



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

PROTOCOLLO DI GESTIONE CLINICA DELLA TUBERCOLOSI

Revisione N. 3 - agosto 2006

CONSULTARE LA REVISIONE N. 6 DEL PROTOCOLLO - VERSIONE MAGGIO 2014

Gruppo di lavoro Tubercolosi - I.N.M.I. “L. Spallanzani”

Redatto da:	Verificato da:	Approvato da:
Dr. F. Palmieri per il Gruppo di Lavoro Tubercolosi - I.N.M.I. “L. Spallanzani”	Direttore Dipartimento Clinico Dr. A. Antinori Direttore Dipartimento Diagnostico Dr. C. Bibbolino Direttore Dipartimento di Ricerca Sperimentale Dr. G. Ippolito	Direttore Sanitario Aziendale Dr. S. Squarcione Data: Firma

Documento	Data Prima Emissione	Revisione	Data revisione
Protocollo di gestione clinica della tubercolosi	1 aprile 2003	N. 3	9 agosto 2006



SOMMARIO

Protocollo di gestione clinica della tubercolosi revisione N. 3 del 9 agosto 2006

(Le modifiche rispetto alla precedente versione del giugno 2005 sono evidenziate in giallo)

Obiettivi, contenuti, campo di applicazione del protocollo	3
Strategia di implementazione e revisioni del protocollo	4
Matrice delle responsabilità del protocollo	5
Valutazione dell'efficacia del protocollo	7
Modifiche al documento nella revisione N.3 del 9 agosto 2006	8
Abbreviazioni	10
1. Definizioni	12
2. Misure di isolamento respiratorio	16
2.1. Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio	16
2.2. Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio	17
3. Infezione tubercolare latente	18
3.1. Screening dell'infezione tubercolare latente	18
3.2. Trattamento dell'infezione tubercolare latente	18
Tabella 1 - Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente nei soggetti adulti	19
3.3. Controindicazioni al trattamento dell'infezione tubercolare latente	20
3.4. Monitoraggio clinico e di laboratorio nel trattamento dell'infezione tubercolare latente	20
3.5. Vaccinazione con BCG	21
4. Protocollo diagnostico nei casi di tubercolosi polmonare attiva o sospetta	22
4.1. Ruolo del laboratorio	22
Diagnosi immunologica di infezione/malattia tubercolare	23
4.2. Ruolo della radiologia	24
5. Schemi terapeutici nella tubercolosi polmonare	25
5.1. Trattamento nei soggetti con infezione da HIV e terapia antiretrovirale combinata	25
Tabella 2 - Indicazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale nella tubercolosi HIV-associata	27
Tabella 3 - Uso della rifabutina e della rifampicina associato ai farmaci antiretrovirali nei soggetti HIV+	28
5.2. Trattamento dei casi di primo accertamento	30
5.3. Gestione dei casi di TB polmonare con esami batterioscopici negativi	32
Tabella 4 - Schemi terapeutici nella tubercolosi polmonare farmacosensibile	33
5.4. Trattamento dei casi probabilmente farmacoresistenti	34
Tabella 5 - Schemi terapeutici nella tubercolosi farmacoresistente (non MDR)	35
5.5. Trattamento dei casi MDR documentati	36
5.6. Sindrome infiammatoria da immunoripristinazione	37
6. Diagnosi e trattamento della tubercolosi extrapolmonare	39
Tabella 6 - Tecniche di imaging indicate nella diagnosi di TB extrapolmonare	39
Tabella 7 - Trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacosensibile	40
6.1. Terapia corticosteroidica nella tubercolosi	41
7. Modalità di notifica della tubercolosi	42
8. Valutazione clinica e follow-up della tubercolosi	43
8.1. Valutazione clinica iniziale	43
8.2. Valutazione clinica mensile sino al termine del trattamento	45
8.3. Valutazione clinica al termine del trattamento	46
8.4. Sorveglianza post-trattamento antitubercolare	46
9. Chemioterapia antitubercolare in situazioni particolari	47
10. Farmaci antitubercolari	50
10.1. Farmaci antitubercolari di prima scelta	50
10.2. Farmaci antitubercolari di seconda scelta	52
10.3. Farmaci antitubercolari minori	54
10.4. Consenso informato	54
Tabella 8 - Dosaggio dei farmaci antitubercolari negli adulti e nei bambini	55
Tabella 9 - Uso dei farmaci antitubercolari in gravidanza e nelle infezioni del SNC	56
Bibliografia principale	57
Allegato 1 - Paesi ad elevata endemia tubercolare e ad elevata prevalenza di ceppi MDR/XDR	65
Allegato 2 - Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri	66
Allegato 3 - Grado delle raccomandazioni	68
Allegato 4 - Indicatori di processo ed esito del protocollo	69
Autori	71



Premesse

La prevenzione della diffusione dell'infezione tubercolare latente attraverso la diagnosi tempestiva ed il trattamento efficace di tutti i casi di tubercolosi (TB) attiva, con particolare riguardo alle forme polmonari con esame dell'espettorato positivo per *Mycobacterium tuberculosis*, è uno dei cardini fondamentali su cui si basa il controllo della TB. 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. Un trattamento mal condotto, oltre ad avere conseguenze negative nel singolo individuo, favorisce la persistenza di fonti di contagio nella comunità e l'acquisizione di farmacoresistenza: è quindi evidente il beneficio, sia per il paziente sia per la comunità di un trattamento antitubercolare efficace. Il clinico che ha in cura un paziente con tubercolosi si assume un'importante responsabilità di sanità pubblica; infatti, 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.

L'altro intervento indispensabile nel controllo della TB è la prevenzione della progressione dell'infezione tubercolare latente a malattia clinicamente attiva attraverso il trattamento dell'infezione tubercolare latente.

La gestione dei pazienti con TB +/- associata all'infezione da HIV è garantita nell'INMI da personale con esperienza specifica in entrambe le patologie: nonostante quest'esperienza consolidata, dall'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti ricoverati sono emerse alcune difformità da operatore ad operatore nella gestione clinica della TB, sia nella fase diagnostica sia nella fase di trattamento e follow-up, e principalmente: diversi criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio, differenti comportamenti nelle richieste degli esami microbiologici e radiologici, trattamento antitubercolare iniziale inadeguato e non corretta modifica della terapia in caso di sospetto fallimento terapeutico, difformità nel ricorso alla somministrazione dei farmaci antitubercolari sotto osservazione diretta ed inadeguato controllo nel follow-up della malattia.

Obiettivi

All'interno del progetto di revisione delle procedure diagnostico-terapeutiche effettuate nell'INMI si è dunque reso necessario elaborare il presente protocollo il cui obiettivo generale è quello di contribuire al processo di miglioramento continuo della qualità presso l'INMI. Gli obiettivi specifici del protocollo sono: rendere chiare ed accessibili al personale sanitario (medico, infermieristico, ausiliario e della ricerca) le procedure diagnostico-terapeutiche da seguire per le persone con infezione o malattia tubercolare (con o senza infezione da HIV concomitante); migliorare il livello di consapevolezza dell'utenza sul tipo e sull'efficacia degli interventi offerti; uniformare la pratica clinica del personale sanitario al fine di favorire un livello ottimale di erogazione delle prestazioni ed un miglioramento complessivo della qualità dell'assistenza prestata ai pazienti con infezione/malattia tubercolare, ed ottenere, di conseguenza, un maggior grado di soddisfazione dell'utenza.

Questo documento non intende sostituire completamente il giudizio di un esperto clinico, tuttavia, l'aderenza al presente protocollo contribuirà ad una maggiore efficacia ed appropriatezza nella cura dei pazienti affetti da infezione/malattia tubercolare, e di conseguenza ad un maggiore controllo della TB.

Contenuti e campo di applicazione del protocollo

Questo documento descrive le procedure diagnostico-terapeutiche garantite (vedi par. 8.1.3) ai pazienti con infezione/malattia tubercolare che accedono alle unità operative di degenza, day hospital e ambulatoriali dell'INMI secondo gli standard internazionali vigenti. Nel protocollo sono trattate le situazioni cliniche più comuni che si verificano nella gestione dell'infezione/malattia tubercolare.

La bozza iniziale del presente protocollo, ispirato ai principi della "medicina basata sulle prove", è stata redatta da un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha tenuto conto, adattandole alla realtà dell'INMI, anche delle linee guida nazionali ed internazionali già esistenti sulla TB (OMS, CDC/ATS, BTS, Ministero della Sanità), il tutto considerando l'applicabilità nella pratica clinica del protocollo ed anche la trasferibilità dello stesso ad altre realtà cliniche. Successivamente la bozza del protocollo è stata discussa e revisionata durante una serie di riunioni tra il gruppo di lavoro multidisciplinare ed esperti dell'area clinica di interesse (infettivologia, pneumologia, medicina interna) esterni all'INMI, al termine delle quali è stato prodotto il documento finale nella versione del gennaio 2001 (vedi pag. 71).

Per ogni raccomandazione è stata riportata la forza della raccomandazione e la qualità delle evidenze che supportano la raccomandazione stessa, seguendo i criteri definiti dai CDC.

Il protocollo nella presente versione (revisione N. 3) è composto di:

- 10 sezioni (definizioni; misure di isolamento respiratorio; infezione tubercolare latente; protocollo diagnostico nei casi di tubercolosi polmonare attiva o sospetta; schemi terapeutici nella tubercolosi polmonare; diagnosi e trattamento della tubercolosi extrapolmonare; modalità di notifica della tubercolosi; valutazione clinica e follow-up della tubercolosi; chemioterapia antitubercolare in situazioni particolari; farmaci antitubercolari);
- 4 allegati (paesi ad elevata endemia tubercolare; procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri; grado delle raccomandazioni; indicatori di processo ed esito del protocollo);



Strategia di implementazione del protocollo

Nella gran parte dei casi la semplice elaborazione di un protocollo e la messa a disposizione degli operatori non produce automaticamente i cambiamenti desiderati nella pratica clinica; per questo si è resa necessaria la produzione, ad opera della Direzione Sanitaria e della Direzione Scientifica dell'INMI, della strategia di implementazione del protocollo che ha previsto le seguenti principali fasi: presentazione del protocollo agli operatori dell'INMI; costituzione di un gruppo di lavoro "Tubercolosi", composto da dirigenti ed operatori identificati dai responsabili delle varie UU.OO., con funzione di valutazione dell'adesione al protocollo e dell'efficacia dello stesso attraverso l'uso degli indicatori di processo ed esito; costituzione di un gruppo di lavoro esterno con funzione di "peer review"; comunicazione periodica alla Direzione Sanitaria ed alla Direzione Scientifica della valutazione dell'adesione al protocollo e dell'efficacia dello stesso attraverso l'invio dei verbali delle riunioni del gruppo di lavoro "Tubercolosi"; modalità delle proposte di modifica del protocollo discusse ed approvate dal gruppo di lavoro "Tubercolosi" che le ha redatte, dal gruppo di lavoro "peer review" e dal Comitato di Dipartimento Clinico; valutazione dell'impatto del protocollo in termini di accettabilità da parte di operatori e pazienti, oltre che di compatibilità con gli assetti gestionali dell'INMI.

La versione del protocollo del 1 aprile 2003 è il risultato dell'applicazione della suddetta strategia di implementazione e delle modifiche apportate al protocollo, di concerto con il gruppo "peer review", durante le periodiche riunioni del gruppo di lavoro "Tubercolosi" nel corso degli anni 2001 e 2002; si è inoltre tenuto conto nella sua definitiva stesura delle osservazioni fatte dai responsabili delle varie UU.OO. del Dipartimento Clinico, Dipartimento Diagnostico e Dipartimento Epidemiologico. Il protocollo è stato quindi approvato dalla Direzione Sanitaria dell'INMI nella versione dell'aprile 2003.

Revisioni del protocollo

Il progetto presentato dall'INMI "Sviluppo e validazione di un modello di gestione clinica della infezione/malattia tubercolare: risultati a distanza dei primi due anni dall'implementazione" è risultato vincitore ex aequo del Premio Regionale all'Eccellenza in Sanità Edizione 2004 istituito dall'Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio con il patrocinio della Presidenza del Consiglio dei Ministri, del Ministero della Salute, del Ministero della Funzione Pubblica e della Presidenza della Regione Lazio. Il riconoscimento di percorso di eccellenza al progetto dell'INMI è avvenuto tra 32 progetti presentati da Aziende Ospedaliere, I.R.C.C.S., A.S.L., Case di Cura accreditate, Aziende Policlinici Universitari e Ospedali Classificati della Regione Lazio. Motivazione del premio: "Vista l'area di studio prescelta di notevole rilievo nazionale ed internazionale che analizza una patologia ad elevata ricaduta sulla salute individuale e pubblica. Si segnala l'alto livello della qualità tecnico professionale dei soggetti coinvolti e la capacità organizzativa nel promuovere la cultura del cambiamento nelle Unità Operative interessate e nell'implementare sistematicamente le migliori conoscenze scientifiche nella pratica clinica quotidiana."

La terza revisione dell'agosto 2006 (analogamente alla prima revisione del maggio 2004 e seconda revisione del giugno 2005) è il frutto dell'aggiornamento basato sulle evidenze scientifiche apparse in letteratura nell'ultimo anno; in particolare sono stati esaminati più di 200 articoli scientifici (metanalisi, studi controllati randomizzati, studi osservazionali, analisi dati individuali, review) sulla tubercolosi pubblicati nel periodo luglio 2005-agosto 2006 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, 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, Respir Med. Sono state vagliate linee-guida/protocolli pubblicate (anche in rete) da Associazioni Scientifiche, Organizzazioni e Centri Clinici di Riferimento Internazionali; è stato inoltre consultato il database della Cochrane Library e della National Guideline Clearinghouse dell'Agency for Healthcare Research and Quality (U.S. DHHS). La letteratura selezionata alla fine della revisione è riportata nella **bibliografia**.

Le modifiche al protocollo (sinteticamente riportate a pag. 8) sono state discusse ed emendate in una serie di riunioni cui hanno partecipato, oltre al gruppo di lavoro "Tubercolosi", componenti dei Dipartimenti Clinico, Diagnostico ed Epidemiologico, del Servizio Prevenzione e Protezione, del Comitato Infezioni Ospedaliere, del Servizio Assistenza Infermieristica, della Direzione Scientifica e della Direzione Sanitaria dell'INMI. La terza revisione è stata quindi approvata dalla Direzione Sanitaria Aziendale.

La data di aggiornamento prevista della successiva revisione del protocollo è luglio 2007; la versione elettronica è disponibile on-line, insieme alle precedenti versioni, sul sito dell'INMI all'indirizzo: http://www.inmi.it/Ita_Home.html. (Direzione Sanitaria → Linee guida/Protocolli). Eventuali revisioni del protocollo prima della suddetta data, sulla base di nuove evidenze che modificano le raccomandazioni in esso contenute, saranno disponibili on-line sul sito dell'INMI. Questo protocollo rispetta gli "International Standards for Tuberculosis Care" definiti da OMS, CDC, ATS e International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union).



