27,5% nei trapianti di fegato, per tale ragione è necessario monitorare con attenzione la funzionalità epatica in questi pazienti.

L'uso prolungato dei fluorochinoloni 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 ciclofosfamide.

L'utilizzo dei farmaci di seconda linea nei pazienti trapiantati non è stato sottoposto a studi clinici randomizzati, ma è riportato in alcuni *case reports* l'utilizzo di linezolid, moxifloxacina, cicloserina e clofazimina senza complicanze.

Il follow-up del paziente trapiantato in trattamento per TB non si discosta da quello previsto per il paziente immunocompetente; per la sorveglianza post-trattamento vedi par. 5.11.

La TB non controllata del ricevente è considerata una controindicazione al trapianto; in coloro con insufficienza renale in lista per trapianto di rene e coloro con patologia epatica non a rischio di vita è consigliabile portare a termine la terapia antitubercolare prima di procedere al trapianto.

Il trapianto epatico in caso di epatite acuta fulminante in corso di terapia antitubercolare è fattibile; il timing del trapianto per i pazienti in terapia antitubercolare affetti da patologie cardiaca o polmonare terminale va individualizzato.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
Tabella 11 - Schemi raccomandati per la TB nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo

Linee guida (anno di pubblicazione)	Tipo di trapianto	Quadro clinico	Schema raccomandato	
			Fase iniziale	Fase di continuazione
TBNET (2012)	Organo solido, cellule staminali ematopoietiche	Prima scelta	2 R H Z E (prima scelta)	4 R H (7 mesi in caso di cavitazione o prolungata positività delle colture; 7-10 mesi se coinvolgimento SNC)
GESITRA (2009)	Organo solido	Forme gravi e/o disseminate	2 R (o Rfb) H Z E	7 R (o Rfb) H
ESGICH (2014)		Forme non gravi ad alto rischio di rigetto	Regimi terapeutici personalizzati senza rifamicine	H E (o Z) 12-18 mesi (12 se aggiunta di Lfx/Mfx)
Subramanian (2013)	Organo solido	Prima scelta	2 R (o Rfb) H Z E	4 R (o Rfb) H
BTS (2010)	Trapianto renale		2 R H Z E	4 R H

5.7.5 TB nei soggetti in trattamento con farmaci biotecnologici

La presentazione della TB nei soggetti in trattamento con farmaci biotecnologici è spesso atipica con una maggiore frequenza delle forme extrapulmonari (27-62%) e di TB disseminata (15-35% dei casi) e gravata da un'elevata mortalità (fino al 13%) rispetto ai soggetti immunocompetenti.

In caso di diagnosi di TB attiva in soggetti in trattamento con farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF- α (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, ecc.) è necessaria l'immediata sospensione degli stessi e deve essere iniziato il trattamento antitubercolare prima di riprendere la terapia con farmaci biotecnologici.

La decisione su quando riprendere la terapia con anti-TNF α deve essere presa caso per caso, dopo una valutazione combinata con il reumatologo (nel caso ad esempio di pazienti con artrite reumatoide o spondilite anchilosante); vanno considerati i seguenti fattori:

- il grado di attività e fattori prognostici di gravità della malattia reumatologica/autoimmune;
- la gravità della malattia TB (polmonare cavitaria bilaterale, SNC, miliare/disseminata, pericardica, peritoneale, pleurica bilaterale, intestinale, urinaria/genitale) e la risposta clinico-radiologica al trattamento al termine della fase iniziale (anche valutando la negatività degli esami microscopici e della coltura su MGIT al termine 2° mese).

In generale è consigliato riprendere il farmaco anti-TNF α dopo aver completato il ciclo di terapia antitubercolare; tuttavia, nei casi di malattia reumatologica ad elevata attività e risposta al trattamento antitubercolare, potrebbe essere decisa la ripresa con biologico (a basso rischio) non anti-TNF α dopo almeno 2 mesi di trattamento antitubercolare.

5.7.6 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 ITL 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.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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) e **maggior tasso di risultati indeterminati ai test IGRA**
- 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 prescriverla nei casi di tubercolosi di moderata gravità, in particolare nei pazienti di età superiore ai 75 anni. **In un recente studio randomizzato aperto in pazienti affetti da TB con più di 80 anni è emerso che il regime standard a 4 farmaci contenente Z non è associato ad un tasso di epatotossicità maggiore rispetto al regime a tre farmaci (R, H, E); inoltre il regime a 4 farmaci ha consentito una considerevole riduzione del tempo di conversione della coltura.**

5.7.7 Terminalità e cure palliative

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come cure palliative la prevenzione ed il controllo della sofferenza fisica, psicologica, sociale e spirituale di adulti e bambini con patologie inguaribili ed il supporto psico-sociale alle loro famiglie.

Nella tubercolosi MDR/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 di seconda linea.

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.). **In particolare, la morfina, sia nelle formulazioni orali che iniettabili, deve essere sempre accessibile per tutti i pazienti con dispnea terminale, o in coloro i quali soffrono di dolore di intensità moderata/grave associato a malattia neoplastica.**

Le cure palliative prevedono anche interventi psicosociali volti a supportare il trattamento di condizioni che spesso si associano alla TB MDR/XDR compromettendone la possibilità di guarigione (come il disagio sociale, l'abuso di sostanze stupefacenti e di alcool).

Se in un'ottica di sanità pubblica la sospensione del trattamento potrebbe significare la persistenza di una fonte di contagio nella comunità, 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.

5.8 Terapia della TB resistente ai farmaci

5.8.1 Terapia della TB resistente ai farmaci (non RR/MDR)

Sono considerati probabilmente resistenti ai farmaci antitubercolari:

- i casi già trattati (Par. 4.1.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 2);
- 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 quali isoniazide (Par. 5.2.1) [Indicatore 13 – allegato 1]. La positività del test genotipico di resistenza va confermata, se possibile, con test di resistenza fenotipico.

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

Lo schema di trattamento iniziale raccomandato nei casi già trattati HIV+ e HIV- è H R Z E; lo schema deve essere modificato appena disponibile il risultato del test di resistenza genotipico e poi fenotipico (vedi schemi terapeutici tabella 12)

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

Nella forma polmonare molto avanzata (par. 4.5) con riscontro di numerosi BAAR all'esame microscopico alcuni esperti suggeriscono l'aggiunta al regime standard iniziale della S, se non controindicazioni e ceppo sensibile, per la sua elevata attività battericida.

Gli schemi di terapia con somministrazione trisettimanale non sono raccomandati nella TB resistente ai farmaci.

Informare il paziente sulla forma di TB resistente ai farmaci (Par. 5.10.1) e valutare l'aderenza alla terapia che, almeno nella fase iniziale, deve essere somministrata con DOT [Indicatore 14 – allegato 1]. 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.

TB resistente a Isoniazide

Nei pazienti in cui venga identificata con metodi molecolari la resistenza a H (avendo escluso con certezza la resistenza a R) **lo schema da utilizzare sarà il seguente: R E Z Lfx per 6 mesi.** L'utilizzo dell'iniettabile in aggiunta allo schema non è più raccomandato. **Lo schema si applica anche nei pazienti HIV+.**

Come per tutte le forme di TB resistenti a farmaci si raccomanda l'implementazione di metodi di somministrazione ed interventi che favoriscano l'aderenza del paziente (vedi par. 5.9). L'utilizzo empirico (senza la disponibilità dei test di resistenza) del suddetto schema non è ammesso.

Nei pazienti in cui la resistenza a H sia identificata dopo l'inizio di un trattamento standard dovrà essere inserito, dopo aver escluso la resistenza a R mediante test genotipico, lo schema di terapia consigliato (6REZLfx).

Si raccomanda la ricerca attiva di eventi avversi ed il monitoraggio ECG (almeno mensile) allo scopo di identificare eventuale prolungamento patologico del QTc.

Controindicazioni all'utilizzo dello schema R E Z Lfx:

- impossibilità di documentare la sensibilità a R;
- intolleranza o resistenza ai Fluorochinoloni;
- fattori di rischio noti o fortemente sospetti per prolungamento QTc;
- gravidanza;
- allattamento (controindicazione relativa, valutare rapporto rischio/beneficio).

In questi casi si utilizzerà lo schema 6REZ, valutando l'aggiunta dell'Amikacina, se sensibile, nei primi due mesi.

Casi particolari:

- In casi selezionati l'interpretazione del test di resistenza molecolare ai geni che codificano per la resistenza a H (*KatG* o *InhA*) potranno permettere l'introduzione di H ad alte dosi. Tale scelta potrà avvenire solo dopo consultazione con i medici dell'UOC MIAR e motivando specificatamente la scelta nella documentazione clinica.

- In casi selezionati (forme cavitari o positività dell'esame diretto o colturale al termine del terzo mese) potrà essere considerato il prolungamento della terapia oltre il sesto mese. In tali casi è raccomandata l'intensificazione del

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

monitoraggio degli eventi avversi. In caso di positività dell'esame diretto o colturale dopo 2 mesi dall'inizio del trattamento ripetere test di resistenza genotipica per rifampicina, se resistenza trattare come TB MDR (Par. 5.8.2).

- In casi selezionati (forme non cavitare o tossicità da Z) ATS/CDC suggeriscono l'aggiunta di Z solo nei primi due mesi e poi R E Z per 4 mesi

- Forme extrapolmonari: lo schema si applica anche alle forme di TB extrapolmonari. In mancanza di dati di letteratura certi la scelta dello schema, la durata dello stesso e il monitoraggio varieranno a seconda del coinvolgimento di malattia e della gravità del paziente. In tale caso la scelta dello schema terapeutico potrà avvenire solo dopo consultazione con i medici dell'UOC MIAR e motivando specificatamente la scelta terapeutica nella documentazione clinica.

TB poliresistente

In caso di resistenze multiple è raccomandata la discussione con il Medici dell'UOC MIAR. In nessun caso è ammesso il trattamento empirico, senza la documentazione del test di resistenza.

In caso di singole resistenze (escluso TB RR) utilizzare sempre almeno tre farmaci risultati sensibili all'antibiogramma (vedi schemi terapeutici tab. 12).

Tabella 12 - Schemi terapeutici nella tubercolosi farmacoresistente (non RR/MDR)

Resistenza a	Fase iniziale ^a	Fase di continuazione	Note
H	R, E, Z, e Mfx o Lfx per 2 mesi	R, E, Z, Mfx o Lfx per 4 mesi	OMS ^b ; valutare durata sino a 9 mesi in caso di positività dell'esame diretto o colturale al termine del terzo mese o forme cavitare
R (elevato rischio di ceppo MDR)	Vedi schemi di trattamento della TB RR/MDR (Par. 5.8.2)	Vedi schemi di trattamento della TB RR/MDR (Par. 5.8.2)	
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, E, Z, e Mfx o Lfx per 2 mesi	R, E, Z, Mfx o Lfx per 4 mesi	OMS ^b
H e Z	R, E, Mfx o Lfx e Amk per 2 mesi	R, E e Mfx o Lfx per 10 mesi	OMS ^b
H e E (\pm S)	R, Z e Mfx o Lfx per 2 mesi	R, Z e Mfx o Lfx per 7-10 mesi	OMS ^b . Alcuni esperti aggiungono Amk nei primi 2 mesi
R e E (\pm S)	Vedi schemi di trattamento della TB MDR ((Par. 5.8.2)	Vedi schemi di trattamento della TB MDR (Par. 5.8.2)	
R e Z (\pm S)	Vedi schemi di trattamento della TB MDR ((Par. 5.8.2)	Vedi schemi di trattamento della TB MDR ((Par. 5.8.2)	
H, E e Z (\pm S)	R, Mfx o Lfx, etionamide/protionamide e Amk per 3 mesi	R, Mfx o Lfx e etionamide/protionamide per almeno 15 mesi	OMS ^b prolungare Amk per i primi 6 mesi se ^c . Valutare aggiunta Z

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

^b in caso di positività dell'esame diretto o colturale dopo 2 mesi dall'inizio del trattamento ripetere test di resistenza genotipica per rifampicina, se resistenza trattare come TB MDR (Par. 5.8.2).