Matrice delle responsabilità del protocollo

	Direttore Sanitario Aziendale	Direttori Dipartimenti Clinico - Diagnostico-Ricerca Sperimentale	Direttori / Responsabili UU.OO.	Responsabile gruppo di lavoro TB	Referenti divisionali (componenti) gruppo di lavoro TB	Dirigenti Medici Divisioni	Direttore S.P.P. Presidente C.I.O.	Responsabile gruppo "peer review"	Dirigente S.A.I.	CPC - II.PP. Divisioni
Proposta di revisione del protocollo	C	R	R	R	R	C	R	R	C	C
Verifica e approvazione del protocollo	R	R	R	R	R	C	R	R	C	C
Autorizzazione del protocollo	R	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Controllo implementazione e valutazione dell'adesione	C	R	R	R	R	C	C	C	C	C
Applicazione	C	C	R	C	R	R	C	C	C	R

R = Responsabile

C = Coinvolto



Lista di distribuzione controllata

Funzioni	Data	Firma
Direttore Sanitario Aziendale Dr. S. Squarcione		
Direttore Scientifico Dr. G. Ippolito		
Direttore Dipartimento Clinico Dr. A. Antinori		
Direttore Dipartimento Diagnostico Dr. C. Bibbolino		
Direttore Dipartimento di Ricerca Sperimentale Dr. G. Ippolito		
Direttore I Divisione Dr. A. Antonucci		
Direttore II Divisione Dr. N. Petrosillo		
Direttore III Divisione Dr. A. Antinori		
Direttore IV Divisione Dr. P. Narciso		
Direttore Divisione Mal. Infettive App. Respiratorio Dr. F.N. Lauria		
Responsabile Divisione Post-Acuzie Dr. F. Palmieri		
Direttore Diagnostica per Immagini Dr. C. Bibbolino		
Direttore Laboratorio di Analisi Dr. L. Pucillo		
Direttore Anatomia Patologica Dr.ssa F. Del Nonno		
Direttore Farmacia Dr.ssa P. Rellecati		
Responsabile U.O. Malattie Infettive dell'Infanzia Dr. G. Anzidei		
Responsabile U.O. Accettazione Dr. A. Conte		
Responsabile U.O. Poliambulatorio Dr. G. Tocci		
Responsabile U.O. Sperimentazioni Cliniche Dr. V. Tozzi		
Responsabile U.O. Endoscopia respiratoria Dr. A. Marrucchella		
Responsabile U.O. Psicologia Dr.ssa M. Giulianelli		
Direttore Servizio Prevenzione e Protezione Dr. V. Puro		
Presidente Comitato Infezioni Ospedaliere Dr. N. Petrosillo		
Dirigente Servizio Assistenza Infermieristica Dr. M. Bussone		
Responsabile gruppo "peer review" Dr. E. Girardi		
Responsabile gruppo di lavoro Tubercolosi Dr. F. Palmieri		



Valutazione dell'efficacia del protocollo

La valutazione dell'adesione al protocollo e dell'efficacia dello stesso prevede le responsabilità come da relativa matrice e si basa sull'uso degli indicatori di processo ed esito riportati nell'allegato 4.

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

Firma del responsabile
Dott. Fabrizio Palmieri

Dott. Fabrizio Palmieri
Responsabile Divisione Malattie Infettive Post-Acuzie
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
"L. Spallanzani" - I.R.C.C.S.
Via Portuense, 292 - 00149 Roma
Tel. 0655170.401-321 - Fax 0655170.381
e-mail: palmieri@inmi.it

Numero revisione e data	Approvazione (numero e data delibera INMI)	Modifiche apportate
N. 1 del 27 maggio 2004	N. 529 del 25 giugno 2004	vedi versione protocollo 2004 su http://www.inmi.it/Ita_Home.html
N. 2 del 22 giugno 2005	N. 604 del 18 luglio 2005	vedi versione protocollo 2005 su http://www.inmi.it/Ita_Home.html
N. 3 del 9 agosto 2006	In fase di deliberazione	vedi pag. 8



Modifiche al documento nella revisione N. 3 del 9 agosto 2006

Paragrafo	Descrizione sintetica delle modifiche
Matrice delle responsabilità	<ul style="list-style-type: none">Viene inserita la matrice delle responsabilità del protocollo.
1.C Infezione tubercolare latente	<ul style="list-style-type: none">Nei soggetti con altri tipi di tumori solidi (quali p.e. mammella e colon) è consigliato lo screening dell'ITL.Sono ridefiniti i criteri di guarigione e fallimento per i casi cronici.
1.L-1.N Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare	
2.1 Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio	<ul style="list-style-type: none">I soggetti in cui è richiesto l'esame microscopico per BAAR vanno posti in isolamento respiratorio.Sono specificati le condizioni per le quali nei soggetti con TB bacillifera l'esecuzione di esami e consulenze non urgenti sono indifferibili.Sono ulteriormente specificati i criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorioE' ribadito che l'uso dei test di amplificazione degli acidi nucleici nella TB polmonare non è giustificato per il controllo dell'efficacia della terapia.
2.2 Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio	
3.1 Screening dell'infezione tubercolare latente	<ul style="list-style-type: none">Sono aggiornate le indicazioni per l'uso dei test IFN-γ su sangue
3.2 Trattamento dell'infezione tubercolare latente	<ul style="list-style-type: none">Nei contatti di TB MDR in trattamento con PRZ ed ETB è raccomandato un monitoraggio clinico e di laboratorio per l'insorgenza di epatotossicità.INH/RIF con somministrazione giornaliera per tre mesi è inserita negli schemi di trattamento dell'ITL.
4.1 Ruolo del Laboratorio	<ul style="list-style-type: none">E' aggiornato il paragrafo relativo alla diagnosi immunologica di infezione/malattia tubercolare.Nei pazienti con sospetto di deficit immunitario della risposta cellulare, insieme al test QuantiFERON[®]-TB Gold, va richiesto il test di stimolazione dei linfociti con PHA.
4.2 Ruola della Radiologia	<ul style="list-style-type: none">Sono inserite le tecniche di imaging indicate nella diagnosi di TB extrapolmonare (Tabella 6).
5.1 Trattamento della tubercolosi nei soggetti con infezione da HIV e terapia antiretrovirale combinata	<ul style="list-style-type: none">E' aggiornato il relativo paragrafo ed in particolare l'uso di NNRTI/PI con la rifampicina.Viene sconsigliato l'utilizzo di RTV con RIF e modificato il dosaggio di EFV con RIF.Sono inseriti i nuovi farmaci PI/r.
5.2 Trattamento dei casi di primo accertamento o nuovi casi	<ul style="list-style-type: none">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 bi-trisettimanale nella fase di continuazione del trattamento.Gli schemi di terapia con somministrazione bisettimanale non sono raccomandati nei soggetti HIV+, e HIV- (OMS e NICE).
5.4 Trattamento dei casi probabilmente farmacoresistenti	<ul style="list-style-type: none">Sono aggiornati gli schemi terapeutici nella tubercolosi farmacoresistente (non MDR) con l'inserimento della tabella 5.
5.5 Trattamento dei casi MDR documentati	<ul style="list-style-type: none">Viene aggiornato il paragrafo del trattamento dei casi MDR e XDR.
5.6 Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione	<ul style="list-style-type: none">Viene aggiornato il paragrafo della sindrome infiammatoria da immunoricostruzione.
8.1 Valutazione clinica iniziale	<ul style="list-style-type: none">Viene aggiornato il paragrafo relativo ai diritti/doveri del pazienteSono aggiunte le condizioni, nei casi di fallimento terapeutico, nelle quali valutare la sospensione del trattamento antitubercolare.
8.4 Sorveglianza post-trattamento antitubercolare	<ul style="list-style-type: none">E' aggiornato il relativo paragrafo.
10.2 Farmaci antitubercolari di seconda scelta	<ul style="list-style-type: none">Viene aggiornato il paragrafo relativo ai farmaci antitubercolari di seconda scelta.
10.3 Altri farmaci antitubercolari minori	<ul style="list-style-type: none">Viene inserito un nuovo paragrafo sui farmaci antitubercolari minori.



Tab. 8 Dosaggio dei farmaci
antitubercolari negli adulti e nei
bambini

- Sono inseriti i dosaggi dei farmaci nella somministrazione trisettimanale nei bambini raccomandati da OMS.

Allegato 1 Paesi ad elevata endemia
tubercolare e ad elevata prevalenza di
ceppi MDR

- Viene aggiornato l'elenco dei paesi ad elevata endemia tubercolare e ad elevata prevalenza di ceppi MDR.



Abbreviazioni

ABC	Abacavir
AMK	Amikacina
APV	Amprenavir
ARV	Antiretrovirale
ATS	American Thoracic Society
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BAL	Lavaggio broncoalveolare
BAAR	Bacilli Alcool-Acido Resistenti
BTS	British Thoracic Society
CDC	US Centers for Diseases Control and Prevention
CFX	Ciprofloxacina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
DOT	Directly Observed Therapy
DHHS	U.S. Department of Health and Human Services
DRV	Darunavir (TMC-114)
d4T	Stavudina
EFV	Efavirenz
ENF (T-20)	Enfuvirtide
f-APV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
ETB	Etambutolo
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV+	Sierologia positiva per HIVAb
IAS	International AIDS Society-USA Panel
IFN- γ	Interferone-gamma
IDV	Indinavir
INH	Isoniazide
ITL	Infezione Tuberculare Latente
INMI	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani"- I.R.C.C.S.
IRIS	Inflammatory Reconstitution Immune Syndrome (sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, TB-associata nel testo)
KM	Kanamicina
LFX	Levofloxacina
LPV	Lopinavir
MAC	<i>Micobacterium avium</i> complex.
MFX	Moxifloxacina
MDR	Multidrug resistant (ceppo resistente contemporaneamente ad almeno INH e RIF)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (ha sostituito la BTS nella produzione delle linee guida inglesi sulla tubercolosi per il National Health Service)
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa
NRTI	Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa
NVP	Nevirapina
OFX	Ofloxacina
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PAS	Acido para-aminosalicilico
PI	Inibitori della proteasi
PI/r	Inibitori della proteasi "boosterizzati" da Ritonavir
PPD	Purified protein derivative (tubercolina)
PRZ	Pirazinamide
RFB	Rifabutina
RIF	Rifampicina
RTV	Ritonavir
SM	Streptomina
SNC	Sistema nervoso centrale
SQV hgc	Saquinavir hard gel caps
TB	Tubercolosi
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate



TPV	Tipranavir
TNF α	Tumor necrosis factor α
XDR	extensive drug-resistant, ossia ceppi MDR resistenti anche ad almeno tre delle principali classi di farmaci di seconda linea (aminoglicosidi, fluorochinoloni, tionamidi, capreomicina, cicloserina e PAS)
3TC	Lamivudina



1. DEFINIZIONI

Classificazione Internazionale Standard della TB

- 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 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 negativo.
- C. Classe 2 - **Infezione tubercolare latente**: soggetto cutipositivo al test tubercolinico e assenza di criteri clinici, batteriologici (se eseguiti) e radiografici di TB attiva. Occorre specificare lo stato del soggetto rispetto al trattamento dell'infezione tubercolare latente (non trattato, in trattamento, trattamento completato, trattamento non completato).

Per lo screening dell'ITL va utilizzato il test di intradermoreazione secondo Mantoux (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 mai sottoposti in precedenza al test e 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 con trapianto d'organo o immunodepressi (p.e. soggetti sottoposti a terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisone per più di un mese o a terapie immunosoppressive, p.e. farmaci con azione anti-TNF α quali infliximab, etanercept, adalimumab), contatti stretti recenti di TB attiva (la trasmissione di *M. tuberculosis* richiede di norma un contatto prolungato, in spazi chiusi, in termini di giorni o settimane e non minuti o alcune ore), soggetti con esiti fibrotici all'Rx torace compatibili con pregressa TB;
2. **10 mm** nei: immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 1) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, tossicodipendenti per via ev, residenti ed impiegati in comunità ad alto rischio (p.e. prigioni, case d'accoglienza per senzatetto), soggetti con patologie o condizioni favorevoli la TB (diabete mellito scompensato, silicosi, gastrectomia o by-pass digiuno-ileale, malnutrizione-calorica ponderale superiore al 10% del peso corporeo ideale, leucemia, linfoma, insufficienza renale cronica, cancro della testa e del collo o del polmone), soggetti esposti a rischio professionale, bambini di età inferiore ai 5 anni e adolescenti esposti a soggetti ad alto rischio di TB.
3. **15 mm**: nei soggetti senza fattori di rischio per infezione tubercolare.

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

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 1-3 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 PPD.

- D. Classe 3 - **Tubercolosi clinicamente attiva (TB attiva)**: caso di TB polmonare ed extrapolmonare, con procedura diagnostica completata, che risponde ad uno dei seguenti criteri:
1. Diagnosi colturale (diagnosi certa): Isolamento di *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) [almeno 10 colonie in una singola coltura su terreno solido].
 2. Diagnosi microscopica-clinica (diagnosi probabile): presenza di
 - esame microscopico (diretto) di liquido biologico (escreato, liquor, ecc.) con evidenza di BAAR (o positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici - Par. 4.1) oppure preparato istologico (biopsia linfonodale, epatica, ecc.) con evidenza di bacilli alcool-acido resistenti (BAAR) e/o granulomi tubercolarie
 - segni clinici/radiologici suggestivi di TB attiva e/o decisione da parte del clinico di iniziare la terapia antitubercolare.
 3. Diagnosi clinica (diagnosi probabile): segni clinici suggestivi di TB attiva e almeno due dei seguenti:
 - indagini strumentali (Rx torace, TAC, ecc.) suggestive di TB attiva;
 - decisione da parte del clinico di iniziare la terapia antitubercolare e risposta alla terapia con almeno quattro farmaci (ad es. miglioramento clinico/radiologico) entro un limite massimo di 90 giorni;



- intradermoreazione secondo Mantoux positiva.
4. Diagnosi autoptica (diagnosi certa):
evidenza autoptica di TB attiva non diagnosticata in vita.

Nella diagnosi di TB attiva deve essere inoltre specificato:

- a) Sede della malattia: polmonare, pleurica, linfatica, ossea e/o articolare, genitourinaria, disseminata (miliare), meningea, peritoneale, altra sede.
 - b) Stato batteriologico:
 - Negativo (data): non eseguito, microscopico, molecolare, colturale.
 - Positivo (data): microscopico, molecolare, colturale, test di farmacosenibilità con metodica utilizzata.
 - c) Rx torace: normale, anormale, cavitazioni o non cavitazioni, stabile, peggiorato, migliorato.
 - d) Test tubercolinico secondo Mantoux (mm): positivo, negativo.
- E. Classe 4 - **Tubercolosi clinicamente non attiva**: anamnesi positiva per pregressa TB attiva oppure reperti radiografici anormali stabili in soggetto con test tubercolinico positivo, esami batteriologici negativi (se eseguiti), ed assenza di evidenza clinica e/o radiografica di TB attiva.
- F. Classe 5 - **Tubercolosi sospetta (diagnosi in corso)**: paziente in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione, con trattamento antitubercolare in atto o meno, fino al completamento delle procedure diagnostiche. Il sospetto di TB non può protrarsi oltre 3 mesi (tempo massimo per il completamento della procedure diagnostiche); il paziente successivamente dovrà essere riclassificato in una delle precedenti classi 1-4.

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

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

oppure

- sintomi/segni compatibili con una TB attiva (tosse persistente da almeno 15 giorni o emoftoe o febbre da almeno 7 giorni associata a sudorazioni notturne o ad altra sintomatologia respiratoria e sistemica, p.e. perdita di peso senza causa apparente o dolore toracico), anche in assenza di quadro radiologico suggestivo di TB come sopra specificato, ma associati ad almeno due delle seguenti condizioni:
 - fattori di rischio: p.e. contatti stretti recenti di TB attiva, immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 1) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, residenti ed impiegati in comunità ad alto rischio (p.e. prigioni, 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, diabete mellito scompensato, silicosi, gastrectomia o by-pass digiuno-ileale, malnutrizione-calorica 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;
 - precedente episodio di TB;
 - storia documentata (negli ultimi due anni) di positività all'intradermoreazione tubercolinica.