^c 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.

5.8.2 Terapia della TB RR/MDR

In considerazione della complessità della gestione clinica del paziente con TB MDR/XDR tutte 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.

Dal 2016 tutte le forme di TB resistente a Rifampicina (RR) vengono assimilate per il trattamento alle forme MDR.

Nel 2019 sono state pubblicate dall'OMS e dai CDC insieme alle maggiori società di malattie respiratorie ed infettive internazionali (ATS, ERS, IDSA) 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).

Le nuove linee guida si differenziano dalle precedenti per la nuova prioritizzazione dei farmaci da includere nello schema terapeutico che si basa esclusivamente su farmaci somministrati per via orale, con l'eliminazione, dove possibile, dei farmaci iniettabili (utilizzabili solo Amikacina o Streptomina).

Sulla base dei dati di efficacia derivanti dalla revisione di letteratura è stata ridefinita la classificazione dei farmaci raccomandati (vedi par. 5.13.2) per il trattamento delle forme di TB RR/MDR/XDR. La classificazione dei farmaci in ordine di più favorevole rapporto rischio/beneficio riportata nella tabella 13 non si applica al regime standardizzato breve (*shorter regimen*) dove la scelta dei farmaci è obbligata.

Tabella 13 - Nuova classificazione OMS dei farmaci per la cura della TB MDR/XDR

Gruppo	Farmaco	Note
A (includere tutti e tre i farmaci a meno di resistenza documentata)	Levofloxacin/moxifloxacin Bedaquilina Linezolid	Al momento della stesura della revisione non sussistono evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo della BDQ per un periodo superiore a 6 mesi.
B (includere tutti e due i farmaci a meno di resistenza documentata)	Clofazimina Cicloserina/Terizidone	
C (farmaci da inserire qualora uno o più farmaci del gruppo A o B non possano essere utilizzati: elencati in ordine di più favorevole rapporto rischio/beneficio)	Etambutolo	
	Pirazinamide	Utilizzare solo se ne è stata comprovata l'efficacia da un test di sensibilità affidabile
	Imipenem-Cilastatina o Meropenem	Somministrare solo in associazione a Clavulanato
	Amikacina (o Streptomina)	Se dimostrata efficacia. Raccomandato il monitoraggio attivo audiometrico.
	Delamanid	Al momento della stesura della revisione non sussistono evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo della Dlm per un periodo superiore a 6 mesi o per l'uso concomitante di Bdq e Dlm.
	Etionamide/Protionamide PAS	Da utilizzare solo se non si raggiunge il numero minimo di 5 farmaci con le precedenti opzioni. Eto/Pto e PAS hanno dimostrato efficacia nei regimi non contenuti Bdq, Lzd, Cfx o Dlm

Scelta del regime di trattamento nella TB RR/MDR

Nel 2016 l'OMS ha promosso uno schema di trattamento breve standardizzato (*shorter regimen*) con rigidi criteri di eleggibilità e scelta dei farmaci fissa. Lo studio STREAM 1 ha dimostrato la non inferiorità del regime di trattamento breve standardizzato rispetto al regime di trattamento "convenzionale" individualizzato (78,8% successo terapeutico del regime *shorter* vs 79,8% del regime convenzionale *longer*). Molti trials sono in corso allo scopo di verificare l'efficacia di regimi brevi standardizzati che non prevedano l'utilizzo di farmaci iniettabili. In attesa di risultati di tali studi l'OMS continua a raccomandare, qualora siano soddisfatti tutti i criteri di inclusione ed esclusione, la somministrazione del regime *shorter* della durata di 9-11 mesi pur considerando che la kanamicina non è più raccomandata ed alcuni farmaci

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

dello schema presentano un elevato rischio di resistenza (isoniazide, etionamide e pirazinamide). I limiti dell'applicabilità del regime *shorter* sono stati ampiamente discussi e il comitato di redazione ATS/IDSA/CDC/ERS nelle recenti linee guida 2019 afferma di non poter esprimere una raccomandazione specifica a favore o contro l'utilizzo del regime *shorter* vs il regime *longer* basato esclusivamente su farmaci somministrati per via orale.

E' parere di questo comitato di redazione che, in attesa di ulteriori evidenze a supporto dell'utilizzo estensivo del regime di trattamento breve standardizzato, lo schema terapeutico da preferire sia il regime di trattamento "convenzionale" individualizzato (*longer regimen*); il regime *longer* è in particolare raccomandato nelle forme polmonari molto avanzate, in quelle extrapolmonari gravi (vedi Par. 4.5) e nei pazienti già trattati con i farmaci di seconda linea.

Il regime *shorter* può essere utilizzato solo se soddisfatti i criteri di elegibilità (nella coorte INMI solo il 12% dei casi MDR) e sulla base di una valutazione clinica complessiva (aderenza, monitoraggio degli eventi avversi, comorbidità, forma polmonare non avanzata o extrapolmonare non grave e preferenze del paziente), in un'ottica di "*patient centered management*".

Nei casi di sospetta/accertata TB RR/MDR il medico prima di iniziare la terapia deve richiedere, in attesa del test fenotipico, l'esecuzione del test di resistenza genotipica ai farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e farmaci iniettabili di seconda linea) ed iniziare tempestivamente il trattamento. Nei pazienti con TB RR/MDR la terapia deve essere somministrata, almeno nella fase iniziale, con DOT [Indicatore 14 – allegato 1].

Regime di trattamento "convenzionale" individualizzato (*Longer regimen*)

Si applica a tutte le forme di TB RR/MDR/XDR.

Il regime di trattamento convenzionale, anche nelle ultime revisioni, prevede una fase intensiva e una fase di continuazione (questa distinzione è destinata a perdere di significato con la disponibilità di nuovi, più potenti regimi esclusivamente per via orale).

La composizione dello schema terapeutico dovrà tenere conto dell'utilizzo di farmaci con dimostrata efficacia (intesa come documentata sensibilità o elevata probabilità di sensibilità del ceppo) e della necessità di combinare un regime terapeutico che garantisca la guarigione, minimizzando gli eventi avversi ed il rischio di recidiva. Il numero minimo di farmaci da impiegare nella fase iniziale deve tenere conto, oltre che dell'efficacia, della possibilità che uno o più farmaci vengano interrotti durante il trattamento stesso per eventi avversi.

È parere di questo comitato di redazione che nella fase iniziale sia da preferirsi l'utilizzo di almeno 5 farmaci efficaci.

Lo schema terapeutico del regime *longer* sarà così composto:

- **Fase intensiva:** durata di almeno 6 mesi dopo la conversione dell'esame colturale con l'associazione di almeno 5 farmaci efficaci (somministrazione giornaliera iniziale con DOT) di cui 3 del Gruppo A e 2 del Gruppo B. Qualora non sia possibile utilizzare uno o più farmaci dei Gruppi A e B aggiungere uno o più farmaci del Gruppo C (vedi Tab. 13 con note) dando la preferenza a: 1) Etambutolo, 2) Pirazinamide, 3) Imipenem Cilastatina o Meropenem con clavulanato, 4) Amikacina (o Streptomina), 5) Delamanid, 6) Etionamide/Protionamide o PAS.
- **Fase di continuazione** per raggiungere una durata complessiva della terapia di almeno 18 mesi dopo la conversione dell'esame colturale. In questa fase di trattamento devono essere utilizzati almeno 4 farmaci efficaci.

Una durata complessiva della terapia di almeno 18 mesi dopo la conversione dell'esame colturale si applica anche nei soggetti già trattati.

Condizioni particolari:

- TB RR: la gestione delle forme di TB resistenti a R ricalca quella dei pazienti MDR. Spetta al clinico, sulla base dei risultati del test di resistenza genotipico e fenotipico, la possibilità di introdurre nello schema terapeutico H ad alte dosi. Tale opportunità, sebbene H^h non sia inserita nella prioritizzazione dei farmaci delle LLGG OMS, è raccomandata dal Comitato di Redazione nei pazienti con TB RR e documentata sensibilità del ceppo a H. In casi selezionati valutare la possibilità di considerare lo schema di trattamento breve standardizzato (*shorter regimen*) che prevede la sostituzione di Amk con BDQ, anche se al momento l'indicazione all'uso della BDQ nella TB RR non è tra i criteri di elegibilità del registro AIFA.
- Infezione da HIV: 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*) che può essere utilizzato solo nella localizzazione polmonare. Particolare attenzione andrà posta nella valutazione delle interazioni farmacologiche con la ART (vedi tab. 4); per le interazioni della ART con i nuovi farmaci antitubercolari bedaquilina e delamanid vedi par. 5.13.2.
- Forme extrapolmonari e/o del SNC: le raccomandazioni dello schema terapeutico del regime *longer* sono applicabili anche a queste condizioni. Aggiustamenti terapeutici potranno essere guidati dal test di farmacosenibilità e dalla localizzazione di malattia. Nel caso di coinvolgimento del SNC dovranno essere privilegiati farmaci noti per le

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

capacità di penetrare la barriera ematoencefalica (Fluorochinoloni, Eto/Pto, Cs, Lzd, Imp, H^h se suscettibile) in ogni caso o in caso di infiammazione meningea (Amk, S) (vedi tab. 6).

Regime di trattamento breve standardizzato (Shorter regimen)

La nuova revisione delle linee guida OMS ha introdotto come criterio ineludibile per la scelta del regime *shorter* la dimostrata sensibilità del test di resistenza genotipico ai fluorochinoloni e agli iniettabili di seconda linea.

Il comitato di redazione ATS/IDSA/CDC/ERS nelle recenti linee guida afferma di non poter esprimere una raccomandazione specifica a favore o contro l'utilizzo del regime *shorter*.

Devono essere soddisfatti tutti i criteri di inclusione ed esclusione di seguito riportati:

Criteri di inclusione: 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 (il medico deve richiedere il test di resistenza genotipica per i farmaci di seconda linea).

Criteri di esclusione: resistenza (eccetto per H) o sospetta inefficacia o intolleranza/rischio di tossicità (p.e. per interazione farmacologica) ad uno dei farmaci impiegati nel regime *shorter*, stato di gravidanza, forme polmonari molto avanzate, qualsiasi forma extrapolmonare nei pazienti HIV+ o forme extrapolmonari gravi nei soggetti HIV- (vedi par. 4.5); mancata disponibilità di uno o più farmaci utilizzati nel regime *shorter*. Nel caso di comparsa durante il trattamento di anche solo una di queste condizioni il paziente dovrà passare al regime di trattamento "convenzionale" individualizzato.

Il regime standardizzato di trattamento breve *shorter* prevede una fase intensiva e una fase di continuazione per complessivi 9-11 mesi. 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) è il seguente:

- Fase intensiva (4 mesi, somministrazione giornaliera DOT): Pirazinamide, Clofazimina Etambutolo, Moxifloxacina/Levofloxacina, Amikacina, Protionamide/Etionamide e Isoniazide ad alto dosaggio (H^h: dosaggio 10 mg/Kg, massimo 600 mg/die).
- Fase di continuazione (5 mesi, somministrazione giornaliera DOT): Pirazinamide, Moxifloxacina/Levofloxacina, 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.

Nell'ottica di rafforzamento delle indicazioni agli schemi terapeutici basati esclusivamente su farmaci per via orale, è stato da poco pubblicato un'update dell'OMS sul regime di trattamento *shorter*. In tale documento nella TB MDR (se soddisfatti i criteri per lo *shorter*) l'utilizzo dell'iniettabile Amk viene sostituito dalla Bedaquilina con il seguente schema:

- Fase intensiva (4-6 mesi, somministrazione giornaliera DOT): Bedaquilina (sempre per 6 mesi), Pirazinamide, Clofazimina Etambutolo, Moxifloxacina/Levofloxacina, Etionamide, Isoniazide ad alto dosaggio (H^h: dosaggio 10 mg/Kg, massimo 600 mg/die),
- Fase di continuazione (5 mesi, somministrazione giornaliera DOT): Pirazinamide, Moxifloxacina/Levofloxacina, Clofazimina, Etambutolo.