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 1 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.
- I. **Recidiva**: paziente con TB accertata già dichiarato guarito in passato per qualsiasi forma di TB dopo un ciclo completo di terapia (guarito o trattamento completato).
- J. **Caso cronico** (categoria IV OMS): paziente con espettorato che resta o ridiventa positivo dopo un regime di ritrattamento completo e supervisionato.

Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare

- L. **Guarito**: un paziente è considerato guarito quando ha completato il trattamento antitubercolare e a) se la diagnosi era colturale, esiste in almeno un'occasione, una conversione documentata (coltura negativa) durante la fase di continuazione; oppure b) se la diagnosi era basata sull'esame microscopico, vi è documentazione di due esami microscopici negativi durante la fase di continuazione, uno dei quali al termine del trattamento. **Nei casi cronici il paziente è considerato guarito quando ha completato il trattamento antitubercolare e sono documentati 5 esami colturali negativi negli ultimi 12 mesi di terapia raccolti a distanza di almeno 30 giorni uno dall'altro; nel caso in cui un solo esame colturale risultasse positivo nel suddetto periodo sono sufficienti per soddisfare il criterio di**



guarigione, in assenza di peggioramento clinico, 3 esami colturali negativi sempre raccolti a distanza di almeno 30 giorni uno dall'altro.

- M. **Trattamento completato:** paziente, notificato come caso accertato, che ha completato il trattamento prescritto e l'episodio assistenziale è stato ufficialmente dichiarato concluso dal medico curante, ma nel quale a) se la diagnosi era colturale, non è stata documentata la conversione batteriologica, oppure b) se la diagnosi era basata sull'esame microscopico, non sono disponibili risultati dell'esame microscopico al termine del trattamento, oppure c) la diagnosi è clinica (Par. 1.D.3).
- N. **Fallimento terapeutico:** paziente con esami batteriologici ancora positivi dopo almeno 5 mesi (4 mesi secondo ATS/CDC e NICE) di trattamento adeguato o che, dopo una conversione, diventa nuovamente coltura o diretto positivo, e nel quale i farmaci di prima scelta vengono sostituiti da farmaci di seconda scelta. **Nei casi cronici il fallimento è definito come la positività di 2 o più esami colturali tra i 5 (o un esame tra i 3) raccolti negli ultimi 12 mesi di terapia.**
- O. **Trattamento interrotto:** paziente che interrompe un trattamento per almeno 2 mesi (trattamento durato almeno 1 mese) e torna a controllo con espettorato positivo (oppure con espettorato negativo ma con evidenza clinico/radiologica di TB attiva) o che non ha completato il trattamento entro 9 mesi se il paziente era in trattamento con un regime di 6 mesi, oppure entro 12 mesi se il paziente era in trattamento con un regime di 9 mesi, oppure il paziente nel quale l'assunzione dei farmaci è stata inferiore all'80% della dose prescritta.
- P. **Trasferito ad altro Centro:** paziente con TB attiva trasferito ad altro Centro prima del completamento del ciclo terapeutico.
- Q. **Perdita al follow-up:** mancanza di contatti con l'INMI durante il trattamento antitubercolare da parte del paziente per un periodo superiore ai 2 mesi.
- R. **Ancora in trattamento**
Paziente ancora in trattamento dopo 12 mesi e che non rientra in una delle precedenti categorie rispetto all'esito del trattamento. Questa categoria comprende pazienti con: a) trattamento iniziale modificato a causa di multifarmacoresistenza (resistenza ad almeno 2 farmaci di prima scelta) riscontrata sul ceppo iniziale; b) trattamento prolungato a causa della comparsa di effetti collaterali/complicanze o trattamento deciso inizialmente dal clinico di durata superiore a 12 mesi (p.e. ceppi MDR); c) mancanza di informazioni sulle motivazioni dell'essere ancora in trattamento.
- S. **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.

TB MDR / DOT / Gravità della malattia tubercolare

- T. **TB MDR:** Tuberculosis multifarmacoresistente, ossia TB causata da *M. tuberculosis* resistente contemporaneamente ad almeno INH e RIF.
Sono da considerare ad aumentato rischio di TB MDR:
- tutti i soggetti precedentemente trattati per almeno un mese con farmaci antitubercolari;
 - i soggetti provenienti da paesi ad elevata prevalenza di ceppi MDR (Allegato 1);
 - i soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione di un caso MDR;
 - i soggetti con espettorato persistentemente positivo per BAAR dopo 3-4 mesi di trattamento adeguato.
- Il NICE considera l'infezione da HIV come un fattore di rischio per la farmacoresistenza.
- U. **DOT:** osservazione diretta dell'assunzione della terapia, ossia l'osservazione del paziente da parte di un operatore sanitario mentre assume materialmente la terapia antitubercolare.
La metodica DOT è raccomandata nella fase iniziale della TB HIV-associata (grado AI), nei casi di sospetta o accertata resistenza ai farmaci antitubercolari, nei casi in cui si sospetta una scarsa aderenza alla terapia (p.e. nei soggetti con storia di precedente fallimento terapeutico, nei soggetti alcolisti, tossicodipendenti, senza fissa dimora, nei soggetti con patologia psichiatrica, ecc.) e negli schemi di terapia con assunzione bi/trisettimanale dei farmaci. La priorità nell'uso della metodica DOT (grado AII) va quindi data nei seguenti casi: forme polmonari escretato-positivo, fallimenti terapeutici, farmacoresistenza, recidive, infezione da HIV, precedenti trattamenti antitubercolari, tossicodipendenza attiva o pregressa, malattie psichiatriche e demenze, precedente non aderenza al trattamento.
Il clinico che ha in cura un paziente con tubercolosi si assume un'importante responsabilità di sanità pubblica; egli deve assicurare non solo la prescrizione di un'adeguata terapia, ma anche accertare l'aderenza del paziente al trattamento antitubercolare sino al suo completamento. Il clinico deve specificare chiaramente la modalità di somministrazione dei farmaci antitubercolari. Fanno parte integrante del corretto trattamento antitubercolare un'adeguata informazione sulla malattia (Par. 8.1.3), l'educazione del paziente alla terapia e la continua supervisione del trattamento antitubercolare da parte del personale infermieristico. Uno studio randomizzato ha mostrato che l'educazione sanitaria da parte di personale infermieristico favorisce il completamento della terapia, mentre non vi è prova che ciò accada quando lo stesso compito viene svolto da personale medico. Di contro, uno



studio randomizzato su tossicodipendenti non ha riscontrato alcun effetto significativo di programmi di educazione sanitaria.

La valutazione dell'aderenza del paziente al trattamento e l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia antitubercolare, oltre ad un'adeguata educazione/informazione del paziente, sono tra le priorità della gestione infermieristica dei pazienti affetti da TB.

Nei casi nei quali sia raccomandata la metodica DOT, il personale infermieristico deve controllare direttamente al letto del paziente che egli assuma le compresse dei farmaci antitubercolari, che vanno di norma somministrate una volta al giorno (vedi Par. 10). La terapia somministrata al paziente lasciando ad egli le compresse, senza verificarne l'assunzione, si deve considerare come autosomministrata.

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

Numerosi tra gli interventi proposti al fine di migliorare l'aderenza del paziente alla terapia antitubercolare, nell'ambito di una terapia "individualizzata" della malattia (p.e. adeguata informazione/educazione del paziente da parte del personale sanitario, incentivi economici, supervisione da parte di uno staff clinico di "esperti" nella cura della TB, DOT, avvisi/messaggi per via postale o telefonica nei confronti dei pazienti inadempienti), hanno dimostrato la loro efficacia nell'aumentare la percentuale di pazienti che completano il trattamento. Mentre non vi sono dati sufficienti sull'efficacia nel migliorare l'aderenza al trattamento di interventi quali l'addestramento specifico del personale medico, l'educazione sanitaria da parte di un medico, l'utilizzo di richiami di routine o l'uso di sanzioni per chi non segue la terapia.

Recentemente una metanalisi (Cochrane) di studi clinici controllati randomizzati ha dimostrato che l'uso esclusivo della metodica DOT non aumenta significativamente il tasso dei pazienti guariti o con trattamento completato nella tubercolosi attiva e nell'infezione tubercolare latente rispetto all'autosomministrazione della terapia. La metodica DOT per essere efficace deve essere intesa come uno tra gli interventi da attuare (p.e. insieme ad informazione/educazione del paziente, assistenza sociale, motivazione del personale sanitario, azioni sui pazienti non aderenti, incentivi, ecc.), e non l'unico, nell'ambito di un trattamento "individualizzato" della tubercolosi, se si vuole raggiungere un tasso di completamento del regime terapeutico antitubercolare superiore al 90%, come raccomandato da CDC/OMS.

V. **Gravità della malattia tubercolare**

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

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

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

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

- I Forme polmonari bacillifere (nuovi casi); forme polmonari estese non bacillifere (nuovi casi); presenza di infezione da HIV o forme extrapolmonari gravi (nuovi casi).
- II Forme polmonari bacillifere: recidive; fallimento terapeutico; trattamento interrotto.
- III Forme polmonari non estese non bacillifere (nuovi casi); forme extrapolmonari meno gravi (nuovi casi).
- IV Casi cronici.



2. MISURE DI ISOLAMENTO RESPIRATORIO

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

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

2.1. Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio

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

- nei soggetti con evidenza di BAAR all'esame microscopico dell'espettorato/BAL,
- nei soggetti con positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici nell'espettorato/BAL,
- nei soggetti in cui è richiesto l'esame microscopico per BAAR (anche senza trattamento antitubercolare in atto),
- nei soggetti che presentino almeno uno dei seguenti segni e/o sintomi:
 1. tosse persistente da almeno 15 giorni;
 2. emoftoe e sintomatologia respiratoria e sistemica compatibile con tubercolosi;
 3. febbre prolungata (> 7 giorni) associata a:
 - altra sintomatologia respiratoria e sistemica compatibile con tubercolosi, o
 - calo ponderale superiore al 10% del peso ideale, o
 - sudorazione notturna (> 1-2 settimane), o
 - fattori di rischio per TB: precedenti clinici di infezione/malattia tubercolare (ricoveri, trattamenti specifici, test tubercolinico positivo), o contatti prolungati e ravvicinati (ad esempio convivenza, degenza ospedaliera precedente) con persone affette da TB polmonare attiva, o situazioni di elevata promiscuità abitativa, o recente (primi 5 anni di soggiorno in Italia) immigrazione da paesi ad elevata endemia (Allegato 1).
 4. febbre 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.

Sono stati segnalati in letteratura casi di trasmissione aerea da accessi tubercolari aperti; precauzioni per secrezioni/drenaggi nelle forme extrapolmonari. Per le ulteriori misure dell'isolamento respiratorio si rimanda al protocollo operativo in vigore nell'INMI redatto da: C.I.O., Dipartimento di Epidemiologia, S.P.P. e U.O. Accettazione. L'esecuzione di esami e consulenze non urgenti nei soggetti con TB bacillifera va di norma differita al momento in cui il paziente non è più in isolamento respiratorio, a meno che non siano necessari per la decisione clinica e/o la strategia terapeutica e/o la definizione indifferibile della localizzazione extrapolmonare di TB; l'isolamento respiratorio non deve rappresentare motivo di ritardo diagnostico di una patologia concomitante o alternativa.

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



2.2. Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio

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

1. scomparsa della febbre (da almeno una settimana) e scomparsa o quasi della tosse;
e
2. il paziente ha assunto regolarmente la terapia antitubercolare 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 (o due esami negativi se ottenuti da espettorato indotto).

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

Nei casi sospetti (Par. 1 F) **in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione ed il clinico decide di non iniziare il trattamento antitubercolare** l'isolamento respiratorio può essere sospeso quando si hanno tre esami microscopici negativi ottenuti in giorni diversi (o due esami negativi se eseguiti da espettorato indotto).

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;** in questi casi nella cartella clinica è riportata la sospensione del trattamento antitubercolare (se in atto) e/o delle procedure diagnostiche per tubercolosi (p.e. ricerca BAAR nell'espettorato).

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

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

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

I pazienti affetti da TB escreato-positiva, che presentano un'evidente risposta clinica (condizioni 1 e 2) e batteriologica (riduzione del numero di BAAR osservati) al trattamento antitubercolare, possono essere dimessi dall'INMI ove: a) sia possibile un adeguato isolamento domiciliare (p.e. stanza singola areata all'esterno e bagno); b) sia garantito dall'INMI o dal Medico di base il follow-up del paziente (vedi Par. 7); c) i contatti familiari (già esposti al paziente) non presentino un elevato rischio di contrarre una TB attiva (p.e. bambini e soggetti immunocompromessi); d) non siano presenti nel domicilio al momento della dimissione soggetti non esposti precedentemente al paziente; e) il paziente accetta di uscire di casa fino all'avvenuta negativizzazione dell'esame microscopico dell'espettorato esclusivamente per i controlli medici.

Alla dimissione del paziente dall'INMI si valuta l'aderenza alla terapia antitubercolare. In caso di scarsa aderenza si procede, ove non praticata, alla somministrazione della terapia con metodica DOT in regime di ambulatorio/day hospital.



3. INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

3.1. Screening dell'infezione tubercolare latente

I seguenti soggetti, ad elevato rischio di ITL, devono essere sottoposti a screening (accertamento tubercolinico mirato) con test di intradermoreazione secondo Mantoux (grado AI) [Indicatore 3 – allegato 4]:

i contatti di un caso di TB attiva, i soggetti con infezione da HIV, soggetti trapiantati o immunodepressi (p.e. soggetti sottoposti a terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisone per più di un mese o a terapie immunosoppressive quali p.e. farmaci con azione anti-TNF α) o con patologie/condizioni favorevoli la TB (Par. 1.C.2), soggetti con esiti fibrotici di TB all'Rx torace, immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 1) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, i soggetti tossicodipendenti per via ev o abuso di cocaina per via endonasale, soggetti senza fissa dimora, soggetti reclusi in istituti di correzione e pena, soggetti esposti a rischio professionale.

Tutti i contatti di un caso di TB attiva, se negativi al primo controllo, devono ripetere il test tubercolinico dopo 10-12 settimane dall'esposizione al caso di TB attiva.

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

In tutte le persone con infezione da HIV va eseguito lo screening dell'ITL (di norma al primo accesso nell'INMI), se non documentazione di un precedente test tubercolinico positivo, mediante l'intradermoreazione con PPD (Par. 1.C); in questi casi è consigliato, contemporaneamente all'intradermoreazione con PPD, l'uso dei test IFN- γ su sangue (QuantiFERON[®]-TB Gold o T-SPOT.TB[®] o test INMI; vedi par. 4.1). L'uso dei test IFN- γ su sangue è consigliato anche nei soggetti vaccinati con BCG, nei bambini (> 5 anni) contatti stretti di TB attiva e nei soggetti immunodepressi (p.e. soggetti sottoposti a terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisone per più di un mese o a terapie immunosoppressive). La negatività dei test IFN- γ su sangue in presenza di un test tubercolinico negativo nei bambini, nei soggetti immunodepressi non HIV e nei soggetti HIV+ deve essere interpretata con cautela.

L'esecuzione routinaria di test di reattività cutanea (ad esempio Multitest) per la valutazione del grado d'anergia non è più raccomandata.

Nei soggetti HIV+ PPD negativi ed evidenza d'immunoricostruzione dopo terapia antiretrovirale (p.e. risalita dei linfociti CD4+ sopra 200/mm³ o aumento dei CD4+ di almeno 200/mm³ dopo HAART) è consigliata la ripetizione del test tubercolinico (grado BIII).

3.2. Trattamento dell'infezione tubercolare latente

Metanalisi di studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato sia nei soggetti HIV- che nei soggetti HIV+ l'efficacia del trattamento dell'ITL con INH nel ridurre significativamente il rischio di sviluppare una TB attiva.

Il trattamento dell'ITL, dopo aver escluso la presenza di una TB attiva ed un precedente trattamento antitubercolare completato, è raccomandato nei soggetti HIV+ [Indicatore 4 – allegato 4] che:

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

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

Nei cutipositivi HIV-, a meno che non sia documentato un precedente trattamento e per i quali questo sia indicato, dopo aver escluso la presenza di una TB attiva, è raccomandato il trattamento dell'ITL [Indicatore 3 – allegato 4].

Il trattamento di prima scelta, sia nei soggetti HIV+ che nei soggetti HIV-, è con INH al dosaggio negli adulti di 5 mg/kg al giorno (dose massima 300 mg) associata a vitamina B₆ (Benadon 1/2 cp da 300 mg tre volte la settimana) per la durata di 9 mesi (Tab. 1); la somministrazione di INH al dosaggio bisettimanale di 15 mg/Kg (dose massima 900 mg) per 9 mesi va praticata con metodica DOT. Nei contatti cutipositivi di tubercolosi resistente all'INH, un'alternativa accettabile è rappresentata dallo schema di somministrazione giornaliero della RIF al dosaggio di 10 mg/Kg al giorno (dose massima 600 mg) per la durata di 4 mesi (Tab. 1).

Nei contatti di TB MDR il trattamento dell'ITL, se indicato, va eseguito, dopo aver escluso una TB attiva, con PRZ ed ETB (dosaggi tab. 8) oppure PRZ e levofloxacina 500-750 mg (o ofloxacina 600-800 mg; vedi Par. 10.2) con somministrazione giornaliera per la durata di 6 mesi (12 mesi nei soggetti HIV+); gli schemi terapeutici nei contatti di TB MDR non sono basati su studi clinici randomizzati controllati. **Si raccomanda un monitoraggio clinico e di laboratorio per l'insorgenza di epatotossicità, in particolare nello schema PRZ ed ETB.**



Il trattamento con RIF al dosaggio negli adulti di 10 mg/Kg al giorno (dose massima 600 mg) associata a PRZ al dosaggio di 15-20 mg/Kg al giorno (dose massima 2000 mg) per la durata di 2 mesi non è, in generale, raccomandato, stante l'elevata epatotossicità riscontrata (al giugno 2003 i CDC di Atlanta hanno riportato 48 casi, di cui 11 mortali, di epatiti gravi che hanno richiesto l'ospedalizzazione in soggetti in trattamento per ITL con RIF/PRZ); in particolare il trattamento con RIF/PRZ è assolutamente controindicato nei soggetti che:

- assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici;
- assumono elevate quantità di alcolici, anche se l'assunzione viene sospesa durante il trattamento dell'ITL;
- sono affetti da epatopatie acute o croniche;
- hanno una storia di tossicità epatica da INH.

Tutte le suddette informazioni vanno attentamente indagate nell'anamnesi ed il paziente deve essere informato sul rischio di grave epatotossicità e sul rischio dell'assunzione di farmaci potenzialmente epatotossici durante il trattamento con RIF/PRZ.

Solo nei casi in cui il potenziale vantaggio del trattamento con RIF/PRZ supera il rischio di grave epatotossicità e di mortalità, il trattamento può essere considerato in casi selezionati a condizione che:

- si ritenga che i soggetti candidati, per scarsa aderenza alla terapia, non possano completare uno dei trattamenti alternativi preferiti (INH giornaliera o bisettimanale per 9 o 6 mesi, RIF giornaliera per 4 mesi, INH/RIF per 3 mesi se HIV-);
- la terapia sia supervisionata da un clinico esperto nel trattamento dell'ITL.

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

Il NICE assegna lo stesso grado di raccomandazione (grado A) nel trattamento dell'ITL dei soggetti HIV- di età compresa tra 16 e 35 anni sia allo schema INH giornaliera per 6 mesi sia allo schema INH e RIF con somministrazione giornaliera per 3 mesi (quest'ultimo schema non è considerato nelle linee guida CDC/ATS); nei soggetti HIV+ il NICE raccomanda lo schema INH giornaliera per 6 mesi.

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

Grado di raccomandazione ^a HIV+ HIV-	Farmaco	Dosaggio mg/Kg (massimo)	Frequenza	Durata	Dosi totali
A II A II	Isoniazide ^{b, c}	5 (300)	giornaliera	9 mesi	270
B II B II	Isoniazide ^{b, c}	15 (900)	bisettimanale DOT	9 mesi	76
C I B I	Isoniazide ^{c, h}	5 (300)	giornaliera	6 mesi	180
C I B II	Isoniazide ^{c, d}	15 (900)	bisettimanale DOT	6 mesi	52
B III B II	Rifampicina ^{e, f}	10 (600)	giornaliera	4 mesi	120
- A ^h	Isoniazide Rifampicina	5 (300) 10 (600)	giornaliera	3 mesi	90
D II D II	Rifampicina ^{f, g} Pirazinamide	10 (600) 15-20 (2000)	giornaliera	2 mesi	60

^a vedi allegato 3

^b raccomandato nei soggetti di età inferiore a 18 anni

^c raccomandato nelle donne in gravidanza

^d schema terapeutico non indicato nei soggetti HIV+, nei soggetti con esiti fibrotici all'Rx torace compatibili con pregressa TB e nei bambini

^e indicato nei contatti di TB resistente a INH e sensibile a RIF; **il NICE raccomanda una durata di 6 mesi.**

^f valutare possibile uso e modificazioni del dosaggio nei soggetti HIV+ in terapia con PI e/o NNRTI (Tab. 3)

^g vedi Par.3.2

^h **schema raccomandato dal NICE nei soggetti HIV- di età compresa tra 16 e 35 anni, al pari dello schema INH con frequenza giornaliera per 6 mesi; lo schema INH per 6 mesi è raccomandato dal NICE nei soggetti HIV+ (grado A) di ogni età.**



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

E' consigliato che l'inizio della terapia con farmaci ad azione anti-TNF α (p.e. infliximab, etanercept, adalimumab) nei soggetti con indicazione al trattamento dell'ITL, avvenga al termine del trattamento dell'ITL (o, se le condizioni cliniche lo consentono, almeno dopo due mesi dall'inizio della profilassi); tutti i soggetti che assumono farmaci anti-TNF α , soprattutto quelli non trattati per ITL, devono essere strettamente monitorizzati per valutare la possibile comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva.

Gli schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente nei soggetti adulti con il relativo grado di raccomandazione sono riportati nella tabella 1; il trattamento si intende completato con l'assunzione del totale delle dosi entro: tre mesi (nei regimi con durata di 2 mesi), quattro mesi (nei regimi con durata di 3 mesi), sei mesi (nei regimi con durata di 4 mesi), nove mesi (nei regimi con durata di 6 mesi), ed entro dodici mesi (nei regimi con durata di 9 mesi). Se il trattamento dell'ITL viene ripreso dopo un'interruzione superiore a due mesi va di nuovo esclusa la presenza di una tubercolosi attiva (Grado AIII).

Nei bambini il trattamento dell'ITL, se indicato e dopo aver escluso la presenza di una TB attiva, va praticato con INH per la durata di 9 mesi con somministrazione bisettimanale o per la durata di 6 mesi (ATS/CDC raccomandano una durata di 9 mesi) con somministrazione giornaliera (NICE). Nei bambini, contatti stretti di TB attiva, il rischio di infezione e di progressione da infezione, una volta acquisita, a malattia tubercolare attiva è molto più elevato rispetto agli adulti. Di conseguenza, nei bambini di età inferiore ai 5 anni (2 anni per NICE, 4 anni per ATS/CDC), contatti stretti di casi di TB attiva, è raccomandato il trattamento dell'ITL, anche se cutinegativi al test tubercolinico; il trattamento dell'ITL va interrotto se la ripetizione del test tubercolinico (Par. 3.1) dopo 6-12 settimane conferma la cutinegatività e va praticata, se non controindicazioni, la vaccinazione con BCG (vedi linee guida del NICE).

3.3. Controindicazioni al trattamento dell'infezione tubercolare latente

Il trattamento dell'ITL con INH o RIF/PRZ è controindicato nei seguenti casi:

- soggetti che abbiano presentato epatite da INH/RIF/PRZ o reazioni di ipersensibilità a questi farmaci;
- presenza di una grave epatopatia o comunque di una elevazione del valore di ALT > 3 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 INH dopo il primo trimestre di gravidanza);
- trombocitopenia, gotta (trattamento con RIF/PRZ);
- soggetti che assumono elevate quantità di alcolici, anche se l'assunzione viene sospesa durante il trattamento dell'ITL (trattamento con RIF/PRZ);
- nei contatti di casi di TB resistente a INH o RIF/PRZ.
- assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici (trattamento con RIF/PRZ);
- soggetti in trattamento con RIF/PRZ nei quali non è possibile assicurare un controllo clinico e di laboratorio ogni due settimane.

Particolare cautela andrà prestata nei soggetti che assumono INH 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 INH 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 INH; i farmaci di cui al punto d) interferiscono con il metabolismo dell'INH; le condizioni di cui al punto b) ed e) sono associate ad un rischio aumentato di neuropatia periferica da INH.

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

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

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

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

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

Le persone che assumono la terapia preventiva con INH o RIF, RIF/PRZ (nei casi selezionati di cui al Par. 3.2), o PRZ/ETB vanno in particolare informate sul rischio di epatite acuta (anche nella forma fulminante) ed istruite (accertandosi che abbiano ben compreso) 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) (grado AII). La contemporanea somministrazione di vitamina B₆ riduce il rischio di neuropatia periferica nei soggetti che assumono INH (grado AII).

Tutti i soggetti candidati al trattamento dell'ITL devono eseguire prima dell'inizio della terapia un controllo delle transaminasi e della bilirubinemia; nei soggetti con fattori di rischio per epatite B o C (tossicodipendenti, HIV+, immigrati da Africa o Asia) eseguire anche test sierologici per HBV e HCV.

E' raccomandato (grado AII) un controllo clinico mensile sino al termine del trattamento dell'ITL in tutti i soggetti trattati con INH o RIF o PRZ/ETB e, dopo 2, 4, 6 e 8 settimane dall'inizio del trattamento nei soggetti in terapia con RIF/PRZ, 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 oltre i valori normali, il trattamento con RIF/PRZ o PRZ/ETB o INH/RIF andrà sospeso in modo definitivo; mentre, in caso di terapia con INH, l'opportunità di riprendere il trattamento, dopo normalizzazione dei valori, andrà valutata caso per caso (Par. 3.3).

Esami da eseguire:

- controllo transaminasi e bilirubinemia con frequenza mensile nei soggetti trattati con INH o RIF;
- controllo transaminasi e bilirubinemia con frequenza bisettimanale nei soggetti trattati con INH/RIF o PRZ/ETB;
- controllo transaminasi, bilirubinemia, emocromo completo e uricemia (se compare artropatia) a 2, 4, 6 e 8 settimane nei soggetti in trattamento con RIF/PRZ. Si raccomanda inoltre un ulteriore controllo clinico e di laboratorio a distanza di 2-4 settimane dal termine del trattamento con RIF/PRZ.

Nei soggetti con fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite (par. 9.4) valutare un controllo più frequente dei suddetti esami.

Nei casi selezionati di terapia dell'ITL con RIF/PRZ in cui l'INMI dispensi i farmaci, l'approvvigionamento per il paziente non deve mai superare le due settimane di trattamento.

Non sono previsti controlli clinici successivi al termine del trattamento dell'ITL, ad eccezione dei contatti di TB MDR che necessitano di una valutazione clinica post-trattamento ogni 4 mesi per almeno 2 anni. Tuttavia tutti i soggetti che hanno terminato il trattamento vanno informati del fatto che necessitano di una rivalutazione clinica immediata nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con effetti tossici dei farmaci o con una TB attiva (Par. 1.F), o di una successiva esposizione a soggetti con TB bacillifera (grado AII). I soggetti nei quali il trattamento dell'ITL, pur raccomandato, non venga eseguito per controindicazioni o perchè rifiutato, necessitano di controlli clinici semestrali per almeno due anni; allo stesso modo vanno monitorizzati clinicamente i bambini che completano il trattamento dell'ITL. IL NICE consiglia nei soggetti nei quali il trattamento dell'ITL, pur raccomandato, non venga praticato, l'esecuzione di una radiografia del torace dopo 3 e dopo 12 mesi.

3.5. Vaccinazione con BCG.

La vaccinazione antitubercolare con BCG è obbligatoria in Italia per:

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

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.



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

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

4.1. Ruolo del Laboratorio

La diagnosi certa di TB è primariamente una diagnosi microbiologica (esame microscopico confermato dall'isolamento colturale).

In caso di sospetta TB polmonare s'inviando 3 campioni di espettorato spontaneo (almeno 5 ml) ottenuti in giorni diversi (almeno uno del primo mattino), su ognuno dei quali richiedere l'esame microscopico e colturale per micobatteri [Indicatore 5 – allegato 4]. Nei casi di forte sospetto clinico di TB (come definito nel paragrafo 1.F) il reparto provvederà a richiedere sui primi 2 campioni di espettorato i test di amplificazione degli acidi nucleici (da segnalare sulla richiesta inviata al laboratorio). Nei suddetti casi non ci sono indicazioni ad inviare in laboratorio ulteriori campioni di espettorato.

Prima di inviare il campione in Laboratorio, il personale infermieristico deve verificare l'idoneità del campione stesso (espettorato e non saliva).

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

Procedure diagnostiche alternative (in ordine di priorità) da applicare nei casi in cui non siano possibile raccogliere entro 48 ore dal sospetto diagnostico (evidentemente prima se il paziente riferisce di non essere in grado di espettorare) campioni idonei di espettorato:

1. espettorato indotto (due campioni ottenuti in giorni diversi);
2. lavaggio broncoalveolare (eseguito nel sito di malattia);
3. aspirato gastrico (due campioni ottenuti in giorni diversi).

L'esecuzione di emocoltura per micobatteri è indicata solo nei seguenti casi:

- soggetti HIV- con sospetto di malattia disseminata e quadro radiologico di TB miliare.
- soggetti HIV+ forte sospetto clinico di TB (come definito nel paragrafo 1.F) e
 - febbre prolungata (> 7 giorni) e
 - conta dei linfociti CD4+ al di sotto di 100/mm³ e
 - non profilassi in atto per MAC.

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

Nei casi di sospetta localizzazione extrapolmonare, ed a stretto giudizio del clinico, l'esame colturale ed i test di amplificazione degli acidi nucleici per micobatteri possono essere estesi ad altri campioni biologici (vedi allegato 2); la ricerca di micobatteri nelle urine deve essere richiesta solo nei casi di sospetta localizzazione genito-urinaria (sono sufficienti 3 campioni di urine ottenuti in 3 giorni diversi). Nella diagnosi di sospetta TB extrapolmonare va inoltre considerata l'esecuzione di biopsie e/o agoaspirati.