5.8.3 Terapia della TB XDR

Allo stato attuale per il trattamento della TB XDR (causata da un ceppo MDR resistente anche a un fluorochinolone e ad almeno uno dei farmaci iniettabili di seconda linea), 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 una differenza sulla durata del trattamento e il non utilizzo dei fluoroquinoloni e dei farmaci iniettabili di seconda linea.

Nella TB pre-XDR e XDR la durata complessiva del trattamento dovrà essere di almeno 21 mesi dopo la conversione dell'esame colturale. Nella scelta dei farmaci vanno seguiti i principi per il regime di trattamento "convenzionale" della TB MDR al fine di raggiungere nello schema terapeutico iniziale un numero di almeno 5 farmaci efficaci.

Anche nella TB XDR lo schema terapeutico va personalizzato non appena disponibili i risultati del test di resistenza fenotipico sui farmaci di seconda linea; 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 ed il monitoraggio attivo degli eventi avversi da farmaci.

Nei casi di TB XDR è sempre raccomandata la DOT nella fase di ricovero (assoluta osservanza delle misure di isolamento respiratorio) e va valutata la prosecuzione alla dimissione del paziente sino al completamento della terapia.

Nei soggetti HIV+ affetti da TB MDR/XDR va data priorità assoluta al trattamento della TB nella sua fase iniziale (vedi tab. 3 per inizio ART).

**5.8.4 Terapia chirurgica nella TB MDR/XDR**

In casi selezionati di TB MDR/XDR (p.e. lesioni localizzate a un polmone o apicali bilaterali o nei casi a elevato rischio di fallimento terapeutico) è suggerito l'approccio chirurgico (resezione a cuneo, lobectomia).

Sulla base della revisione sistematica della letteratura le recenti linee guida OMS/ATS hanno confermato 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 alla pneumonectomia), la funzione polmonare residua e la disponibilità di almeno 5 farmaci efficaci.

Il tempo dell'intervento dovrebbe coincidere con il periodo di più bassa carica bacillare e quindi dopo almeno 2-3 mesi di trattamento iniziale, per una durata complessiva della terapia di almeno 18 mesi dopo la conversione dell'esame colturale nelle forme MDR (21 mesi nelle forme XDR).

5.9 Gestione integrata del paziente con TB

Terapia DOT

La terapia direttamente osservata (DOT) è l'osservazione del paziente da parte di un operatore sanitario mentre assume materialmente la terapia antitubercolare.

La DOT è raccomandata:

- nei casi di sospetta o accertata resistenza ai farmaci antitubercolari,
- 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 con cui esistono problemi di comunicazione,
- nei pazienti che non sono in grado di assumere autonomamente la terapia.

L'indicazione a sospendere la somministrazione controllata viene decisa dal *Case manager* alla presenza di adeguati livelli di aderenza alla terapia da parte del paziente. Va sottolineato che la DOT come unico intervento non costituisce la soluzione alla scarsa aderenza delle persone in terapia antitubercolare.

Case management del paziente con TB

Il *case management* è un processo collaborativo che comporta l'impegno in prima persona del paziente nel processo di cura, in un percorso virtuoso che prevede la valutazione periodica dei bisogni di salute, economici, sociali e psicologici dei pazienti, facilitando l'accesso alle cure, in un'approccio *patient centered*. Per TB *Case management* si intende 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.

Il TB *Case manager* è chi all'interno dell'équipe multidisciplinare supervisiona la gestione del caso di TB. Il TB *Case manager* che ha in cura un paziente con TB 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.

Nell'ottica di una gestione integrata il medico e l'infermiere costituiscono un team di *case management*, ciascuno per le proprie competenze. Valutano con approccio multidisciplinare/multiprofessionale i bisogni complessivi di cura del paziente, disegnando un percorso articolato volto ad ottenere maggiore aderenza, minimizzando la possibilità di eventi avversi gravi e di perdita al follow up.

Gestione integrata del paziente nella fase di degenza ospedaliera

L'équipe multidisciplinare che ha in cura un paziente con TB deve 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 o tramite il servizio "Help voice";
- percorsi diagnostico-terapeutici standardizzati e la continuità assistenziale anche attraverso il coordinamento con MMG e l'integrazione con i servizi sociosanitari territoriali;
- la tracciabilità del PDTA e l'esito del trattamento.

Fanno parte integrante del corretto trattamento antitubercolare un'adeguata informazione sulla malattia (Par. 5.10.1) anche attraverso un mediatore linguistico culturale, 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 presenza di un mediatore linguistico culturale 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. 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.

L'infermiere case manager al momento del ricovero:

- consegna al paziente un documento dattiloscritto contenente informazioni utili e alcune regole da seguire durante la degenza in ospedale, compresa la necessità di rispettare l'isolamento respiratorio;
- ordina per il paziente un vitto ipercalorico con supplemento a pranzo e cena;

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

- identifica il paziente fragile, che presenta le criticità di un paziente con probabile dimissione difficile, compilando l'apposita scheda di valutazione (secondo la Pr. Osp. N°8/2019) e, se individuata una dimissione difficile, inviando la stessa scheda al servizio sociale;
- valuta il dolore, il rischio di caduta e il rischio di lesioni da pressione, compilando le apposite schede, parti integranti della cartella infermieristica.

Durante la fase iniziale del trattamento antitubercolare in cui è raccomandata la DOT, 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 a egli le compresse, senza verificarne l'assunzione, si deve considerare come autosomministrata.

Inoltre l'infermiere deve:

- istruire il paziente su come assumere il trattamento antitubercolare e in seguito ne valuta l'aderenza (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 4) per la raccolta dei campioni microbiologici: 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, controllerà il campione per evitare di inviare campioni esclusivamente salivari ed eventualmente informerà il personale medico per la richiesta di espettorato indotto. Nel caso in cui si presentasse la necessità di avere in tempi brevi un espettorato indotto, vi è la possibilità di eseguirlo nella stanza del paziente, nel rispetto delle dovute procedure;
- istruire il paziente e i visitatori sulle norme igieniche da osservare e sulla corretta gestione dell'isolamento respiratorio. Educa quindi i visitatori sul corretto utilizzo del filtrante facciale, sulla sua durata e ne regola l'accesso alla stanza di degenza a un solo visitatore alla volta.

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, nonché gli esami ematochimici.

L'infermiere deve segnalare eventuali problemi nella gestione della terapia come nella osservazione dell'isolamento respiratorio. A tal riguardo deve informare il paziente sulla necessità di avvisare il personale sanitario ogni volta che debba allontanarsi dal reparto (PrOsp 21_19 e successive revisioni/integrazioni).

Durante la degenza la somministrazione dei farmaci antitubercolari avviene sotto diretto controllo infermieristico con gli schemi terapeutici della terapia giornaliera.

Alla dimissione al paziente vengono fornite istruzioni scritte sul trattamento antitubercolare da seguire a domicilio, sottolineando la necessità di assumere lo stesso per non incorrere in eventuali recidive e/o insorgenze di farmacoresistenze. L'infermiere indirizza il paziente verso l'APC per il proseguimento del percorso terapeutico e per garantire la continuità assistenziale.

Follow-up e presa in carico ambulatoriale multidisciplinare del paziente con TB

Il percorso di guarigione del paziente con tubercolosi prosegue dopo il ricovero con la sua presa in carico presso un servizio ambulatoriale dedicato. Qui, un'équipe multidisciplinare formata da medici ed infermieri "esperti" e competenti, lavora in maniera coordinata per facilitare il percorso di cura e favorire l'appropriatezza e la personalizzazione delle risposte ai bisogni.

La presa in carico multidisciplinare prevede un'azione sinergica tra la figura del medico e quella dell'infermiere attraverso un attento processo di counseling che consente la continuità delle cure. Per ogni paziente viene identificato un infermiere *caregiver* che individua possibili bisogni e criticità.

Un'adeguata educazione/informazione del paziente sulla malattia e sul suo trattamento, su come orientarsi all'interno della struttura sanitaria, e su come comunicare con il personale dell'ambulatorio sono lo step iniziale di questo percorso.

Il paziente viene istruito sull'importanza dell'aderenza alla terapia e sulla necessità di rispettare lo schema di prescrizione e informato su eventuali conseguenze dell'interruzione della terapia stessa.

Successivamente viene sviluppato un piano di assistenza individuale condiviso con il paziente e, attraverso un programma flessibile di appuntamenti per esami di laboratorio e diagnostici e visite mediche, si cerca di organizzare visite ed esami e di andare incontro alle sue esigenze in modo da motivarlo a proseguire il trattamento con continuità.

Una fase fondamentale del percorso è quella dell'identificazione e della valutazione di sintomi e segni di eventuali reazioni avverse dovute al trattamento. Il paziente viene istruito sull'interazione tra i farmaci, sul loro malassorbimento e sui possibili effetti collaterali e viene invitato a contattare il personale sanitario in caso di problemi correlati alla terapia.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

In alcuni casi si rende necessaria l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia antitubercolare (DOT) anche a livello ambulatoriale (pazienti con TB farmaco resistente e in quelli con particolare vulnerabilità sociale). Nei casi in cui sia raccomandata la DOT, il personale infermieristico deve controllare direttamente che il paziente assuma le compresse dei farmaci antitubercolari e segnalare eventuali problemi sia nella gestione della terapia, sia nell'osservazione dell'isolamento respiratorio.

Fanno parte del percorso anche l'identificazione e il recupero dei persi al follow-up o di coloro che interrompono l'iter diagnostico. Questo avviene attraverso la ricerca attiva dei pazienti che non si presentano ai controlli con telefonate o invio di messaggi, e l'eventuale comunicazione, tramite la Direzione Sanitaria, al SISP di residenza/domicilio del paziente. Non meno importante è il supporto sociale che viene dato a gruppi vulnerabili come pazienti senza fissa dimora, migranti, persone con barriere linguistiche.

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,
- 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 visite domiciliari,
- esame 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.
- VOT (Video 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. In un trial randomizzato la VOT ha mostrato una maggiore efficacia rispetto alla DOT nell'assunzione della terapia. 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.

5.10 Monitoraggio della TB durante il trattamento e sorveglianza degli eventi avversi

Nell'INMI i pazienti con TB attiva sono sottoposti a ricovero ordinario, ove necessario, sulla base della valutazione: della localizzazione ed estensione della TB, della stabilità delle condizioni cliniche, dello stato immunitario, del rischio di TB RR/MDR, delle condizioni socio-demografiche del paziente e dell'impossibilità di garantire un adeguato isolamento domiciliare (p.e. pazienti senza fissa dimora, conviventi di soggetti immunodepressi o di bambini di età ≤ 5 anni, residenza in comunità).

5.10.1 Valutazione iniziale

Competenze del medico

Il medico deve raccogliere informazioni dettagliate su: a) provenienza da paesi ad elevata endemia tubercolare o ad elevata endemia di ceppi MDR (Allegato 2), b) precedente residenza in ambienti confinati (prigioni, rifugi per senzatetto, ecc.), c) condizioni socio-demografiche e stile di vita (tossicodipendenza, alcolismo, ecc.), d) eventuali contatti con casi di TB MDR e test di farmacosenibilità del ceppo isolato dal paziente fonte; e) presenza di fattori di rischio per epatite tossica (Par. 5.6.2), f) eventuale precedente trattamento antitubercolare del paziente: schema terapeutico, dosi, compliance, modalità di somministrazione (DOT o autosomministrata), esito, eventuali reazioni avverse, g) test di farmacosenibilità eseguiti sugli eventuali precedenti isolamenti; h) presenza di eventuale malassorbimento intestinale.

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 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, alcolismo, ecc.).

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.

L'équipe che supervisiona la gestione del caso di TB (medico e infermiere TB Case manager) 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 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 4);
- 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

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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;

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.

Il medico richiede all'ingresso i seguenti esami:

- Esami ematochimici di routine al tempo 0 (vedi tab. 14): emocromo completo con piastrine, azotemia, creatininemia, glicemia (eventuale emoglobina glicosilata), elettroliti, transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia, albumina, PCR. ECG. Eseguire test di gravidanza nelle donne in età fertile;
- 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 9 – allegato 1];
- test tubercolinico e/o test IGRA (se non eseguito precedentemente e documentato);
- 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.
- profilo glucidico, se paziente diabetico: è importante il controllo di possibili patologie concomitanti quali il diabete mellito il cui scompenso durante la TB attiva può essere associato a una tardiva negativizzazione delle colture;
- nel sospetto di malattia disseminata richiedere, oltre alla emocoltura, una consulenza oculistica: la presenza di noduli della corioide suggerisce una forma miliare;
- considerare, se indicato, un supporto psicologico;
- se il soggetto è HIV+ aggiungere: sottopopolazioni linfocitarie, HIV-RNA.

Medico e infermiere riportano nella cartella clinica ed infermieristica del paziente 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. 5.2.1);
- il referto dell'esame radiografico del torace (da eseguire anche nei casi ad esclusiva localizzazione extrapolmonare) ed eventuale TC (Par. 5.2.1);
- 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;
- 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 superiore al 10% del peso corporeo ideale 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;**
- il giudizio sull'aderenza al trattamento antitubercolare (fondamentale il controllo infermieristico) con l'impostazione dell'eventuale DOT (par. 5.9);
- la ricerca attiva e la valutazione di eventuali effetti collaterali dei farmaci.

5.10.2 Monitoraggio durante la degenza ospedaliera

Controllo esami ematochimici dopo 1 e 2 settimane dall'inizio della terapia (Tab. 14): 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. 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.

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.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

Nelle forme accertate di TB polmonare l'esame colturale dell'espettorato deve essere sempre ripetuto al termine del secondo mese di trattamento al fine di decidere l'eventuale prolungamento della fase di continuazione della terapia (vedi Par. 8.2) [Indicatore 15 - allegato 1]. **Nel paziente ancora bacillifero al termine del secondo mese di trattamento appropriato ripetere anche test di resistenza genotipico.** 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).

Tabella 14 - 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, monitoraggio eventi avversi farmaci
2	Es. microscopico, se precedente esame positivo (spep)		Schema B ^e	E.O., Peso, Valutazione aderenza, monitoraggio eventi avversi farmaci
3	Es. microscopico, spep			E.O., Peso, Valutazione aderenza, monitoraggio eventi avversi farmaci
4	Es. microscopico, spep		Schema A ^d	E.O. ^f , Peso, Valutazione aderenza, monitoraggio eventi avversi farmaci
5	Es. microscopico, spep			E.O., Peso, Valutazione aderenza, monitoraggio eventi avversi farmaci
6	Es. microscopico, spep		Schema B ^e	E.O., Peso, Valutazione aderenza, monitoraggio eventi avversi farmaci
7	Es. microscopico, spep			E.O., Peso, Valutazione aderenza, monitoraggio eventi avversi farmaci
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, monitoraggio eventi avversi farmaci. 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. 5.2.1). Coltura e test di amplificazione degli acidi nucleici nelle eventuali localizzazioni extrapolmonari.

^c Valutare TC ed altre tecniche di imaging indicate nelle eventuali localizzazioni extrapolmonari

^d Schema A: emocromo completo con piastrine, creatininemia, glicemia, elettroliti (Na, K, Ca), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, ALP, uricemia, PCR, ECG. Eseguire solo al tempo 0: albumina, test gravidanza nelle donne in età fertile. Se indicato: emocoltura per micobatteri (Par. 5.2.1), 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 IRIS.

^e Schema B: emocromo completo con piastrine, creatininemia, 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. 5.6.2).

^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. 5.13.2); 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. 5.10.3.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

- ^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.

Se l'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. 5.9); 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. 5.2.1). 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. 5.3.1);
- escludere diagnosi alternativa.

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. 5.9), 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. 5.2.1). 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).

Utilizzo del TDM

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

- TB farmacosenibile nei casi di mancata risposta clinico-batterologica ad un trattamento standard sotto osservazione diretta dopo 2-3 mesi,
- tubercolosi MDR/XDR,
- diabete mellito scompensato,
- soggetti HIV in ART (vedi note Tab. 4),
- malattie gastrointestinali gravi (p.e. diarree croniche con malassorbimento),
- insufficienza renale cronica,
- eventuale utilizzo di Rifampicina ad alte dosi.

5.10.3 Monitoraggio ambulatoriale sino al termine del trattamento

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

Protocollo da applicare a: soggetti con TB attiva in trattamento antitubercolare. 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. 5.13.2).

Visita specialistica (durante la visita saranno presenti medico e infermiere *case-manager*) mensile o secondo necessità cliniche. Si valuteranno:

- 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

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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 a un aumentato rischio di recidiva;

- valutazione del miglioramento di sintomi e segni della TB in base alla sua sede di localizzazione e degli eventuali nuovi rilievi anomali;
- ricerca attiva degli eventi avversi ai farmaci;
- valutazione dell'aderenza al trattamento. 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 farmacosenibilità sul ceppo iniziale ed eventuali test successivi (nei casi ancora bacilliferi al 2° e 3° mese di trattamento) e rivalutare la terapia non appena disponibili i risultati;
- 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. Secondo giudizio clinico, l'esecuzione dell'Rx torace prima delle 8 settimane di terapia per il controllo della TB polmonare è indicata solo se sussistono giustificati motivi quali ad esempio, un peggioramento dello stato clinico. Nelle forme extrapolmonari valutare Rx e le altre tecniche di imaging (tab. 1) 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, creatinemia (se terapia con aminoglicosidi controllo mensile con elettroliti), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, ALP, uricemia (se terapia in atto con E/Z). 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. 5.6.2 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 se 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. 5.13.2). 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 IRIS; 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. 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 farmacosenesibili).
- 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 (vedi allegati 5-6 protocollo TB rev. 7/2017).

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. 4.1.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, adeguatamente 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 segnalata nella richiesta il quadro clinico e la necessità di confronto per un'eventuale diagnosi differenziale.

5.10.4 Valutazione clinica al termine del trattamento

Definisce l'esito del trattamento antitubercolare (vedi Par. 4.3) [Indicatori 16/17/18 - allegato 1];

Il medico deve prescrivere:

- esame radiologico del torace (se localizzazione polmonare) o altre tecniche di imaging (tab. 1);
- se la diagnosi è basata sulla coltura prescrivere sempre un esame colturale (anche da eventuali localizzazioni extrapolmonari concomitanti) al termine del trattamento.

E' inoltre raccomandata la compilazione delle schede trattamento TB/TB MDR (vedi allegati 5-6 protocollo TB rev. 7/2017).

5.11 Sorveglianza post-trattamento e recidive

I dati derivanti da studi controllati hanno dimostrato che numerosi fattori sono associati a 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 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. 4.1.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 immunocompromesso 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. 1).

Se il paziente 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 19 - allegato 1] per i successivi due anni.

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

5.11.1 TB e danno funzionale respiratorio a lungo termine

Una storia di TB polmonare rappresenta un fattore di rischio di danno funzionale respiratorio a lungo termine. Infatti, nonostante la guarigione clinica o microbiologica, circa la metà dei casi hanno una qualche forma di disfunzione/alterazione polmonare in esito che varia da una minima alterazione fino alla grave insufficienza respiratoria. Inoltre, i soggetti con pregressa TB contribuiscono ad aumentare il burden della BPCO. I danni derivanti dalle cavitazioni, dalle bronchiectasie e dalla fibrosi danno luogo a disfunzioni che esitano in deficit soprattutto ostruttivi e/o restrittivi della funzionalità polmonare, oltre ad un evidente impatto sulla qualità della vita.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'ostruzione cronica delle vie aeree in quasi la metà di pazienti affetti da TB polmonare, è indipendente dalla storia di fumo di sigaretta.

Le linee guida sulla riabilitazione respiratoria di ERS e ATS ammettono il potenziale uso dei programmi di riabilitazione respiratoria in altre patologie polmonari, ma non menzionano i postumi di TB polmonare trattata. Tuttavia, alcuni studi stanno dimostrando una certa efficacia della riabilitazione respiratoria sui pazienti con danni polmonari ostruttivi e restrittivi causati dalla TB con miglioramento di parametri funzionali e qualità della vita (miglioramento post-riabilitazione del FEV1, del test del cammino e scala della dispnea di Borg).

I soggetti con danni polmonari dopo trattamento antitubercolare, anche a distanza di molti anni dalla guarigione (nella nostra esperienza in alcuni casi fino a 10 anni), sperimentano riacutizzazioni bronchitiche, oltre al rischio di recidiva TB, per le quali continuano a essere assistiti dai nostri Ambulatori e rientrano a tutti gli effetti nella definizione di “cronici” per esito di patologia.

Si raccomanda di eseguire, laddove possibile e sempre in presenza di comorbidità e/o fattori di rischio specifici (tabagismo) la valutazione della funzione respiratoria (spirometria globale; DLCO; test del cammino in sei minuti) dopo il termine del trattamento antitubercolare.

5.12 Infezione tubercolare latente

5.12.1 La diagnosi di infezione tubercolare latente

Soggetti da sottoporre a screening

I seguenti soggetti, a elevato rischio di ITL, devono essere sottoposti a screening:

- i contatti di un caso di TB attiva, i soggetti con infezione da HIV, soggetti che assumano cronicamente farmaci immunosoppressori (vedi par. 4.1.C.1) o con patologie/condizioni favorevoli la TB (Par. 4.1.C.2), soggetti candidati a trapianto, soggetti con silicosi, soggetti in trattamento dialitico, **soggetti con esiti fibrotici di TB (non trattata) all'Rx torace**, immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 2) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia.

Lo screening deve essere inoltre considerato nei seguenti soggetti:

- **soggetti senza fissa dimora, soggetti reclusi in istituti di correzione e pena, soggetti esposti a rischio professionale, soggetti tossicodipendenti.**

Test tubercolinico

Per lo screening dei soggetti non vaccinati con BCG deve essere utilizzato il test tubercolinico con il metodo Mantoux (TST). Il test tubercolinico consiste nell'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 indurimento, 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 2) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, tossicodipendenti per via ev, residenti ed impiegati in comunità ad alto rischio (p.e. prigionie, 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.

Effetto booster

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.

Test IGRA

L'evidenza che *M. tuberculosis* evoca *in vitro* una risposta immunitaria cellulo-mediata con una produzione di interferone-gamma (IFN- γ) nei soggetti esposti è stato il presupposto per lo sviluppo di nuovi test nella diagnosi di infezione tubercolare latente. I test IGRA basati sulla quantificazione dell'IFN- γ rilasciato dalle cellule T del sangue

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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). Presso l'INMI è disponibile il test QuantiFERON®-TB Gold Plus, che si affianca al TST nella diagnosi di ITL.

Nella diagnosi di infezione tubercolare latente i test basati sul rilascio di IFN-gamma vanno utilizzati come prima scelta solo nei seguenti casi: soggetti vaccinati con BCG (o provenienti da paesi nei quali la vaccinazione è praticata di routine), soggetti immunodepressi (HIV, in particolare se conta dei CD4+ inferiore a 200/mm³, o che assumono cronicamente farmaci immunosoppressori, soprattutto cortisonici), nei bambini > 5 anni (non oggetto di questo documento).