In caso di esame microscopico diretto positivo per BAAR, il laboratorio:

- comunica telefonicamente entro un giorno dalla raccolta la risposta al reparto, che provvederà a non inviare ulteriori campioni nei giorni successivi (l'orario della segnalazione di espettorato BAAR+ deve essere riportato nel diario clinico del paziente);
- esegue esame colturale con metodo classico e con metodo rapido a rilevazione fluorimetrica;
- esegue test di amplificazione degli acidi nucleici solo nei casi in cui l'identificazione di specie sia specificamente richiesta dopo la notifica telefonica del Laboratorio.

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

- esegue esame colturale con metodo classico e con metodo rapido a rilevazione fluorimetrica.

Interpretazione dei test di amplificazione degli acidi nucleici:

- Se ambedue i campioni sono positivi al test di amplificazione degli acidi nucleici con sonda RNA: la diagnosi di TB attiva è confermata (diagnosi probabile - vedi Par. 1.D.2)
- Se si verifica una discordanza nel risultato dei due campioni al test d'amplificazione degli acidi nucleici (p.e. primo esame positivo, secondo esame negativo): la decisione di iniziare il trattamento antitubercolare e di proseguire l'isolamento respiratorio si deve basare sul giudizio del clinico.
- Se ambedue i campioni sono negativi per *M. tuberculosis*: considerare che la negatività dei test di amplificazione degli acidi nucleici nei soggetti con esami microscopici diretti negativi per BAAR, allontana, ma non esclude completamente la diagnosi di TB attiva; la decisione di iniziare il trattamento antitubercolare e di proseguire l'isolamento respiratorio (Par. 2.2) si deve basare sul giudizio del clinico.



Nel caso di esecuzione di lavaggio broncoalveolare per sospetta TB su un campione verrà eseguito test di amplificazione degli acidi nucleici.

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

La ricerca con sonda RNA è indicata su campioni di espettorato, urine e liquidi estratti da cavità corporee ("liquido pleurico", "liquido peritoneale", "liquido pericardico", ecc.).

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

Nei casi di sospetto di BAAR non vitali (espettorato persistentemente positivo in pazienti adeguatamente trattati, con risposta clinico-radiologica alla terapia e colture negative) richiedere sonda RNA per *M. tuberculosis* e non PCR su DNA (specificare le motivazioni della richiesta al Laboratorio).

L'esecuzione del test molecolare di resistenza genotipica per la rifampicina, che si esegue nei campioni di espettorato positivi per BAAR, è raccomandato nei seguenti casi (da specificare nella richiesta): nei soggetti precedentemente trattati per almeno un mese con farmaci antitubercolari; nei soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione di un caso MDR; nei soggetti provenienti da paesi ad elevata prevalenza di ceppi MDR (Allegato 1); nei soggetti con esame microscopico dell'espettorato ancora positivo per BAAR dopo 2 mesi di trattamento adeguato, se non ancora disponibile il test di farmacosenibilità. **Va considerata una bassa percentuale (<5%) di falsi negativi dovuti a mutazioni che causano resistenza a rifampicina non rilevate dal test.**

Nella richiesta di esami microbiologici vanno riportate notizie cliniche quali p.e. precedente isolamento e/o trattamento antitubercolare ed eventuale farmacoresistenza del ceppo.

Test di farmacosenibilità

Sul primo ceppo isolato si esegue:

- test di farmacosenibilità con metodo classico su terreno solido per farmaci di prima scelta (INH, RIF, ETB, PRZ, SM) più AMK, RFB, ofloxacina, PAS, etionamide.
- test di farmaco sensibilità con metodo rapido (MGIT con rilevazione a fluorescenza) su farmaci di prima scelta (INH, RIF, ETB, PRZ, SM).

Nei casi di TB MDR/XDR vanno richiesti test di farmacosenibilità per gli altri farmaci antitubercolari.

Diagnosi immunologica di infezione/malattia tubercolare

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

L'esecuzione del test ELISPOT ed immuno-enzimatico per la diagnosi immunologica di infezione/malattia tubercolare (nell'ambito dello studio sperimentale condotto nell'INMI dalla dr.ssa Goletti) rappresenta un rilevante ausilio al clinico ed è un esempio di applicazione diretta della ricerca di base alla pratica clinica; infatti, questo esame si aggiunge, pur senza sostituirla, all'intradermoreazione tubercolinica nella diagnosi di ITL (contatti di TB attiva). Inoltre, questo test, dotato di elevata sensibilità e soprattutto elevata specificità vs l'intradermoreazione secondo Mantoux **(e maggiore specificità vs gli altri test IFN- γ su sangue)**, costituisce un importante aiuto per il clinico nella diagnosi di TB attiva polmonare ed extrapolmonare, in particolare, nei pazienti con sospetto esclusivamente clinico/radiologico di malattia (esami batterioscopici e colturali negativi; Par. 1.D.3), oltre al possibile uso nel monitoraggio dell'efficacia della terapia antitubercolare.

I test basati sulla quantizzazione dell'IFN- γ , rilasciato dalle cellule T del sangue periferico in risposta agli antigeni specifici di *M. tuberculosis*, disponibili in commercio sono il QuantiFERON[®]-TB Gold (metodo ELISA su sangue intero) e il T-SPOT.TB[®] (metodo ELISPOT su cellule mononucleate del sangue); quest'ultimo (non disponibile presso l'INMI), in uno studio su 393 soggetti ha mostrato una maggiore sensibilità nella diagnosi di ITL nei contatti stretti vs QuantiFERON[®]-TB Gold.



Nell'INMI è disponibile il test QuantiFERON[®]-TB Gold, che si affianca all'intradermoreazione secondo Mantoux nella diagnosi di ITL, ed è eseguito dal Laboratorio Analisi su richiesta del clinico; il test è consigliato nello screening dell'ITL nei soggetti vaccinati con BCG, nei soggetti con infezione da HIV, nei soggetti immunodepressi non HIV (p.e. soggetti sottoposti a terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisone per più di un mese o a terapie immunosoppressive) e nei bambini (> 5 anni) contatti stretti di TB attiva (i test IFN- γ su sangue hanno dimostrato una maggiore specificità vs test tuberculinico). Gli antigeni micobatterici sono già contenuti nelle speciali provette vacutainer utilizzate per il prelievo che devono essere richieste al Laboratorio per il singolo paziente (D.ssa Frigiotti, Dr. Pucillo). E' necessario che il paziente esegua, insieme al test QuantiFERON[®]-TB Gold, l'intradermoreazione di Mantoux e che sia compilata una scheda, fornita dal Laboratorio, nella quale devono essere specificate le motivazioni della richiesta.

Nei pazienti con sospetto di deficit immunitario della risposta cellulare, insieme al test QuantiFERON[®]-TB Gold, va richiesto il test di stimolazione dei linfociti con PHA. Il test, che permette di verificare la risposta dei linfociti al mitogeno, è eseguito allo stesso modo del QuantiFERON[®]-TB Gold con con lettura della produzione di IFN- γ a seguito dello stimolo. Il prelievo è eseguito su una speciale provetta da richiedere al Laboratorio Analisi.

4.2. Ruolo della Radiologia

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

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

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

La **TAC del torace** (HRTC o TAC 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 (TAC 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 (TAC con /senza mdc o HRTC);
- nei pazienti con Rx torace negativo e forte sospetto clinico di TB (TAC senza mdc o HRTC) (Par. 1.F).

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

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

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

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

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



5. SCHEMI TERAPEUTICI NELLA TUBERCOLOSI POLMONARE

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

La terapia antiretrovirale di combinazione (HAART) ha ridotto l'incidenza della TB ed ha certamente migliorato la prognosi dei soggetti con infezione da HIV e tubercolosi attiva, ma ha sicuramente introdotto una maggiore complessità nel trattamento di questi pazienti; infatti la gestione clinica è resa difficile da una serie di problemi: la sovrapposizione di effetti collaterali comuni ad alcuni farmaci antitubercolari ed antiretrovirali, la comparsa della IRIS, il malassorbimento dei farmaci antitubercolari e le interazioni farmacologiche tra rifamicine e farmaci antiretrovirali.

Nei soggetti con tubercolosi HIV-associata è stata riscontrata un'elevata incidenza di effetti collaterali da farmaci antitubercolari (fino al 18-39% dei casi), la maggioranza dei quali si verifica nei primi due mesi di terapia antitubercolare; nei soggetti HIV+ in trattamento antitubercolare con farmaci di prima linea è stato rilevato un rischio aumentato vs soggetti HIV- di rash/febbre da farmaci e/o epatiti; inoltre, numerosi effetti indesiderati da farmaci antitubercolari sono comuni alla terapia antiretrovirale ed antitubercolare di prima linea: rash (NVP, RIF, PRZ, INH), sintomi gastrointestinali quali nausea e vomito (quasi tutti i farmaci), epatiti (NVP, RIF, PRZ, INH), neuropatie periferiche (d4T, INH) e neurite ottica, anemia e leucopenia. Per di più, nei primi due mesi di contemporanea assunzione delle due terapie è riportata la maggiore frequenza di effetti collaterali da farmaci (fino al 54% dei soggetti in uno studio), che in molti casi (fino al 34%) per la loro gravità hanno richiesto la sospensione o la cessazione di uno o entrambi i trattamenti, con evidente difficoltà ad identificare il farmaco responsabile dell'evento avverso. Ciò costituisce un grave problema nella gestione clinica dei pazienti con tubercolosi HIV-associata e suggerisce, quando possibile, un differimento nell'inizio della terapia antiretrovirale di almeno due settimane rispetto alla terapia antitubercolare al fine di meglio identificare e trattare gli effetti indesiderati dei farmaci antimicobatterici, e di aumentare l'aderenza alle terapie: infatti, oltre al fatto che molti eventi indesiderati (p.e. sintomi gastrointestinali, perdita di memoria, ecc.) influenzano negativamente in modo diretto l'aderenza al trattamento, in caso di inizio contemporaneo delle due terapie il paziente naive si troverebbe ad assumere almeno sette-otto nuovi farmaci con un elevato numero di compresse e con i conseguenti problemi di aderenza.

È importante notare che la frequenza della IRIS, oltre alla potenza ed all'efficacia dell'HAART (Par. 5.6), è correlata all'intervallo di tempo tra l'inizio dell'HAART e l'inizio della terapia antitubercolare: la quasi totalità dei casi si verifica nei pazienti che iniziano l'HAART durante i primi due mesi di terapia antitubercolare.

Sebbene sia stata riscontrata nei soggetti con infezione da HIV in fase di avanzata immunodepressione in corso di terapia antitubercolare un livello sierico subottimale dei farmaci antimicobatterici di prima linea, in particolare di rifampicina ed etambutolo, i dati su un eventuale malassorbimento dei farmaci antitubercolari nei soggetti HIV+ sono tuttora contrastanti; inoltre l'assenza di differenze significative nel tasso di guarigione della tubercolosi tra soggetti HIV+ e soggetti HIV- trattati con i regimi chemioterapici standard depone indirettamente per una farmacocinetica non significativamente differente nelle due popolazioni. Viceversa un studio, che ha valutato l'escrezione urinaria di isoniazide e rifampicina e dei loro metaboliti, ha dimostrato una loro significativa riduzione e conseguente malassorbimento nei soggetti con tubercolosi HIV-associata vs soggetti HIV- con tubercolosi. Attualmente, sino alla disponibilità di validati range terapeutici dei farmaci antitubercolari nell'infezione da HIV, il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antitubercolari è consigliato solo in particolari casi (Par. 8.1.6).

Le interazioni farmacologiche derivanti dall'uso concomitante di rifamicine e farmaci antiretrovirali quali PI e NNRTI determinano sia la riduzione significativa dei livelli sierici di alcuni antiretrovirali con ripercussioni sull'efficacia dell'HAART sia l'aumento delle concentrazioni sieriche delle rifamicine con aumentata incidenza degli effetti collaterali. Di conseguenza l'uso contemporaneo delle rifamicine, in particolare rifampicina, e di molti PI-PI/r e NNRTI è spesso controindicato o richiede degli aggiustamenti nella posologia dei due farmaci. Non sono dimostrate ad oggi interazioni farmacologiche significative tra NRTI o inibitori della fusione (Enfuvirtide) e rifamicine. Nel corso degli anni nuovi dati di farmacocinetica e alcuni studi clinici, seppure di piccole dimensioni e non controllati, hanno consentito di definire gli aggiustamenti posologici necessari per l'uso contemporaneo, quando possibile, delle rifamicine e di PI e NNRTI; questi dati hanno permesso attualmente di poter utilizzare, oltre alla rifabutina con tutti gli antiretrovirali sia singolarmente (ad esclusione di Saquinavir) sia con PI in associazione tra di loro (vedi Tab. 3), anche la rifampicina con schemi di terapia antiretrovirale contenenti Efavirenz (preferito), e con schemi (vedi Tab. 2 e 3) quali Nevirapina (opzionale), o Lopinavir "boosterizzato" da Ritonavir o 3 NRTI (AZT+3TC+ABC). L'uso di basse dosi di Ritonavir (effetto booster) in associazione ad altri PI (PI/r) con la rifampicina è stato valutato solo per le associazioni di LPV/r con dosaggio aumentato di RTV (da usare solo nei casi in cui non siano utilizzabili Efavirenz o Nevirapina) e RTV/SQV (sconsigliata) (vedi tab. 3 nota n). Tutte le altre associazioni di terapia antiretrovirale (p.e. PI o PI/r con NNRTI o doppio PI) con le rifamicine allo stato attuale non sono consigliate. Inoltre, i livelli ematici dei farmaci e l'attività del sistema citocromo P450 possono variare da paziente a paziente, il quale, potrebbe presentare un malassorbimento dei farmaci antitubercolari, come sopra specificato.



La sopravvivenza nei soggetti con coinfezione TB/HIV è ridotta rispetto ai soggetti con la sola infezione da HIV e la tubercolosi ha un ruolo determinante nell'aumento della mortalità; di qui la necessità di 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), anche alla luce delle odierne versioni delle linee guida sulla terapia antiretrovirale che presentano un atteggiamento più conservativo nello stabilire l'inizio della terapia nei soggetti HIV asintomatici, e delle attuali possibilità di utilizzo contemporaneo di efficaci schemi di terapia antiretrovirale (in particolare Efavirenz) in associazione con la rifampicina, che rimane il farmaco più efficace tra gli antitubercolari di prima scelta.

La mancanza di studi clinici randomizzati nei soggetti HIV+ in HAART che dimostrano un'equivalente efficacia antimicobatterica della rifabutina rispetto alla rifampicina consigliano che quest'ultima dovrebbe essere preferita, laddove possibile, almeno nella fase iniziale (primi due mesi) del trattamento antitubercolare; va valutata inoltre, anche per iniziare il trattamento antitubercolare con rifampicina, la possibilità di principiare l'HAART, qualora la situazione viro-immunologica lo consenta, dopo uno-due mesi di terapia antitubercolare con quattro farmaci in considerazione della più facile gestione clinica, della minore frequenza di effetti collaterali da farmaci e della IRIS, e della maggiore aderenza del paziente alle terapie (Tab. 2). Comunque, l'inizio della terapia antitubercolare non deve essere mai ritardato nei soggetti HIV (grado A1).