I test IGRA possono essere utilizzati, a giudizio del clinico, come test di conferma di un TST positivo; in questi casi la negatività del test IGRA può essere considerata indicativa di assenza di infezione tubercolare latente. La risposta negativa ai test IGRA in presenza di un TST negativo nei soggetti immunodepressi va interpretata con cautela, poiché potrebbe essere un risultato falsamente negativo.

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.

Diverse pubblicazioni hanno mostrato che il risultato del test QuantiFERON-TB può ricadere in una zona vicina al cut-off del test che viene definita zona dubbia (tra 0.2 e 0.7 IU/ml di IFN-g). In questi casi, è necessario valutare il risultato del test alla luce delle caratteristiche clinico-epidemiologiche del paziente e l'eventuale ripetizione dello stesso. Nell'attuale refertazione dell'INMI è stato previsto l'inserimento di note che segnalano ai clinici tali situazioni.

Nei soggetti adulti l'uso del TST o dei test IGRA non è raccomandato per la diagnosi o per escludere una TB attiva.

5.12.2 Contatti di caso

Tutti i contatti di caso di TB attiva, ad elevato rischio di ITL, devono essere sottoposti a screening con test tubercolinico con il metodo Mantoux (TST) se non sono BCG-vaccinati o con il test IGRA se vaccinati con BCG.

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

5.12.3 Candidati a farmaci biotecnologici

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 vs soggetti non trattati (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 semestre di trattamento con una maggiore frequenza di forme extrapulmonari.

In tutti i soggetti che devono assumere farmaci ad azione anti-TNF α deve essere eseguita una valutazione rischio di riattivazione della TB e del rischio derivato dal farmaco biologico da utilizzare. E' raccomandato lo screening dell'ITL utilizzando, contemporaneamente al TST, un test IGRA al fine di aumentare la sensibilità diagnostica. Il TST è considerato positivo se ≥ 5 mm (alcuni esperti considerano ≥ 10 mm). Eseguire Rx del torace anche se TST/IGRA negativi.

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 il farmaco anti-TNF α e quindi riprendere la terapia con il farmaco biologico dopo almeno un mese dall'inizio del trattamento dell'ITL.

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 e, eventualmente, fino al completamento del 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. 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. 4.1.F).

5.12.4 Candidati a trapianto e donatori di organo solido

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 raccomandata l'esecuzione di entrambi i test, il TST (da ripetere, se negativo, dopo 1-2 settimane) ed il test IGRA (vedi par. 5.12.1), che presenta in questi soggetti un'elevata quota di risultati indeterminati.

Nei soggetti candidati/sottoposti a trapianto i fattori associati a un aumentato rischio di riattivazione di TB sono: provenienza da paesi a elevata endemia (Allegato 2); 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 ed eventualmente, se positivi, iniziare la terapia.

Nei soggetti candidati/sottoposti a trapianto di organo solido si raccomanda il trattamento dell'ITL, dopo aver escluso una TB attiva, nelle seguenti condizioni: soggetti cutipositivi o positivi al test IGRA, contatti stretti di pazienti con TB polmonare escreteo-positiva anche se negativi al TST/IGRA, soggetti con precedente (negli ultimi 2 anni) trattamento antitubercolare non completato, soggetti con esiti fibrotici suggestivi di TB all'Rx torace e non trattati.

I riceventi di organi di pazienti TST positivi, che abbiano avuto una recente esposizione o abbiano evidenza radiografica di TB non trattata devono essere considerati per il trattamento dell'ITL.

5.12.5 Il paziente con infezione da HIV

L'infezione da 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*.

In tutte le persone con infezione da HIV va eseguito lo screening dell'ITL (di norma al primo accesso nell'INMI) mediante TST [Indicatore 20 – allegato 1]. Nei soggetti HIV è consigliato, se conta dei CD4+ inferiore a 200/mm³, l'uso del test IGRA contemporaneamente al TST; in questi casi, considerando la possibilità di un test IGRA falso positivo se eseguito dopo TST, il test IGRA dovrebbe essere eseguito prima del test tubercolinico.

Nei soggetti HIV+ risultati negativi al TST o al test IGRA 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 ART) è raccomandata la ripetizione del test tubercolinico o del test IGRA.

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 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;
- abbiano segni radiologici di lesioni tubercolari inattive e storia di trattamento antitubercolare inadeguato, anche se negativi al TST/IGRA;
- siano contatti stretti di pazienti con tubercolosi polmonare escreteo-positiva, anche se negativi al TST/IGRA o precedentemente già sottoposti al trattamento antitubercolare.

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. Nei soggetti HIV+ candidati al trattamento dell'ITL con sintomatologia respiratoria o con conta dei CD4 < 200 mm³ è raccomandato, oltre gli esami ed un'accurata valutazione clinica per escludere la presenza di una TB attiva, la ricerca di BAAR nell'espettorato.

5.12.6 Schemi di 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-).

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.

Nei soggetti con ITL prima di iniziare il trattamento è indispensabile eseguire una radiografia del torace e ogni altro esame ritenuto necessario (p.e. esame completo dell'espettorato o imaging per TB extrapolmonare) sulla base dell'anamnesi e della clinica per escludere la presenza di una TB attiva. Valutare inoltre l'eventuale precedente

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

assunzione di farmaci antitubercolari (p.e. trattamento interrotto) e le possibili controindicazioni. Nei soggetti HIV+ candidati al trattamento dell'ITL con sintomatologia respiratoria o con conta dei CD4 < 200 mm³ è raccomandato, oltre gli esami e un'accurata valutazione clinica per escludere la presenza di una TB attiva, la ricerca di BAAR nell'espettorato. Tutti i soggetti candidati al trattamento dell'ITL devono eseguire prima dell'inizio della terapia un controllo delle transaminasi, della bilirubinemia. È 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 ndd. NICE raccomanda nei soggetti candidati al trattamento dell'ITL con sierologia per HIV non nota, l'offerta del test HIVAb.

Il trattamento di prima scelta dell'ITL nei soggetti con o senza infezione da HIV, è con isoniazide al dosaggio negli adulti di 5 mg/kg al giorno (dose massima 300 mg) per la durata di almeno 6 mesi; è raccomandata la contemporanea somministrazione di vitamina B₆ (Benadon 1/2 cp da 300 mg tre volte la settimana) che riduce il rischio di neuropatia periferica nei soggetti che assumono H.

Sebbene siano ormai consolidati i dati di letteratura sull'efficacia della terapia con H per 6 mesi, numerosi studi confermano una pari efficacia preventiva dello schema H+R per 3 mesi associato a vitamina B₆ o dello schema R per 4 mesi. La scelta dello schema andrà fatta sulla base dell'età del paziente, del rischio individuale di epatotossicità e sulla possibilità che una minore durata del trattamento possa favorire il completamento dello stesso (soggetti con scarsa aderenza alla terapia).

Nei contatti TST/IGRA positivi di TB resistente a H un'alternativa efficace 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. 15).

I suddetti schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente raccomandati nei soggetti adulti sono riportati nella tabella 15; 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.

Tabella 15 - Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente nei soggetti adulti

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

^a schema di trattamento raccomandato nelle donne in gravidanza

^b valutare possibile uso e modificazioni del dosaggio di R (interazioni con altri farmaci), in particolare nei soggetti HIV+ in ART (Tab. 4) e nei soggetti in terapia immunosoppressiva

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

Uno degli schemi di trattamento dell'ITL raccomandati dai CDC è l'associazione di isoniazide e rifapentina (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 rifapentina 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. Lo schema di somministrazione giornaliera di rifapentina associata a H per la durata di un mese si è dimostrato efficace nella prevenzione della TB nei soggetti HIV+.

Nei contatti adulti di TB MDR/XDR il trattamento va considerato nei soggetti immunodepressi nei quali il rischio di progressione verso la TB attiva è superiore a quello dei potenziali effetti collaterali del trattamento. In questi casi lo schema terapeutico deve comprendere un chinolonico (Lfx) associato o meno a Etambutolo (se ceppo paziente fonte sensibile) con somministrazione giornaliera per la durata di 6-12 mesi (12 mesi nei soggetti HIV+). 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. Nei casi non trattati si raccomanda l'osservazione e lo stretto monitoraggio clinico per l'insorgenza di TB attiva della durata di almeno due anni.

Nei soggetti candidati a trapianto il timing della terapia dell'ITL va individualizzato. Nei soggetti candidati a trapianto di rene il trattamento va iniziato prima del trapianto (elevato rischio di riattivazione di TB nell'insufficienza renale allo stadio terminale); se ciò non fosse possibile il trattamento andrà iniziato dopo che il regime immunosoppressivo è stabilizzato.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

Nei soggetti candidati a trapianto di fegato con cirrosi compensata è consigliato iniziare il trattamento dell'ITL prima del trapianto, mentre nei soggetti con cirrosi scompensata è consigliato iniziare il trattamento dopo il trapianto quando anche la funzionalità epatica è stabilizzata (eseguire una stretta sorveglianza per TB attiva). Se il trattamento, iniziato prima del trapianto non viene completato, è consigliato da alcuni esperti il completamento subito dopo l'intervento.

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 un trial randomizzato con levofloxacina vs H in soggetti con ITL candidati al trapianto di fegato è stato sospeso per l'elevata incidenza di tenosinovite (18% vs 0 del braccio H) e pertanto l'uso dei fluorochinoloni come prima scelta nella terapia dell'ITL non è raccomandato.

Per gli schemi di trattamento dell'ITL non riportati nella tabella 15 (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.

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. Si raccomanda una stretta sorveglianza per TB attiva qualora il trattamento dell'ITL, pur indicato, non sia eseguito.

L'indicazione al trattamento dei soggetti di età superiore a 65 anni con diagnosi di ITL va valutata caso per caso a causa dell'elevato rischio di epatotossicità (il trattamento è controindicato da NICE). La terapia andrà offerta, informando il paziente dei rischi, ai contatti stretti ad elevato rischio di progressione di malattia per patologie favorevoli (p.e. diabete, insufficienza renale in trattamento dialitico, terapia con farmaci immunosoppressori) ed ai soggetti candidati a trattamento con farmaci biotecnologici. Va comunque sempre esclusa la TB attiva.

5.12.7 Monitoraggio durante il trattamento e sorveglianza degli eventi avversi

Il medico deve informare le persone che assumono la terapia preventiva con H, R e H/R sul rischio di epatite acuta (anche nella forma fulminante) ed istruire (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).

Tutti gli effetti collaterali e degli eventi avversi devono essere ricercati dal medico ad ogni contatto con il paziente, documentati sulla cartella clinica e trattati in modo prudente ed efficace, per consentire al paziente di continuare il trattamento senza rischi e sino alla fine, secondo l'indicazione clinica.

E' raccomandato 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 bilirubinemia 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.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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. 4.1.F), o di una successiva esposizione a soggetti con TB bacillifera. 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. 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 sia praticato, l'esecuzione di una radiografia del torace dopo 3 mesi e dopo 12 mesi.

Nei trapiantati di fegato o epatopatici cronici in attesa di trapianto è raccomandato il frequente monitoraggio della funzionalità epatica (in particolare nei soggetti trapiantati di fegato) con controllo bilirubina, ALP e transaminasi ogni 2 settimane nei primi due mesi e poi mensile.

5.12.8 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) e e) sono associate a un rischio aumentato di neuropatia periferica da H.

5.12.9 Vaccinazione con BCG

La vaccinazione antitubercolare con BCG è obbligatoria in Italia per:

- a) neonati e bambini di età inferiore a 5 anni (non oggetto di questo documento), 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 multifarmaco-resistenti oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché 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 a 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 (non oggetto di questo documento), con test TST negativo, che siano esposti a 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 o altre condizioni di immunosoppressione e nei soggetti con pregressa vaccinazione antitubercolare, confermata da certificazione o evidenza di cicatrice vaccinale. Allo stato attuale in Italia il vaccino BCG è scarsamente disponibile.