Uno studio prospettico multicentrico nazionale condotto dal Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS e dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali ha evidenziato che in epoca HAART (periodo 1999-2000) il 70% dei soggetti HIV (mediana CD4+ 120/mm³) che si ammalano di una forma di tubercolosi attiva non sono in trattamento antiretrovirale all'epoca della diagnosi di tubercolosi; il restante 30% dei casi è in terapia antiretrovirale combinata al momento della diagnosi di tubercolosi, e di questi, solo un terzo circa (pari al 12% del totale dei casi di tubercolosi) presenta una risposta immunologica (risalita di linfociti CD4+ > 100/mm³) indicativa di HAART efficace. Da questi dati emerge che la maggioranza dei soggetti HIV+ al momento della diagnosi di tubercolosi non è in terapia antiretrovirale o questa non è efficace; ed è proprio in questi soggetti, nella maggioranza dei quali è indicato l'inizio della terapia antiretrovirale, che si concentrano le problematiche maggiori della gestione clinica della tubercolosi HIV-associata. **Inoltre, vi sono evidenze che in epoca HAART la TB, pur essendo significativamente ridotta la sua incidenza, rimane una delle più frequenti infezioni opportunistiche AIDS-correlate; infatti, dati derivanti da uno studio multicorte (22.217 soggetti HIV+ in HAART dell'Europa e Nord America) hanno mostrato che l'aumento dei casi di AIDS nel periodo 2002-2003 vs 1998 è in gran parte associato ai nuovi casi di TB: il rischio a un anno dall'inizio dell'HAART è 2,94 per la TB vs 1,15 per i casi di AIDS nonTB. Nella suddetta coorte un basso numero della conta dei linfociti CD4+ all'inizio dell'HAART e la mancata risposta viroimmunologica a 6 mesi dall'inizio dell'HAART erano fattori significativamente associati ad un aumentato rischio di TB; rischio che si riduce ma non si annulla neanche nei soggetti con buona risposta all'HAART.**

La decisione di quando iniziare la terapia antiretrovirale nel paziente HIV+ con diagnosi di tubercolosi attiva va presa caso per caso, considerando: la gravità della malattia tubercolare, la situazione viro-immunologica della malattia HIV, la complessità e compatibilità degli schemi terapeutici antitubercolare e antiretrovirale, la risposta iniziale al trattamento antitubercolare, la frequenza e la sovrapposizione di effetti indesiderati da farmaci (anche nella fase iniziale del trattamento antitubercolare), la condizione clinica e l'aderenza del paziente alle terapie e la possibile comparsa della IRIS nella fase iniziale di assunzione delle due terapie.

Tenendo conto delle suddette considerazioni, sebbene non si possano fornire raccomandazioni basate su studi clinici controllati, vengono attualmente consigliate per l'inizio della terapia antiretrovirale nella tubercolosi HIV-associata le indicazioni riportate in tabella 2.



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

Pazienti non in HAART all'epoca della diagnosi di tubercolosi	
CD4 > 350/mm³	Schema terapeutico a base di rifampicina per 6 mesi. Rivalutare inizio HAART (HIV-RNA, CD4+, valutazione aderenza terapia antitubercolare) al termine della fase iniziale della terapia antitubercolare e successivamente, se conta CD4+ stabile, ogni tre mesi.
CD4 200-350/mm³	Schema terapeutico a base di rifampicina per 6 mesi. Rivalutare inizio HAART (HIV-RNA, CD4+, valutazione aderenza terapie) ogni due mesi: <ul style="list-style-type: none">• se TB farmacosenibile: utilizzare nella della fase iniziale della terapia antitubercolare rifampicina; considerare la sostituzione di rifampicina con rifabutina^a per eventuale inizio HAART (in caso di scelta di schemi HAART che non prevedono l'uso di Efavirenz^b) al termine del secondo mese di terapia antitubercolare, viceversa proseguire con rifampicina per 6 mesi.• se TB resistente ad isoniazide: utilizzare rifampicina per 6-9 mesi ed eventuale HAART con Efavirenz^b.• se TB resistente a rifampicina o MDR: schema HAART raccomandato per il paziente.
CD4 < 200/mm³	Nei pazienti con CD4+ < 100/mm ³ iniziare ^c la terapia antitubercolare con rifampicina e dopo due settimane (valutazione effetti collaterali, aderenza ed efficacia terapia antitubercolare) iniziare HAART [Indicatore 6 - allegato 4] con Efavirenz ^b ; sostituire rifampicina con rifabutina ^a in caso di scelta di schemi HAART che non prevedono l'uso di Efavirenz. Nei pazienti con CD4+ tra 100 e 200/mm ³ valutare ^c il possibile inizio dell'HAART dopo uno-due mesi di terapia antitubercolare con rifampicina considerando sia i problemi di una terapia ad alto numero di farmaci sia i rischi connessi ad un ritardo di inizio della terapia antiretrovirale anche in questa fascia di CD4+.
Pazienti in HAART all'epoca della diagnosi di tubercolosi^d	
HAART efficace	continuare trattamento antiretrovirale in corso, adeguando la scelta delle rifamicine ai farmaci PI/NNRTI utilizzati.
HAART non efficace	Iniziare ^c , in attesa del risultato del test di resistenza genotipica, la terapia antitubercolare con rifampicina; modificare la terapia antitubercolare per le rifamicine ^a in base ai risultati del genotipo ed alla conseguente scelta di PI/NNRTI ^b .

^a 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).

^b **La scelta dello schema HAART con rifampicina non si basa su raccomandazioni derivanti da studi clinici controllati ma è un'indicazione basata sugli studi clinici e/o di farmacocinetica (di piccole dimensioni) disponibili e sugli schemi di terapia antiretrovirale iniziale attualmente raccomandati (DHHS/ Ministero della Salute):**

- **Preferito:** Efavirenz
- **Opzionale:** Nevirapina (alternativo negli schemi di terapia antiretrovirale iniziale vs Efavirenz; vedi inoltre nota "e" della Tab. 3).

I seguenti farmaci vanno usati solo nei casi in cui non siano utilizzabili Efavirenz o Nevirapina (opzionale) e la rifampicina non possa essere sostituita da rifabutina:

- Lopinavir/r con dosaggio aumentato di Ritonavir (studi clinici insufficienti): è disponibile un unico studio di farmacocinetica su 32 volontari sani (19 soggetti hanno terminato lo studio); tra i 16 soggetti arruolati nel braccio LPV/r con Ritonavir aumentato 6 (4 nel gruppo LPV/r) hanno sospeso lo studio per effetti collaterali, 5 dei quali per tossicità epatica (2 nel gruppo LPV/r). In caso di utilizzo di LPV/r con rifampicina è indicato il monitoraggio dei livelli sierici di LPV/r ed è raccomandato il frequente controllo degli esami di funzionalità epatica.
- 3 NRTI: AZT+3TC+ABC (schema da utilizzare solo nei casi in cui non sia possibile prescrivere Nevirapina o Lopinavir/r)

^c **In caso di inizio dell'HAART prima di due mesi dall'inizio 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.**

^d Una TB sub-clinica o non riconosciuta è a volte diagnosticata nei primi mesi dall'inizio dell'HAART in quanto manifestazione di IRIS (vedi par. 5.6). Una diagnosi di TB posta dopo i primi 6 mesi dall'inizio dell'HAART è di solito indicativa di un fallimento clinico: è quindi necessario considerare l'opportunità, dopo una valutazione viro-immunologica, di un cambiamento della terapia antiretrovirale. Il fallimento clinico non è considerato motivo di cambiamento della terapia in atto nei pazienti con persistenza della carica virale a valori inferiori alle 50 cp/ml.



Tabella 3 - Uso della rifabutina e della rifampicina associato ai farmaci antiretrovirali nei soggetti HIV+^a

Tutti gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa - NRTI (Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Lamivudina, Stavudina, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabina) e l'Enfuvirtide (T-20) possono essere utilizzati con Rifampicina o Rifabutina sia singolarmente sia in associazione tra di loro senza nessuna modificazione del loro dosaggio.^b

Farmaco antiretrovirale (in corsivo PI/NNRTI raccomandati negli schemi di terapia iniziale DHHS/ Ministero della Salute)	Uso con Rifabutina	Dosaggio mg		Uso con Rifampicina	Dosaggio mg / die	
		Rifabutina	Antiretrovirale		Rifampicina	Antiretrovirale
INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITPASI INVERSA (NNRTI)						
<i>Nevirapina</i> (NVP) VIRAMUNE [®]	SI	300/die ^{e, d}	Invariato	SI ^{d, e}	600	Invariato ^{d, e}
<i>Efavirenz</i> (EFV) SUSTIVA [®]	SI	450/die ^f	Invariato	SI	600	600- 800 ^g
INIBITORI DELLE PROTEASI (PI) usati singolarmente						
<i>Indinavir</i> (IDV) CRIXIVAN [®]	SI	150/die ^h	1000x3/die	NO	–	–
<i>Saquinavir hgc</i> (SQV hgc) INVIRASE [®]	NO	–	–	NO	–	–
<i>Ritonavir</i> (RTV) NORVIR [®]	SI	150x3/settimana	Invariato	NO	–	–
<i>Nelfinavir</i> (NFV) VIRACEPT [®]	SI	150/die ^h	1250 x 2/die	NO	–	–
<i>Amprenavir</i> (APV) AGENERASE [®]	SI	150/die ^h	Invariato	NO	–	–
<i>Fosamprenavir</i> (f-APV) TELZIR [®]	SI	150/die ^h	Invariato	NO	–	–
<i>Atazanavir</i> (ATV) REYATAZ [®]	SI	150x3/settimana	Invariato	NO	–	–
INIBITORI DELLE PROTEASI usati con booster di Ritonavir (PI/r)						
<i>Lopinavir/r</i> (LPV/r) KALETRA [®]	SI	150x3/settimana	Invariato	SI ¹	600	+ RTV 300x2 ^d
<i>Tipranavir/r</i> (TPV/r) APTIVUS [®]	SI	150x3/settimana	Invariato	NO	–	–
<i>Darunavir/r</i> TMC-114 (DRV/r) ¹	SI	150x3/settimana	Invariato	NO	–	–
<i>SQV/r</i>	SI ^m	150x3/settimana	400x2/die	NO	–	–
<i>f-APV/r</i> o <i>ATV/r</i> o <i>IDV/r</i> o <i>APV/r</i> o <i>NFV/r</i>	SI ⁿ	150x3/settimana	Invariato	NO ⁿ	–	–

I regimi raccomandati negli schemi di terapia iniziale nei soggetti con infezione cronica da HIV sono costituiti dall'associazione di: 2 NRTI con 1 NNRTI (IAS), in particolare EFV (DHHS) o 2 NRTI con 1 PI "boosterizzato" da RTV (IAS), in particolare LPV/r (DHHS).

Nella tabella sono riportati anche alcuni PI usati singolarmente, sebbene il loro uso non sia allo stato attuale raccomandato.



^a **Gli aggiustamenti posologici sopraindicati derivano esclusivamente da studi di farmacocinetica e/o da studi clinici di piccole dimensioni non controllati.**

^b Assumere ddI a distanza di almeno un'ora da Rifampicina, Rifabutina, Isoniazide, Etambutolo. L'uso combinato di Zidovudina, Lamivudina e Abacavir in associazione con Rifamicine è possibile solo nei casi in cui non siano utilizzabili schemi terapeutici antiretrovirali alternativi (vedi tab. 2) e richiede uno stretto monitoraggio viro-immunologico.

^c Dosaggio settimanale Rifabutina: 300 mg per 3 volte alla settimana (DOT).

^d Aumentata tossicità epatica: si raccomanda il frequente (ogni 2-4 settimane) monitoraggio degli esami di funzionalità epatica.

^e I CDC non raccomandano l'uso di Rifampicina con Nevirapina; **OMS considera Nevirapina opzionale vs Efavirenz (schema preferito) in associazione a Rifampicina.** Sulla base degli studi clinici non controllati che hanno valutato l'associazione di Rifampicina con Nevirapina è comunque sempre raccomandato uno stretto monitoraggio clinico, virologico e della funzionalità epatica; mentre non sono emersi dati sufficienti per l'aumento del dosaggio di Nevirapina a 300 mg x 2/die. L'uso di Nevirapina è sconsigliato nelle donne con $CD4 > 250/mm^3$ e negli uomini con $CD4 > 400/mm^3$ (elevata tossicità epatica).

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

^g **800 mg/die nei pazienti con peso corporeo superiore a 50 Kg, 600 mg/die se peso inferiore a 50 Kg (OMS suggerisce di considerare l'aumento a 800 mg se peso superiore a 60 Kg).** Nei soggetti con peso > 50 Kg il dosaggio di Efavirenz può essere ridotto, se non bene tollerato per l'aumento degli effetti collaterali sul SNC, da 800 a 600 mg/die (alcuni studi non controllati hanno mostrato l'efficacia di Efavirenz al dosaggio di 600 mg/die sia sulla risposta viro-immunologica di HIV sia sul trattamento della TB). **Per la combinazione di EFV+FTC+TDF in un'unica compressa (Atripla[®], approvato dall'U.S. Food and Drug Administration) valgono le stesse considerazioni di EFV 600 mg; il farmaco non può essere somministrato con le rifamicine insieme ad altri NNRTI o PI o PI/r.**

^h Dosaggio settimanale Rifabutina: 300 mg per 3 volte alla settimana (DOT).

ⁱ LPV/r (Kaletra[®]) può essere utilizzato con Rifampicina solo se al dosaggio standard di 2 cps due volte al giorno viene aggiunto un ulteriore booster di Ritonavir di 300 mg per 2/die: l'esperienza clinica di questa associazione è molto limitata (vedi Tab. 2) ed è stata riscontrata un'elevata tossicità epatica. In caso di utilizzo di LPV/r con rifampicina è indicato il monitoraggio dei livelli sierici di LPV/r ed è raccomandato il frequente controllo degli esami di funzionalità epatica.

^l **Darunavir (TMC-114) è stato approvato dall'U.S. Food and Drug Administration (PREZISTA[®]); il farmaco è disponibile nell'INMI nell'ambito di un protocollo di studio.**

^m L'utilizzo di Rifabutina con Saquinavir hgc è possibile solo se Saquinavir (dosaggio 400 mg x 2/die) è associato a Ritonavir al dosaggio di 400 mg per 2/die; si segnala il rischio di aumentata tossicità epatica: si raccomanda il frequente monitoraggio degli esami di funzionalità epatica. E' sconsigliato l'uso di Rifampicina con l'associazione Saquinavir/Ritonavir per l'elevata tossicità epatica.

ⁿ L'uso di PI/r e NNRTI in associazione con le rifamicine, ad eccezione di LPV/r e RTV+SQV, non sono stati sufficientemente valutati. **Tutte le altre associazioni di terapia antiretrovirale (p.e. PI o PI/r con NNRTI o doppio PI) con le rifamicine, compresa quella di rifampicina con RTV+SQV, allo stato attuale sono sconsigliate (vedi Tab. 2).** Un case-report ha descritto l'efficacia antiretrovirale della combinazione di IDV/r (600/100 mg x 2/die) con EFV (800 mg/die) durante il trattamento antitubercolare con Rifampicina della durata di 10 mesi.

Nei soggetti HIV+ è sconsigliato lo schema di somministrazione bisettimanale delle rifamicine.



5.2. Trattamento dei casi di primo accertamento o nuovi casi

I pazienti con TB attiva o sospetta (Par. 1.D), mai trattati in precedenza con farmaci antitubercolari o comunque trattati per meno di 1 mese (nuovo caso – Par. 1.G), sono da considerarsi presumibilmente sensibili ai farmaci antitubercolari di prima scelta.

Nell'ultimo decennio sono stati rilevati nell'INMI nei nuovi casi HIV+ di TB polmonare i seguenti tassi di farmacoresistenza (precedentemente definita primaria): INH 5%; RIF 4%; SM 5%; ETB 0%; la resistenza ad almeno un farmaco di prima scelta è del 12%, mentre i ceppi MDR nei nuovi casi rappresentano il 2% del totale dei ceppi.