5.13 Farmaci antitubercolari

Gli effetti collaterali e gli eventi avversi dei farmaci antitubercolari, non riportati in modo completo, devono essere attivamente ricercati ad ogni contatto con il paziente, documentati sulla cartella clinica e trattati (par. 5.6.1)

I farmaci antitubercolari possono presentare interazioni indesiderate, oltre a quelle tra rifamicine e farmaci antiretrovirali (tabella 4), con altri farmaci assunti contemporaneamente.

5.13.1 Farmaci antitubercolari di prima linea

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.

• Rifampicina

10 mg/Kg/die (dose massima 600 mg - vedi tab. 16) 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. 5.12.8), 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 (pazienti trattati con terapia intermittente o con dosi giornaliere di $\geq 1,5$ g), 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/Algeldrato, 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 nelle ultime settimane di gravidanza può essere necessaria l'assunzione di vitamina K per rischio di emorragie post-natali nella madre e nel neonato.

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 tricyclici (amitriptilina), antimicotici (fluconazolo, itraconazolo, ketaconazolo), antiretrovirali, barbiturici, benzodiazepine (diazepam, triazolam, zolpidem, buspirona), immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus), cortisonici, ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree), antiemetici (ondansetron), doxicillina (può richiedere la sospensione). I livelli plasmatici dei nuovi anticoagulanti orali (NAO: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) diminuiscono in presenza di induttori della P-glicoproteina, quale la rifampicina, con la quale si consiglia di evitare la co-somministrazione. La co-somministrazione di rifampicina (induttore del CYP3A) con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta per HCV è controindicata.

Può scolorire le lenti a contatto.

• Isoniazide

5 mg/Kg/die (dose massima 300 mg - vedi tab. 16) 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/Algeldrato, 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.

Può provocare epatite, neuropatia periferica (in particolare nei soggetti HIV+ che assumono 3TC), artralgie, disturbi SNC (depressione, convulsioni, psicosi, neurite ottica, ecc.), disturbi gastrointestinali (dolore addominale, nausea e vomito, stipsi), LES o sindrome reumatoide. Può provocare inoltre aplasia midollare e anemia emolitica (l'azione si potenzia in

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

associazione con rifampicina), trombocitopenia, e 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. 5.12.8).

In caso di dose eccessiva possono comparire entro 3 ore nausea, vomito, vertigini, turbe della visione o del linguaggio e nei casi più gravi convulsioni, depressione del respiro, aumento acidosi metabolica, iperglicemia. 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. 5.8.2). 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/protonamide, 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/protonamide 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. 16. Unica dose giornaliera preferibilmente lontano dai pasti. Non assumere insieme a antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore.

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

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. I pazienti che riferiscono disturbi visivi durante il trattamento con E possono accusare sintomi visivi prima o contemporaneamente alla diminuzione dell'acuità visiva. 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 ed è dose dipendente). Esame del visus almeno ogni 3 mesi nei soggetti che assumono E da più di due mesi e nei casi di insufficienza renale. **Nei pazienti con neurite ottica/retinopatia diabetica, nei quali è più difficile valutare le alterazioni dell'acuità visiva, valutare il rapporto tra benefici attesi e possibile rischio di deterioramento visivo, fino alla possibile cecità.**

• Pirazinamide

Per il dosaggio vedi tab. 16. Una o due dosi giornaliere indifferentemente dai pasti.

Può causare epatiti (con maggiore frequenza vs H e R) specialmente in associazione con H e R; particolare attenzione nei soggetti con fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica (vedi par. 5.6.2). Se comparsa di grave epatite da farmaci è consigliato non reintrodurre Z. Può causare inoltre: disturbi gastrici (nausea, vomito), rash maculopapulare, artralgia, febbre, acne, porfiria, fotosensibilità, anoressia, trombocitopenia, anemia sideroblastica.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

L'acido pirazinoico, metabolita della Z, inibisce parzialmente la secrezione tubulare di acido urico e determina iperuricemia (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. Può provocare colorazione rosso-arancio urine e secrezioni corporee, iperpigmentazione della cute.

Rifabutina 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.

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 16 - 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 ^b	600	10	600
Pirazinamide	25 (20-30)	2000	35 (30-40)	3000
Etambutolo	15 (15-20)	1600	30 (25-35)	2400
Streptomycin	15 ^c	1000	15	1000

- a) In tutti i soggetti è raccomandato lo schema di somministrazione giornaliera delle rifamicine (R/RFB) per l'intero ciclo terapeutico (vedi tab. 2).
- b) Una dose maggiore di 10 mg/kg di rifampicina, sebbene allo stato attuale non sia raccomandata, potrebbe essere necessaria per raggiungere concentrazioni terapeutiche nei soggetti adulti sottopeso, nella TB HIV-associata e nella meningite TB (vedi nota c tab. 5).
- c) 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. 5.13.2

5.13.2 Farmaci antitubercolari di seconda linea

I farmaci antitubercolari di seconda linea devono essere impiegati in ordine di utilizzo preferenziale dal Gruppo A al Gruppo C (Par. 5.8.2). Si raccomanda un monitoraggio attivo 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 (allegato 8).

Farmaci gruppo A (Fluorochinoloni, Bedaquilina, Linezolid)

- **Fluorochinoloni**

1) Levofloxacin 2) Moxifloxacin

Battericida. Buona penetrazione nel CSF. Moxifloxacin e Levofloxacin sono più efficaci vs Ofloxacin e Ciprofloxacin che non devono essere utilizzate nella TB.

- Moxifloxacin (Mfx) cp 400 mg; dosaggio 400 mg/die in monosomministrazione. Nel regime di trattamento *shorter* la Mfx è utilizzata al dosaggio di 800 mg/die se peso superiore a 50 Kg.
- Levofloxacin (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 (1500 mg/die nel regime *shorter* in sostituzione della Mfx).

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. 5.14.1).

Non assumere in gravidanza (se non TB MDR; vedi Par. 9.6). Assumere indifferentemente dai pasti. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algeltrato, 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-iperglicemia nei soggetti anziani (gatifloxacin), 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.

Recentemente l'AIFA ha segnalato reazioni avverse invalidanti, potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso e la FDA ha evidenziato il rischio remoto di dissecazione aortica associato all'uso dei chinolonici, ma in soggetti con comorbidità vascolari.

Sono stati segnalati in corso di terapia con moxifloxacin per infezioni batteriche casi di epatite fulminante: per la scarsità dei dati clinici al riguardo allo stato attuale, la somministrazione di moxifloxacin 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 fluorochinoloni 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 a 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 obbligata sostituzione di farmaci per intolleranza/reazione avversa, è riportato nel Par. 9.

- **Bedaquilina**

Sirturo® classe diarilchinoline, cpr 100 mg

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

Bedaquilina è associata a un elevato tasso di successo terapeutico e a una maggiore aderenza al trattamento e rientra nel gruppo A dei farmaci per la cura della TB MDR. L'interazione farmacologica tra le rifamicine e la bedaquilina, espressa principalmente con la riduzione della concentrazione plasmatica di quest'ultima, ne riduce l'indicazione nel trattamento della TB farmacosensibile.

Il trattamento con Bedaquilina deve essere iniziato e monitorato da un clinico con esperienza nella gestione della TB MDR/XDR anche alla luce delle prime evidenze di micobatteri resistenti alla Bedaquilina. Battericida. **Non disponibili dati sufficienti riguardo la penetrazione nel CSF.** 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 pressoché 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 in particolare Mfx, 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. 17). 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).

La bedaquilina è classificata nella categoria B per l'impiego in gravidanza (non evidenza di rischio negli animali, ma non sono disponibili studi adeguati nelle donne gravide). Allattamento: non è noto se bedaquilina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano ma nei ratti le concentrazioni di bedaquilina nel latte sono 6-12 volte maggiori della concentrazione massima osservata nel plasma materno.

Pur in assenza di dati consolidati si possono fornire le seguenti raccomandazioni sull'uso di Bedaquilina con i farmaci antiretrovirali: l'uso di PI con booster di ritonavir o cobicistat non è raccomandato; tra gli NNRTI non utilizzare con Efavirenz e Etravirina mentre è possibile l'utilizzo con Nevirapina, Rilpivirina e Doravirina; non sono note interazioni significative di BDQ con NRTI e INSTI.

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, dati real-life e numerose evidenze in letteratura non hanno confermato questo eccesso di mortalità e hanno ridimensionano le iniziali preoccupazioni sulla cardiotossicità, resta però l'indicazione all'utilizzo supervisionato.**

Bdq è soggetta 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 L.Spallanzani (determina Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria del 18/12/2014).

Consenso informato (Allegato 6).

Tabella 17 - 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 ematochimici¹	x	-	x	x	x	x	x	x	x
Esami microbiologici²	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.)

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

* 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.

- **Linezolid**

cp 600 mg; dosaggio 1 cp/die.

Il farmaco ha una buona attività battericida. Oltre alla formulazione endovenosa, esiste la formulazione in sospensione orale e quella in compresse con ottima biodisponibilità prossima al 100%. Eccellente la penetrazione attraverso la barriera emato encefalica.

Aumentano le evidenze scientifiche che ne dimostrano l'elevata efficacia nella cura della TB MDR. Negli studi, dose e durata del Linezolid sono variabili (300-600 mg). L'esperienza clinica di linezolid somministrato per periodi prolungati è limitata. In caso di comparsa di eventi avversi (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'uso del Linezolid non è autorizzato per la cura della TB MDR (*off-label*). Consenso informato (Par. 5.14.1).

Farmaci gruppo B (Clofazimina, Cicloserina/Terizidone)

- **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.

Batteriostatico. Ha un'emivita molto lunga, fino anche a 70 giorni, con una tendenza ad accumulo nei tessuti e alla cristallizzazione. Sebbene sia stato sviluppato negli anni '50, solo di recente ha acquisito elevato interesse quando il suo utilizzo è stato correlato all'outcome positivo nel regime Bangladesh della TB MDR. Sulla base di tali evidenze l'OMS ha riposizionato la Clofazimina tra i farmaci di prima scelta nella terapia della TB MDR.

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), epatite, 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 Clofazimina cps 50 mg (Lamprene®) è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico deve sottoscrivere l'assunzione di responsabilità da consegnare all'UOC Farmacia (Allegato 9). L'indicazione del Lamprene® è per la cura della lebbra; l'uso della clofazimina non è autorizzato per la cura della TB (*off-label*).

- **Cicloserina**

Batteriostatico. Buona penetrazione nel CSF. 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/Algeldrato, 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'consigliato l'uso di cicloserina nei pz con epilessia non controllata dal trattamento; stretto monitoraggio nei pazienti con patologie psichiatriche (sopendere se comparsa

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

sindrome psicotica) e che assumono Efavirenz. L'associazione con etionamide provoca un aumentato rischio di neurotossicità.

Non disponibile in Italia. L'importazione dall'estero di 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. Buona penetrazione nel SNC. 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/Algeldrato, 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

Farmaci gruppo C (Etambutolo, Pirazinamide, Imipenem-Cilastatina o Meropenem con Clavulanato, Amikacina o Streptomina, Delamanid, Etionamide/protionamide, PAS)

- **Imipenem/Cilastatina e Meropenem**

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 (vedi sopra).

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.

Ertapenem f 1g è stato utilizzato al dosaggio 1 g ev/die in monosomministrazione nella TB MDR (in associazione al Clavulanato).

- **Amoxicillina/acido clavulanico**

Cp 1 g (Amoxicillina 875 mg/Clavulanato 125 mg): dosaggio 1 cp x 3/die all'inizio di un pasto **sempre e solo in associazione con carbapenemi (125 mg Clavulanato ogni dose/die carbapenemi)**. L'efficacia antimicobatterica deriva dall'associazione Imipenem/cilastatina con il Clavulanato (disponibile solo in associazione con Amoxicillina) e, in particolare, Meropenem e Clavulanato; **pertanto il Clavulanato non viene conteggiato tra i farmaci che compongono il regime terapeutico.**

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).