Anche in base ai dati di resistenza rilevati ai singoli farmaci, nei nuovi casi di TB HIV-associata si raccomanda (Tab. 4) un trattamento nella fase iniziale (durata 8 settimane) con INH, RIF, PRZ e ETB [indicatore 7 - allegato 4] con somministrazione giornaliera dei farmaci, seguito nella fase di continuazione da INH e RIF sempre con somministrazione giornaliera per la durata di 18 settimane, per complessive 26 settimane (6 mesi) di terapia [Indicatore 8 - allegato 4].

Nei soggetti HIV+, nei quali sia controindicato l'utilizzo della RIF per la contemporanea terapia antiretrovirale con IP o NNRTI (Tab. 3), la RIF va sostituita con la RFB (schemi terapeutici 1 e 3 tabella 4).

Nei soggetti HIV+ è raccomandato lo schema di somministrazione giornaliera delle rifamicine (RIF/RFB) per l'intero ciclo terapeutico (grado AII), o in alternativa la somministrazione giornaliera nella fase iniziale seguita dalla somministrazione trisettimanale nella fase di continuazione sotto osservazione diretta della terapia (grado BII). Nei suddetti pazienti è sconsigliata la somministrazione bisettimanale delle rifamicine (grado EI; aumentata incidenza di recidive e di resistenza a RIF/RFB).

Nei soggetti HIV- affetti da TB farmacosensibile è raccomandato (Tab. 4) un trattamento nella fase iniziale (durata 8 settimane) con INH, RIF, PRZ e ETB con somministrazione giornaliera [Indicatore 7 - allegato 4], seguito nella fase di continuazione (durata 18 settimane) da INH e RIF con somministrazione giornaliera, per complessive 26 settimane (6 mesi di terapia) [Indicatore 8 - allegato 4].

In tutti i soggetti affetti da TB gli schemi di terapia con somministrazione giornaliera sono sempre raccomandati nella fase iniziale e sono di prima scelta rispetto a quelli con somministrazione bi-trisettimale nella fase di continuazione del trattamento (Tab. 4).

OMS e NICE non raccomandano sia nei soggetti HIV+ sia HIV- lo schema di somministrazione bisettimanale dei farmaci (aumentato rischio di fallimento o recidiva per mancata assunzione di alcune dosi vs schema di somministrazione trisettimanale).

L'ETB può essere sostituito nei soggetti HIV- come quarto farmaco dalla SM nei casi di documentata sensibilità al farmaco. L'ETB (o se utilizzata la SM) può essere sospeso prima del completamento dei due mesi della fase iniziale qualora i test di farmacosensibilità dimostrino la sensibilità di *M. tuberculosis* a INH, RIF e PRZ e la forma radiologica della TB non sia molto avanzata (lesioni polmonari la cui estensione è maggiore di due terzi del volume di un polmone o l'equivalente in entrambi i polmoni); in queste ultime forme alcuni esperti suggeriscono, anche nei nuovi casi, l'aggiunta al regime standard iniziale con 4 farmaci della SM, se non controindicazioni, per la sua elevata attività battericida iniziale (e conseguente riduzione dei tempi di negativizzazione dell'espettorato).

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

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

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

lo schema terapeutico iniziale con INH, RIF, PRZ e ETB (o SM) deve essere continuato, anche dopo il secondo mese, sino alla conferma della sensibilità di *M. tuberculosis* ai farmaci di prima scelta o della negativizzazione microscopico dell'espettorato.

La durata complessiva del trattamento deve essere prolungata (grado AIII) 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 o non vi sia un'evidente risposta clinica.

CDC/ATS raccomandano la prosecuzione della terapia fino a 39 settimane (9 mesi) anche nei casi in cui siano presenti cavitazioni documentate alla radiografia standard iniziale del torace (grado BII); in questi casi la decisione di prolungare il trattamento fino a 9 mesi può essere presa valutando anche la presenza di ulteriori fattori quali: calo ponderale significativo (> 10% del peso corporeo ideale) alla diagnosi di TB, sieropositività per HIVAb e, in particolare, una forma radiologica della TB molto avanzata (Par. 1.V).

Lo schema terapeutico va quindi reimpostato non appena disponibili i risultati del test di farmacosensibilità (grado AI).



Nell'INMI i pazienti con TB attiva sono sottoposti a ricovero ordinario, ove necessario, sulla base della localizzazione della malattia tubercolare, dello stato immunitario, delle loro condizioni cliniche e dell'impossibilità di garantire un adeguato isolamento domiciliare. Durante la degenza la somministrazione dei farmaci antitubercolari avviene sotto diretto controllo infermieristico con gli schemi terapeutici della terapia giornaliera; la DOT è comunque sempre raccomandata nella fase iniziale della TB HIV-associata (grado AII). L'indicazione a sospendere la somministrazione controllata viene decisa dal personale medico in presenza di adeguati livelli di aderenza alla terapia da parte del paziente. La metodica DOT non è praticata di norma nella fase iniziale del trattamento (primi 2 mesi) dei nuovi casi di TB (Par. 1.U) nei soggetti HIV- con schemi di somministrazione giornaliera; dopo la fase iniziale, il trattamento domiciliare viene, di norma, consigliato con somministrazione giornaliera dei farmaci antitubercolari.

Il trattamento si intende completato con l'assunzione del totale delle dosi (Tab. 4), e comunque, in caso di interruzioni (tossicità o non aderenza), entro 9 mesi dall'inizio della terapia negli schemi con durata di 6 mesi: in caso contrario il trattamento va considerato interrotto (Par. 1.O).

In generale il trattamento va iniziato di nuovo in caso di interruzione, nella fase iniziale, superiore ai 14 giorni, oppure in caso di interruzione, nella fase di continuazione, superiore ai tre mesi e assunzione di meno dell'80% della dose prescritta di farmaci antitubercolari (proporzione tra le compresse riferite come assunte vs compresse prescritte).

Nella TB farmacosensibile alcuni esperti consigliano (grado AIII), in sostituzione della somministrazione giornaliera dei farmaci, la somministrazione (sempre con lo stesso dosaggio) per cinque giorni alla settimana con metodica DOT sia nella fase iniziale sia nella fase di continuazione del ciclo terapeutico.

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

Nei casi di TB attiva si raccomanda di non iniziare il trattamento con agenti anti-TNF α (p.e. infliximab, etanercept, adalimumab) prima di aver completato il ciclo di terapia antitubercolare; tutti i soggetti che assumono farmaci anti-TNF α , soprattutto quelli non trattati per ITL, devono essere strettamente monitorizzati per valutare la possibile comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva.

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



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

La decisione di iniziare il trattamento antitubercolare nei casi con esami batterioscopici negativi (Par. 1.D.3) si basa sul giudizio clinico: anamnesi, valutazione dei fattori di rischio e delle patologie o condizioni favorenti la TB, valutazione dei sintomi/segni e dell’Rx torace.

I criteri diagnostici della TB polmonare con esami batterioscopici negativi comprendono secondo l’OMS:

- almeno tre esami microscopici dell’espettorato negativi per BAAR (dei quali almeno uno del primo mattino), quadro radiologico suggestivo di TB attiva, non risposta ad un ciclo di terapia antibiotica empirica a largo spettro e decisione da parte del clinico di iniziare la terapia antitubercolare standard;
- oppure
- esami microscopici dell’espettorato negativi per BAAR ed esame colturale positivo.

In termini generali si possono distinguere pazienti che presentano o no un forte sospetto clinico di tubercolosi (Par. 1.F) sulla base del quale il clinico decide se iniziare o no il trattamento antitubercolare; sebbene nella gestione dei casi di TB con diagnosi posta su base clinico-radiologica o con diagnosi in corso non si possano fornire raccomandazioni basate su studi clinici controllati sono consigliate le seguenti indicazioni.

Sulla base del grado di sospetto clinico di TB, il clinico può decidere di far precedere all’eventuale terapia antitubercolare un trattamento antibiotico empirico a largo spettro. In questi casi si raccomanda di evitare la scelta di antibiotici dotati di attività antimicobatterica (p.e. fluorochinoloni in particolare, e poi macrolidi, amoxicillina/acido clavulanico, imipenem/cilastatina); utilizzare p.e. ceftriaxone per 1-2 settimane. Infatti, sono stati segnalati in letteratura casi di ritardata diagnosi di TB (pazienti con esame microscopici negativi ed esame colturale positivo) in soggetti trattati empiricamente con antibiotici dotati di attività antimicobatterica (in particolare fluorochinoloni) per sospette polmoniti comunitarie che hanno presentato un iniziale miglioramento del quadro clinico-radiologico, anche per la concomitante presenza di un’infezione batterica.

Nei casi di forte sospetto clinico di tubercolosi (p.e. esami dell’espettorato negativi per BAAR, segni clinici e radiologici compatibili con TB e test tubercolinico positivo/test IFN- γ su sangue) nei quali il clinico decida di iniziare la terapia antitubercolare, al termine dei primi due mesi di trattamento (o prima a giudizio del clinico) deve essere eseguita la seguente valutazione:

- nei soggetti HIV- nei quali dopo 2 mesi di terapia standard con i quattro farmaci:
 - 1) le colture si dimostrino negative, e
 - 2) siano state escluse diagnosi alternative, e
 - 3) si ottenga una risposta clinico-radiologica al trattamento (valutare anche aumento del peso e riduzione degli indici infiammatori - PCR),si può valutare la prosecuzione del trattamento con INH e RIF per soli 2 mesi per un totale di 4 mesi (sulla base di alcuni studi che hanno documentato una bassa incidenza - 1,2% - di recidive nei soggetti HIV- e TB polmonare con esami batterioscopici e colturali negativi); per questo tipo di trattamento non è possibile fornire il relativo grado di raccomandazione. Si segnala che anche in questi soggetti alcuni esperti consigliano comunque la prosecuzione del trattamento per un totale di sei mesi.
- nei soggetti HIV+ e TB con esami batterioscopici/colturali negativi e condizioni 1-2-3, la durata complessiva del trattamento deve essere sempre di 6 mesi.
- Nei casi di TB con esami microscopici/colturali negativi in cui dopo 2 mesi di terapia con 4 farmaci non si ottenga una risposta clinico-radiologica e le colture risultino negative, vanno ulteriormente ricercate diagnosi alternative (compresa una TB non attiva; Par. 1.E) e il trattamento va sospeso; viceversa, nei casi in cui dopo 2 mesi di terapia con 4 farmaci le colture risultino positive il trattamento antitubercolare va completato secondo gli schemi della tabella 4.

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 asintomatici con esami colturali negativi ed esame radiografico del torace immutato dopo i due mesi 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.

Alcuni esperti raccomandano nella TB con esami batterioscopici negativi la raccolta di un secondo set (tre campioni) di espettorati al termine del trattamento antibiotico empirico suddetto.

Nei bambini con sintomatologia compatibile con TB e espettorati negativi per BAAR la diagnosi si basa spesso sul quadro radiologico e sulla storia di esposizione a pazienti bacilliferi (positività dell’intradermoreazione di Mantoux e dei test IFN- γ su sangue, se età > 5 anni).



Tabella 4 - Schemi terapeutici nella tubercolosi polmonare farmacosesensibile

(Schema terapeutico) Grado di Raccomandazione ^a HIV+ HIV-	FASE INIZIALE		FASE DI CONTINUAZIONE		Dosi totali
	FARMACI	Frequenza e durata	Farmaci	Frequenza e durata ^b	
(1) A II A I	Isoniazide Rifampicina Pirazinamide Etambutolo	Giornaliera per 8 settimane	Isoniazide Rifampicina	Giornaliera per 18 settimane	182
(2) A I	Isoniazide Rifampicina Pirazinamide Etambutolo	Giornaliera per 8 settimane	Isoniazide Rifampicina	Bisettimanale ^c per 18 settimane	92
(3) B II A I	Isoniazide Rifampicina Pirazinamide Etambutolo	Giornaliera per 8 settimane	Isoniazide Rifampicina	Trisettimanale ^c per 18 settimane	110
(4) A II	Isoniazide Rifampicina Pirazinamide Etambutolo	Giornaliera per 2 settimane, poi bisettimanale ^c per 6 settimane	Isoniazide Rifampicina	Bisettimanale ^c per 18 settimane	62

^a Vedi allegato 3

^b La durata del trattamento va prolungata a 9 mesi complessivi (39 settimane) nei casi in cui al termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento antitubercolare persista la positività delle colture o non vi sia un'evidente risposta clinica; valutare il prolungamento della terapia fino a 9 mesi nei casi in cui siano presenti cavitazioni documentate alla radiografia standard iniziale del torace (vedi Par. 5.2).

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 bi-trisettimale nella fase di continuazione del trattamento.

^c Negli schemi di somministrazione bi-trisettimanale e nella fase iniziale della TB HIV-associata (anche con gli schemi di somministrazione giornaliera) è raccomandata l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia antitubercolare (DOT).

Nei soggetti HIV+ è raccomandato lo schema di somministrazione giornaliera delle rifamicine (RIF/RFB) per l'intero ciclo terapeutico (grado AII) o in alternativa la somministrazione giornaliera nella fase iniziale seguita dalla somministrazione trisettimanale nella fase di continuazione sotto osservazione diretta della terapia (grado BII). Nei soggetti HIV+ non sono raccomandati gli schemi di somministrazione bisettimanale della rifampicina o rifabutina (schemi 2-4). Negli schemi terapeutici 1 e 3 la rifampicina può essere sostituita dalla rifabutina nei soggetti HIV+ che assumono antiretrovirali per i quali sia controindicato l'uso concomitante della rifampicina.

OMS e NICE non raccomandano sia nei soggetti HIV+ sia HIV- lo schema di somministrazione bisettimanale dei farmaci (aumentato rischio di fallimento o recidiva per mancata assunzione di alcune dosi vs schema di somministrazione trisettimanale).



5.4. Trattamento dei casi probabilmente farmacoresistenti

Sono considerati probabilmente resistenti ai farmaci antitubercolari:

- i casi già trattati ossia i casi di recidiva, di fallimento terapeutico e di trattamento interrotto (Par. 1.H-1.I-1.N-1.O);
- i soggetti provenienti da paesi ad elevata prevalenza di ceppi MDR (Allegato 1);
- i soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione a caso MDR;
- 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 del test molecolare di resistenza genotipica per la rifampicina (Par. 4.1) e deve essere strettamente controllata la risposta al trattamento.

Nei pazienti con TB HIV-associata ricoverati nell'ultimo decennio nell'INMI, e già trattati in precedenza con farmaci antitubercolari per almeno 1 mese, è stata riscontrata una resistenza (precedentemente definita acquisita) ad almeno uno dei farmaci di prima scelta nel 60% dei casi, mentre i ceppi MDR nei casi già trattati rappresentano il 23% del totale dei ceppi.

Nella fase iniziale del trattamento della TB attiva o sospetta dei soggetti HIV+/- già trattati lo schema terapeutico comprende non meno di 5 farmaci [Indicatore 9 - allegato 4]; vanno considerati i precedenti trattamenti, la gravità della malattia tubercolare e la prevalenza della farmacoresistenza nell'area:

INH, RIF/RFB (Tab. 3), PRZ, ETB e SM (o AMK) o in alternativa un fluorochinolonico (vedi Par. 10.2), nei primi 3 mesi (SM nei primi 2 mesi); la fase di continuazione va proseguita con INH, RIF e ETB o fluorochinolonico per almeno 5 mesi (OMS) (o almeno 4 mesi dopo la negativizzazione delle colture).