- **Farmaci iniettabili di seconda linea (Amikacina o Streptomina)**

Le recenti linee guida raccomandano un regime libero dai farmaci iniettabili sia per ridurre gli effetti tossici (ototossicità e nefrotossicità) sia per semplificarne la somministrazione e di conseguenza aumentare l'aderenza. Secondo le nuove indicazioni possono essere considerati come parte del trattamento solo in caso di documentata sensibilità del ceppo e se è confermata la possibilità di eseguire il monitoraggio audiometrico. Nella TB MDR/XDR non è più raccomandato l'utilizzo di Capreomicina e Kanamicina.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

Streptomycin

Aminoglicoside da utilizzare nella TB MDR/XDR solo se ceppo sensibile e garantendo un monitoraggio attivo audiometrico.

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 sempre la dose giornaliera standard im per 6 giorni alla settimana (controllo periodico funzionalità renale ed elettroliti).

Valutare attivamente la tossicità per l'8° paio (in genere irreversibile) specialmente nella 1ª e 4ª settimana di trattamento. E' raccomandato l'esame audiometrico nella pratica clinica questo può essere integrato da test di più facile rilevazione (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari).

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 (senso di instabilità, barcollamento), insorgenza di neuropatia periferica, ipomagnesemia, ipopotassiemia e ipocalcemia. Non vanno utilizzati nelle forme meningee per via generale. Elevato il rischio di passaggio durante latte materno: è consigliata l'interruzione dell'allattamento al seno.

Consenso informato (Allegato 8). Il farmaco non è disponibile in Italia (Allegato 9).

Amikacin

Dosaggio 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.

Consenso informato (allegato 8).

• Delamanid

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

Utilizzo esclusivo nei pazienti con TB MDR/XDR in aggiunta al miglior regime possibile con farmaci di seconda linea quando:

- ☐ non sia possibile instaurare (per intolleranza) un trattamento basato sull'associazione di farmaci di seconda linea efficaci, come raccomandato da OMS;
- ☐ vi siano disponibili almeno 3 farmaci, oltre Delamanid, ritenuti efficaci oppure più di 3 farmaci, in caso di efficacia non dimostrata.

L'OMS ha classificato il Delamanid tra i farmaci di gruppo C su evidenze di trials clinici di fase 2 e 3 che ne hanno mostrato l'efficacia e la sicurezza senza fornire però forti prove a sostegno del suo utilizzo come farmaco principale; quando un regime MDR-TB efficace e ben tollerato può essere altrimenti composto, l'aggiunta di Delamanid non è giustificata. Il trattamento con Delamanid deve essere iniziato e monitorato da un clinico con esperienza nella gestione della TB MDR/XDR.

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; intensificare la frequenza del monitoraggio ECG se l'albumina sierica è < 3,4 g/dl. Misurare gli elettroliti sierici prima di iniziare il trattamento con delamanid e, se necessario, correggere eventuali anomalie.

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 < 2,8 g/dl), controllo ECG e assunzione di altri farmaci che possono provocare prolungamento del QT (tra i quali antitubercolari come fluorochinoloni, in particolare Mfx, 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 e successivamente come da tabella 18. Se si osserva un QT > 500 ms prima della dose iniziale di delamanid, oppure nel corso del trattamento con delamanid, il trattamento con

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

delamanid non deve essere avviato, oppure deve essere sospeso. Se la durata dell'intervallo QT supera 450-470 ms durante il trattamento con delamanid, tali pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio ECG e degli elettroliti sierici 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 (vedi tab. 17). 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 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 L.Spallanzani (determina Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali del 25/05/2017).

Consenso informato (Allegato 7).

Tabella 18. Scheda di monitoraggio: programma dei controlli dei pazienti in trattamento con Delamanid

	Baseline	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
Esami ematochimici¹	x	x	x	x	x	x	x	x
Esami microbiologici²	x	-	x	x	x	x	x	x
Elettrocardiogramma*	x	x	x	x	x	x	x	x

¹ esami che comprendano almeno: emocromo, reticolociti, transaminasi, gammaGT, bilirubina, elettroliti (Na, K, Ca, Mg), uricemia, lipasi, albumina.

² esame colturale espettorato e/o da altra sede

* controlli più frequenti in pazienti a rischio: a) cardiopatici, anamnesi positiva per prolungamento tratto QT, ipotiroidismo, bradiaritmia, torsione di punta); b) pazienti che assumono farmaci che possono prolungare il tratto QT (tra i quali antitubercolari come fluorochinoloni, clofazimina, bedaquilina); c) se la durata dell'intervallo QT supera 450-470 ms durante il trattamento; d) se l'albumina sierica è tra 2,8 e 3,4 g/dl.

Nei pazienti con prolungamento QT (>470 ms o aumento >60 ms vs basale) o con insorgenza di eventi aritmici al termine del trattamento con delamanid il monitoraggio deve essere esteso oltre la 24a settimana fino alla normalizzazione dell'intervallo QT.

• Tionamidi (Etionamide/Protionamide)

Batteriostatici orali di seconda linea del Gruppo C.

Da utilizzare nella TB MDR solo se non si raggiunge il numero minimo di 5 farmaci con le precedenti opzioni del gruppo C (vedi tab. 13). Nella TB MDR Etionamide e Protionamide hanno dimostrato efficacia nei regimi non contenuti Bdq, Lzd, Cfz o Dlm.

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). Buona penetrazione nel CSF. 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, sapore metallico); 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

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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).

- **Acido para-aminosalicilico (PAS)**

Batteriostatico orale di seconda linea del Gruppo C.

Da utilizzare nella TB MDR solo se non si raggiunge il numero minimo di 5 farmaci con le precedenti opzioni del gruppo C (vedi tab. 13). Nella TB MDR PAS ha dimostrato efficacia nei regimi non contenuti Bdq, Lzd, Cfz o Dlm.

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/Algeldrato, 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/Protionamide insieme presentano un'elevata incidenza di disturbi gastrointestinali. Nei pazienti con insufficienza renale può causare acidosi metabolica e cristalluria.

PAS è disponibile in Italia con il nome commerciale Granupas® bustine 4 g su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo e pneumologo). La rimborsabilità di Granupas® è limitata ai pazienti con diagnosi di TB XDR-TB e pre-XDR TB (scheda cartacea prescrizione AIFA), quando un regime di trattamento efficace alternativo non possa essere istituito per motivi di resistenza o tollerabilità.

5.14 Aspetti medico-legali della TB

5.14.1 Consenso informato e richiesta farmaci antitubercolari di seconda linea

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 8).

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 9). 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.

Principi attivi non registrati per il trattamento della tubercolosi resistente ai farmaci di prima linea: Amikacina, fluorochinoloni (Moxifloxacina/Levofloxacina), 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: Streptomina, PAS, Etionamide, Protionamide, Cicloserina.

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

5.14.2 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 diffusive" (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 21 - allegato 1] 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).

5.14.3 Allontanamento del paziente con TB bacillifera

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, il medico deve inviare immediata comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria (Prosp21_19 "Procedura Ospedaliera allontanamento pazienti" e successive revisioni/integrazioni) che provvederà a segnalare l'autodimissione del paziente al Servizio Igiene e Sanità Pubblica della ASL competente. Analogamente il medico deve dare comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria nel caso in cui il paziente, dimesso dalla degenza ordinaria e preso in carico dall'ambulatorio dell'INMI per il follow-up non si presenti ai controlli previsti.

5.14.4 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.

5.14.5 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.

5.14.6 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-sanatoria: 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 la 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.

6. Valutazione, revisione e matrice delle responsabilità del PDTA

6.1 Valutazione e revisione del PDTA

La valutazione dell'adesione al PDTA e dell'efficacia dello stesso prevede le responsabilità come da relativa matrice (Par. 6.2) e si basa sull'uso degli indicatori di processo ed esito (citati nel testo tra parentesi quadre) riportati nell'allegato 1. Gli indicatori potranno eventualmente modificati in considerazione della trasferibilità del protocollo ad altre strutture del Servizio Sanitario Nazionale.

Sono inoltre previsti audit clinici a livello di UO con obiettivi, proposte e conseguenti azioni da implementare al fine di valutare l'impatto del PDTA.

Il PDTA è aggiornato con cadenza biennale; la successiva revisione è prevista nel 2022. La versione elettronica è disponibile on-line, insieme alle precedenti versioni dal 2003 (vedi tabella 19), sul sito dell'INMI all'indirizzo: http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida. 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.

Tabella 19. Versioni del protocollo di gestione clinica della tubercolosi

Data revisione e data	versione/numero	Approvazione/Pubblicazione (numero e data delibera INMI)	Modifiche apportate
6 settembre 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/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 1 del 27 maggio 2004		(N. 529 del 25 giugno 2004)	vedi versione protocollo 2004 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 2 del 22 giugno 2005		(N. 604 del 18 luglio 2005)	vedi versione protocollo 2005 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 3 del 9 agosto 2006		(N. 567 del 3 ottobre 2006)	vedi versione protocollo 2006 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 4 del 28 settembre 2007		(N. 115 del 27 febbraio 2008)	vedi versione protocollo 2007 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 5 del 15 settembre 2009		Pubblicato su GLO 2009; 16: 175-205.	vedi versione protocollo 2009 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 6 del 6 maggio 2014		(N. 322 del 16 luglio 2014)	vedi versione protocollo 2014 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 7 del 6 gennaio 2017		(N. 230 del 8 maggio 2017)	vedi versione protocollo 2017 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 8 del 13 gennaio 2020			vedi versione PDTA 2020 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida

Citazione consigliata:

Palmieri F per il Gruppo di lavoro Tubercolosi-INMI "L. Spallanzani". Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale sulla gestione del paziente con infezione/malattia tubercolare. Revisione N. 8/Gennaio 2020 [numero pagine, se utilizzabile]. Accessibile al sito http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida Visitato il [data]

6.2 Matrice delle responsabilità

	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 , CPC, Infermieri, OSS UU.OO.	Responsabili Professioni Sanitarie Infermieristiche e Tecniche	Bed Manager; Case Manager Infermieristico	Responsabile S.P.P. Presidente C.I.C.A.	Gruppo "peer review" Referente qualità
Revisione del PDTA	C	R/C	R/C	R/C	R	R	C	C	C	C	R
Verifica del PDTA	C	R	C	C	R	R	C	C	C	C	R
Approvazione del PDTA	R	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Applicazione del PDTA	C	R	C	R	C	R	R	R	R	C	C
Valutazione dell'efficacia del PDTA	C	C	C	R	R	R	C	C	C	C	C

R = Responsabile

C = Coinvolto

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
7. Allegati
ALLEGATO 1
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. 5.1.1)	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. 5.1.2)	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. 5.1.2)	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%
4 (Par. 5.1.2)	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)	<25%
5 (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%
6 (Par. 5.2.1)	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. 5.2.1)	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%
8 (Par. 5.2.2)	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)	> 65%
9 (Par. 5.3.1)	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)	> 99%
10 (Par. 5.3.1)	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%
11 (Par. 5.3.1)	Inizio tempestivo del trattamento nei casi di TB	n.ro casi di TB polmonare bacillifera che iniziano il trattamento entro un giorno dalla diagnosi/ n.ro	> 95%

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

	polmonare bacillifera	casi di TB polmonare bacillifera	
12 (Par. 5.3.2)	Inizio ART nei soggetti con TB HIV-associata e linfociti CD4+ < 50/mm ³	n.ro casi che iniziano la ART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare / n.ro casi di TB HIV-associata e conta linfociti CD4+ < 50/mm ³ (P)	> 50%
13 (Par. 5.8.1)	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. 5.8.1)	Terapia direttamente osservata (DOT) nei casi di accertata resistenza ai farmaci antitubercolari	n.ro casi di accertata resistenza ai farmaci antitubercolari nei quali è praticata la DOT nella fase iniziale / n.ro casi di accertata resistenza ai farmaci antitubercolari (P)	> 90%
15 (Par. 5.10.1)	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%
16 (Par. 5.10.2)	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%
17 (Par. 5.10.2)	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%
18 (Par. 5.10.2)	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%
19 (Par. 5.11)	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%
20 (Par. 5.12.5)	Esecuzione e lettura test tubercolinico/test IGRA 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%
21 (Par. 5.14.2)	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%

ALLEGATO 2
Paesi a elevata endemia tubercolare

In base ai dati OMS (TB Report 2019) i paesi a elevata endemia tubercolare, definiti come quelli con un'incidenza annuale stimata di TB maggiore di 100 casi/100.000 abitanti (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95%), sono:

- **Africa**

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

- **Americhe**

Brasile, Bolivia, Groenlandia, Guyana, Haiti, Perù.

- **Asia**

Afghanistan, Bangladesh, Bhutan, Cambogia, Cina, Corea del Nord, India, Indonesia, Kazakistan, Kirghizistan, Laos, Malesia, Mongolia, Myanmar, Nepal, Pakistan, Tailandia, Tagikistan, Timor, Vietnam.

- **Europa**

Moldavia, Repubblica Russa, Ucraina.

- **Oceania**

Filippine, Indonesia, Isole Marianne, Kiribati, Marshall, Micronesia, Palau, Papua Nuova Guinea, Tuvalu.

In Italia nel 2018 l'incidenza annuale stimata (OMS) di tubercolosi è stata 7 casi (6-8,1) per 100.000 abitanti; il tasso di notifica nel 2018 è stato di 6,4 casi per 100.000 abitanti.

Paesi a elevata endemia di ceppi MDR

I paesi a elevata endemia di ceppi MDR sono definiti dall'OMS quelli con un numero di casi incidenti stimati/anno superiore a 1000 (vedi TB Report 2019).

- **Africa**

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

- **Americhe**

Perù.

- **Asia**

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



- **Europa**

Bielorussia, Moldavia, Repubblica Russa, Ucraina.

- **Oceania**

Filippine, Papua Nuova Guinea.

In Italia la quota di ceppi MDR nel 2018 è stata complessivamente del 2,5% (dati su 2666 ceppi); i casi di TB XDR sono stati 6 (10% dei ceppi MDR).

 	Percorso Clinico	Per.Cli. n. 26/20	Rev. n. 08 del 13/01/2020	Pag. 87 di 97
PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE				

ALLEGATO 3

Gestione dell'isolamento domiciliare

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

ALLEGATO 4

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 2 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 a "bocca" larga 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 su vetrini preparati previa citocentrifugazione. Se il campione risulta francamente inidoneo all'esame microscopico non si procede alla processazione 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 al Laboratorio di 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 ("provettoni") 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.). Sono idonee le etichette stampabili dal programma gestionale per le analisi di laboratorio WLAB. 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 nei soggetti HIV- e due flaconi nei soggetti HIV+ (vedi Par. 5.2.1). 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.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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

Per le analisi microbiologiche e la conta cellulare il campione di liquido cefalorachidiano va raccolto in 1 provetta sterile con tappo a vite (almeno 4-6 ml; per volumi inferiori va concordato con il laboratorio quali esami microbiologici eseguire, anche ai fini della diagnosi differenziale) (vedi par. 5.2.3). Sulla provetta va indicata la data e l'ora della raccolta. Il campione va inviato in laboratorio immediatamente.

Data la scarsa sensibilità, l'esame microscopico non viene mai eseguito, dando priorità ad esami molecolari e coltura. Si rammenta che per esame biochimico va mandato apposito campione al laboratorio di biochimica presso il S. Camillo.

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 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 vanno indicate 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.

Sul contenitore vanno indicate 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 autotici può essere aggiunta una modesta quantità (1-2 ml) di soluzione fisiologica sterile.

Campioni biotici/autotici 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 telefonicamente 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 al 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. Sul contenitore va indicato la data e l'ora della raccolta. Il campione va subito neutralizzato aggiungendo 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 e applicando ai contenitori le etichette associate agli esami richiesti. 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 per micobatteri, 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

**PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE**

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

Nel caso un campione sia evidentemente non idoneo o pervenuto in quantità insufficiente, questo non viene accettato. In tale evenienza al reparto verranno segnalati i motivi del rifiuto. Tali campioni verranno, tuttavia conservati per almeno 2 giorni per fornire al clinico l'opportunità di richiederne, in via eccezionale, il trattamento, specie nel caso di impossibilità di raccogliere un campione adeguato.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE
ALLEGATO 5
Criteri per la diagnosi di IRIS TB-associata paradossa (IRIS 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"> Insorgenza delle manifestazioni clinico-radiologiche nei 3 mesi successivi l'inizio della ART e <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

Criteri per la diagnosi di IRIS TB-associata "unmasking" (IRIS insorta prima della diagnosi di TB)

Per la diagnosi devono essere soddisfatte la condizione A, B ed una delle condizioni C	
A	Il paziente non era in trattamento antitubercolare all'inizio della ART
B	La diagnosi di TB attiva è stata posta nei 3 mesi successivi all'inizio della ART
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

ALLEGATO 6

Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Bedaquilina (SIRTURO®)

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);
- 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'Agenzia Europea dei Medicinali per la cura della tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci (MDR) e dall'Agenzia 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'Agenzia 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 si sono verificati più decessi nel gruppo in trattamento con Bedaquilina rispetto al gruppo trattato con placebo. **Va rilevato che successivi studi, revisioni sistematiche della letteratura e i dati derivanti dalla pratica clinica non hanno confermato questo eccesso di mortalità nei soggetti con tubercolosi MDR trattati con Bedaquilina.**

Il/la sottoscritto/a dichiara di aver ottenuto le informazioni sui possibili effetti indesiderati e di aver compreso chiaramente che l'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'Agenzia 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. Durante la terapia con Bedaquilina lei sarà comunque sottoposto a controlli periodici, oltre quelli clinici e microbiologici, degli esami ematici e dell'elettrocardiogramma

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).

I.N.M.I. Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S.

Via Portuense 292
CAP 00149 – Roma

t. +39 06.55170.1

www.inmi.it

p.iva 05080991002

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

.....

.....

ALLEGATO 7

Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Delamanid (DELTYBA®)

CONSENSO informato al trattamento con Delamanid (DELTYBA®)

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 secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità;
- della necessità di utilizzare un nuovo farmaco denominato Deltyba® (il cui principio attivo è Delamanid) come parte di un appropriato regime antitubercolare di associazione al fine di completare un trattamento efficace per la particolare forma di tubercolosi di cui sono affetto come documentato dai dati di letteratura internazionale.

Sono stato informato che il farmaco Deltyba® (Delamanid) è un medicinale approvato per la cura della tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci (MDR), e sottoposto a monitoraggio addizionale, dall'Agenzia Europea dei Medicinali e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (determina 14 marzo 2017 pubblicata in G.U. della Repubblica Italiana, Serie generale numero 76 del 31 marzo 2017).

Sono stato altresì informato che ai fini della prescrizione a carico del SSN i centri prescrittori dovranno compilare una scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento sul sito istituzionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco accessibile solo con autorizzazione; nella Regione Lazio il Centro identificato è l'INMI L.Spallanzani.

Come tutti i medicinali, anche Delamanid può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il più importante è un'anomalia nella lettura dell'elettrocardiogramma chiamata "prolungamento dell'intervallo QT"; un fattore che contribuisce al prolungamento dell'intervallo QT è un basso livello di albumina nel sangue. Altre possibili reazioni avverse al Delamanid sono ad esempio disturbi del sonno, cefalea, nausea, vomito, sensazione di capogiro.

Delamanid non è raccomandato nelle donne in gravidanza. Se la paziente è una donna in età fertile la gravidanza durante il trattamento con Delamanid deve essere evitata utilizzando appropriate ed efficaci misure contraccettive; si raccomanda di evitare l'allattamento con latte materno nel corso del trattamento con Delamanid.

Durante la terapia con Delamanid lei sarà comunque sottoposto a controlli periodici, oltre quelli clinici e microbiologici, degli esami ematici e dell'elettrocardiogramma. La co-somministrazione di altri medicinali, al di fuori di quelli prescritti per la cura della tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci (MDR), può aumentare il rischio di reazioni avverse al Delamanid. Di conseguenza durante il trattamento è necessario che lei riferisca al medico curante tutti i farmaci assunti quotidianamente ed eviti l'automedicazione.

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 Delamanid in pazienti con tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci non consente di escludere il verificarsi di effetti indesiderati non ancora riportati in letteratura.

Delamanid deve essere assunto con cibo. Durante la terapia con Delamanid deve essere evitata l'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici). Se dovesse manifestarsi un qualsiasi altro effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo modulo, devo rivolgermi ai medici dell'UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (tel. 0655170.463-481-445) o al più vicino Pronto Soccorso mostrando copia del foglio illustrativo di Delamanid che mi è stato letto e consegnato.

Per qualsiasi domanda mi posso rivolgere al Dr. o al Dr. dell'UOC 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 Deltyba® (Delamanid) alla dose di 100 mg (2

I.N.M.I. Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S.

Via Portuense 292
CAP 00149 – Roma

t. +39 06.55170.1

www.inmi.it

p.iva 05080991002

compresse da 50 mg) due volte al giorno da assumere dopo colazione e dopo cena (dose giornaliera 200 mg) per la durata di sei mesi. Accetta inoltre di sottoporsi ai controlli periodici dell'elettrocardiogramma e degli esami ematici, oltre a quelli di routine, necessari per il trattamento con Delamanid.

Roma

Nome e cognome del/la paziente in stampatello

Firma del/la paziente

.....

.....

Nome e cognome del medico in stampatello

Firma del medico

.....

.....

ALLEGATO 8

**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:

☐ Moxifloxacina posologia/die mg

☐ Levofloxacina posologia/die mg

☐ Linezolid posologia/die mg

☐ Clofazimina posologia/die mg

☐ Meropenem posologia/die mg

☐ Amoxicillina/acido clavulanico posologia/die.....mg

☐ Imipenem posologia/die mg

☐ Amikacina 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).

Nome e cognome del/la paziente in stampatello

Firma del/la paziente

.....

.....

Nome e cognome del medico in stampatello

Firma del medico

.....

.....

I.N.M.I. Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S.

Via Portuense 292
CAP 00149 – Roma

t. +39 06.55170.1

www.inmi.it

p.iva 05080991002

ALLEGATO 9

Modulo per la richiesta dei farmaci non registrati in Italia

**Alla UOC FARMACIA dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" I.R.C.C.S.
e p.c. al MINISTERO della SALUTE – USMAF – Unità Territoriale di**

Roma,

OGGETTO: Richiesta d'importazione di medicinali ai sensi del D.M. 11/02/1997

Il sottoscritto Dr./Dr.ssa residente in, iscritto nell'albo dell'Ordine dei Medici-Chirurghi di Roma al n°, in qualità di Direttore della UOC dell'Istituto "L. Spallanzani" I.R.C.C.S.

CHIEDE DI IMPORTARE

tramite la Ditta il **medicinale** (contenente il seguente principio attivo)

Nome commerciale **Forma farmaceutica**

Dosaggio **Confezionamento**

nella quantità di n.ro confezioni contenenti cpr/fiale di farmaco cadauna, prodotto dalla ditta titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e regolarmente registrato nel paese di provenienza (.....)

per il trattamento della Tuberculosis multifarmaco-resistente

☐ **Per "scorta" di reparto per n. pazienti**

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 in luogo sano e asciutto.

.....
(TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO)

.....
(IL DIRIGENTE DELL'UOC FARMACIA)

Lo scrivente 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).