In caso di elevato rischio di multifarmacoresistenza o in caso di eventi epidemici da ceppi MDR, nella fase iniziale del trattamento lo schema terapeutico comprende non meno di 5-7 farmaci:

INH, RIF/RFB (tab. 3), PRZ, ETB, SM (o AMK), un fluorochinolonico (vedi Par. 10.2), e/o etionamide/protionamide o PAS o cicloserina (vedi Par. 10).

Lo schema terapeutico va quindi reimpostato (grado AI) non appena disponibili i risultati dell'antibiogramma (vedi tab. 5); comunque aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci verso i quali il ceppo è sensibile. In caso di singole resistenze utilizzare almeno tre farmaci risultati sensibili all'antibiogramma (vedi tab. 5).

Gli schemi di terapia con somministrazione bi-trisettimanale dei farmaci non sono raccomandati nella TB resistente ai farmaci. Informare il paziente sulla malattia tubercolare (Par. 8.1.3) e valutare l'aderenza alla terapia, che deve essere effettuata con metodica DOT (Par. 1.U). La DOT, in caso di dimissione del paziente, può essere raccomandata sino alla disponibilità dei risultati dell'antibiogramma: se la multifarmacoresistenza è confermata il paziente continua la DOT, mentre in caso contrario si riconsidera l'opportunità di passare all'autosomministrazione dei farmaci.

Nei casi di TB farmacoresistente HIV-associata in cui l'approccio iniziale prevede da 5 a 7 farmaci antitubercolari, va data la priorità nella fase iniziale al trattamento della TB rispetto al trattamento della malattia da HIV (vedi Par. 5.1).



Tabella 5 - Schemi terapeutici nella tubercolosi farmaco-resistente (non MDR)

Resistenza a	Fase iniziale	Fase di continuazione	Raccomandazione ^a
INH	RIF, PRZ, ETB, SM per 2 mesi RIF, ETB e PRZ per 2 mesi RIF, ETB e PRZ per 2 mesi	RIF e ETB per 7 mesi (10 mesi nei soggetti HIV+) RIF, ETB e PRZ per almeno 4-7 mesi (HIV+) RIF e ETB per 10 mesi	CDC A; NICE nei casi di resistenza già conosciuta prima dell'inizio della terapia CDC B + OMS: aggiungere un fluorochinolone nella fase iniziale se ^b CDC B; NICE nei casi di resistenza rilevati dopo l'inizio della terapia
RIF (elevato rischio di ceppo MDR)	INH, ETB, fluorochinolone e PRZ per 2 mesi INH, ETB, PRZ e SM per 2 mesi INH, ETB e PRZ per 2 mesi	INH, ETB e fluorochinolone per almeno 10-16 mesi (HIV+ e ^b) INH, PRZ e ETB per 10 mesi INH e ETB per 16 mesi	OMS: aggiungere un aminoglicoside nella fase iniziale se ^b ; CDC B CDC A: aggiungere un fluorochinolone nella fase iniziale se ^b NICE
PRZ	RIF, INH e ETB per 2 mesi	RIF e INH per 7 mesi	CDC C; NICE
ETB	INH, RIF, PRZ e SM per 2 mesi	INH e RIF per 4 mesi	CDC A; NICE
SM	INH, RIF, PRZ e ETB per 2 mesi	INH e RIF per 4 mesi	NICE
INH e SM	RIF, PRZ e ETB per 2 mesi RIF, ETB e PRZ per 2 mesi	RIF e ETB per 10 mesi RIF, ETB e PRZ per almeno 7 mesi	NICE OMS: aggiungere un fluorochinolone nella fase iniziale se ^b
INH e PRZ	RIF, ETB e fluorochinolone per 2 mesi	RIF, ETB e fluorochinolone per almeno 7-10 mesi (se ^b)	OMS
INH e ETB	RIF, PRZ e fluorochinolone per 2 mesi	RIF, PRZ e fluorochinolone per almeno 7-10 mesi (se ^b)	OMS
RIF e ETB (+ SM)	INH, PRZ, fluorochinolone e SM (AMK) per 3 mesi	INH, PRZ e fluorochinolone per almeno 15 mesi	OMS: prolungare l'aminoglicoside per i primi 6 mesi se ^b
RIF e PRZ (+ SM)	INH, ETB, fluorochinolone e SM (AMK) per 3 mesi	INH, ETB e fluorochinolone per almeno 15 mesi	OMS: prolungare l'aminoglicoside per i primi 6 mesi se ^b
INH, ETB e PRZ (± SM)	RIF, fluorochinolone, etionamide/protionamide (o PAS o cicloserina) e SM (AMK) per 3 mesi	RIF, fluorochinolone e etionamide/protionamide (o PAS o cicloserina) per almeno 15 mesi	OMS: prolungare l'aminoglicoside per i primi 6 mesi se ^b

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

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



5.5. Trattamento dei casi MDR documentati

Gli schemi terapeutici e la durata complessiva del trattamento nella TB MDR non sono definitivamente stabiliti stante l'assenza di sperimentazioni cliniche controllate. Nella scelta dello schema terapeutico vanno sempre considerati:

- i farmaci antitubercolari assunti precedentemente compresi quelli di seconda linea;
- la gravità della malattia tubercolare;
- la prevalenza della farmacoresistenza nell'area.

Nei casi di TB MDR una gestione clinica inappropriata potrebbe avere conseguenze per la vita del paziente, stante l'elevata percentuale di inefficacia della terapia (fino al 50% dei casi utilizzando anche i farmaci di seconda scelta) e l'elevata mortalità (soprattutto nei soggetti HIV+; fino al 90% dei casi) associate a questa forma di TB. **L'aumento di ceppi XDR (extensive drug-resistant - ossia ceppi MDR resistenti anche ad almeno tre delle principali classi di farmaci di seconda linea) deriva in gran parte dal trattamento inadeguato delle forme di TB resistenti ai farmaci e testimonia che il problema della TB MDR è tutt'altro che in fase di risoluzione.**

Nel sospetto di una TB MDR è raccomandata l'esecuzione del test molecolare di resistenza genotipica per la rifampicina (Par. 4.1).

Utilizzare sempre almeno quattro farmaci risultati sensibili all'antibiogramma; di conseguenza in attesa dei risultati del test di farmacosenibilità la scelta del regime iniziale di trattamento nei casi di TB MDR deve comprendere non meno di 5-7 farmaci con somministrazione giornaliera: SM (o AMK), PRZ, ETB, un fluorochinolone (vedi Par. 10.2), etionamide/protionamide, PAS e cicloserina (vedi Par. 10.2). Considerare l'uso di RFB se ceppo sensibile.

La variabilità del numero di farmaci (da 5 a 7) nella fase iniziale dipende dal grado di incertezza (in attesa dell'antibiogramma) nel poter utilizzare almeno quattro farmaci efficaci.

La durata della fase iniziale di terapia con 5-7 farmaci non deve essere inferiore a 6 mesi e comunque sino alla negativizzazione dell'esame microscopico diretto. La fase di continuazione, dopo la negativizzazione dell'esame microscopico diretto, deve proseguire con almeno 4 farmaci (p.e. PRZ, ETB, un fluorochinolone ed etionamide/protionamide o cicloserina o PAS, se attivi) per almeno altri 12 mesi di trattamento.

Utilizzare sempre nel regime terapeutico, se ceppo sensibile, un aminoglicoside, PRZ, un fluorochinolone e ETB (dotati di maggiore efficacia contro *M. tuberculosis* rispetto a etionamide/protionamide, PAS e cicloserina). **OMS raccomanda l'uso degli aminoglicosidi, in base ai risultati del test di farmacosenibilità, almeno durante i primi sei mesi di trattamento e almeno per quattro mesi dopo la negativizzazione microscopica o colturale (vedi Par. 10.1).**

La durata complessiva del ciclo terapeutico non deve essere inferiore a 18-24 mesi (almeno 12 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale nei soggetti HIV- o 18 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale nei soggetti HIV+). **OMS raccomanda una durata di almeno 18 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale in tutti i soggetti.** Nei casi in cui, oltre alla resistenza a RIF e INH, sia presente anche resistenza a ETB o PRZ la durata del trattamento non deve essere inferiore a 24 mesi.

Lo schema terapeutico va personalizzato non appena disponibili i risultati dell'antibiogramma (grado AI); comunque aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci verso i quali il ceppo è sensibile. Gli schemi di terapia con somministrazione bi-trisettimanale dei farmaci non sono raccomandati nella TB MDR.

Nei casi di TB MDR/XDR è sempre raccomandata la metodica DOT sia durante il ricovero (rigorosa osservanza delle misure di isolamento respiratorio) sia alla dimissione del paziente sino al completamento della terapia (Par. 1.U). Si raccomanda un'adeguata informazione/educazione del paziente su questa particolare forma di TB, sui problemi terapeutici ad essa connessi (Par. 8.1.3) e sull'importanza dell'aderenza alla terapia.

Nei casi cronici (Par. 1.I) va applicato lo stesso schema terapeutico dei casi MDR documentati; **nei casi di TB polmonare molto avanzata OMS consiglia in tutti i soggetti una durata di almeno 24 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale.**

Nei soggetti HIV+ affetti da TB MDR/XDR va data priorità assoluta al trattamento della TB nella sua fase iniziale (vedi Par. 5.1).

Sono stati utilizzati nella TB MDR/XDR anche i seguenti farmaci (dotati di minore efficacia contro *M. tuberculosis* rispetto ai farmaci antitubercolari di prima e seconda linea; vedi Par. 10.3 e 10.4): Clofazimina, Claritromicina, Amoxicillina/Acido clavulanico, Linezolid e Imipenem/Cilastatina; gli studi condotti con questi farmaci hanno fornito a volte risultati contrastanti.

Questi farmaci vanno utilizzati, se non controindicazioni, nella TB in cui il numero di resistenze anche ai farmaci di seconda linea, come nelle forme XDR, è così elevato da non poter raggiungere nello schema terapeutico un numero adeguato, almeno quattro, di farmaci efficaci (sensibili all'antibiogramma).

In casi selezionati di TB MDR (p.e. lesioni localizzate nei casi di fallimento terapeutico) va sempre considerato l'approccio chirurgico, soprattutto quando i farmaci disponibili a cui il ceppo è sensibile sono solo due o tre di seconda scelta o alternativi. Valutare l'estensione della malattia (non indicazioni nella malattia bilaterale) e la capacità polmonare funzionale residua. Il tempo dell'intervento dovrebbe coincidere con il periodo di più bassa carica bacillare e quindi dopo almeno 2-3 mesi di trattamento iniziale, il quale deve essere comunque proseguito per almeno 18 mesi dopo l'intervento chirurgico.



5.6. Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione TB-associata.

La sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (inflammatory reconstitution immune syndrome [IRIS], ossia le cosiddette reazioni paradossali) TB-associata viene definita come il transitorio aggravamento o l'insorgenza ex novo di segni, sintomi e quadri radiologici in corso di terapia antitubercolare, non attribuibili ad un fallimento terapeutico o ad altre patologie concomitanti: essa può presentarsi sia nei soggetti HIV- (2-23% dei casi in trattamento antitubercolare) sia, più frequentemente, nei soggetti HIV+ (29-36% dei soggetti in contemporanea terapia antitubercolare e HAART). La comparsa della IRIS dopo l'inizio della terapia antitubercolare va sospettata nei pazienti con infezione da HIV e bassa conta dei linfociti T CD4+ (soprattutto nei soggetti con $CD4+ < 100/mm^3$; **mediana linfociti CD4+ prima dell'inizio dell'HAART $51/mm^3$ - range interquartile $26-103/mm^3$**) in trattamento da alcuni mesi con farmaci antitubercolari (**mediana alla diagnosi di IRIS 8 settimane; range interquartile $5,5-11,5$ settimane**) che hanno iniziato HAART nei due mesi precedenti (**mediana alla diagnosi di IRIS 4 settimane; range interquartile $2-10$ settimane**) l'insorgenza dei sintomi e nei quali si riscontra una riduzione significativa della viremia HIV (almeno $1 \log_{10}$; **la metà dei pazienti ha una viremia HIV non rilevabile alla diagnosi di IRIS**) e un aumento dei linfociti CD4+ dopo l'inizio del trattamento antiretrovirale (**mediana aumento linfociti CD4+ alla diagnosi di IRIS $205/mm^3$; range interquartile $110-298/mm^3$**): questa relazione temporale conferma che nei soggetti con infezione da HIV l'IRIS è determinata dalla immunoricostruzione verso gli antigeni micobatterici indotta dall'HAART.

L'IRIS insorge anche in soggetti HIV+ in terapia HAART nel corso di altre infezioni opportunistiche AIDS-definienti, ma è più frequentemente associata ai micobatteri (comprese le infezioni da MAC) che sono implicati nel 40% circa delle IRIS nell'infezione da HIV.

Le manifestazioni più comuni sinora descritte (uno studio prospettico riporta una frequenza del 36% in 33 soggetti HIV+ in HAART rispetto al 7% di 28 soggetti HIV+ non in HAART) in corso di IRIS sono: ricomparsa della febbre, comparsa o aggravamento di una linfadenopatia (**70% dei casi di IRIS: intratoracica, e poi cervicale, sopraclaveare, ascellare, inguinale**), peggioramento della sintomatologia (30% dei casi con ricomparsa della tosse e/o dispnea) e del quadro radiologico polmonare (infiltrati miliariformi, versamenti pleurici, comparsa di cavitazioni, ecc.). Inoltre, è stato riportato un peggioramento clinico di TB cutanea, aumento di lesioni espansive cerebrali, comparsa di sierositi (pleurite, pericardite, versamento peritoneale), ipercalcemia, ascessi intraddominali, perforazione intestinale, orchiepididimite, IRA. Non sono riportati decessi nel corso di IRIS TB-associata.

In contrasto, un altro studio non ha riscontrato una significativa maggiore frequenza della IRIS in 28 soggetti HIV+ in HAART vs 44 soggetti HIV+ non in HAART (11% vs 7%), mettendo in evidenza nei pazienti con IRIS TB-associata una maggiore frequenza anche di forme extrapolmonari e di recidive post-trattamento di malattia tubercolare.

Nell'IRIS in corso di infezione da HIV (denominata anche malattia da immunoricostruzione - immune restoration disease) si segnala che la frequenza delle manifestazioni, oltre alla potenza e all'efficacia dell'HAART ed al basso numero di linfociti CD4+, è stata correlata all'intervallo di tempo tra l'inizio dell'HAART e l'inizio della terapia antitubercolare: la quasi totalità dei casi si verifica nei pazienti che iniziano l'HAART durante i primi due mesi di terapia antitubercolare (in particolare nelle prime 2-4 settimane). La comparsa di una IRIS è stata inoltre associata alla localizzazione extrapolmonare della malattia tubercolare (almeno due organi coinvolti) ed all'incremento della percentuale dei linfociti CD4+ ($+11\%$ vs $+2\%$ del gruppo di controllo) nel primo mese di HAART.

Recentemente è stata segnalata l'insorgenza di IRIS in soggetti HIV- che avevano sviluppato una TB attiva (prevalentemente a localizzazione extrapolmonare) dopo terapia con agenti anti-TNF α (influximab).

Sono stati proposti dei criteri per la diagnosi di IRIS nei pazienti HIV+ in HAART; la diagnosi richiede la presenza di:

- due criteri maggiori:
 - manifestazione clinica atipica in soggetti con risposta all'HAART non attribuibile ad altre patologie concomitanti: p.e ricomparsa della febbre, comparsa o aggravamento di linfadenopatie, peggioramento del quadro radiologico polmonare, peggioramento clinico di TB cutanea, aumento di lesioni espansive cerebrali o comparsa di sierositi;
 - riduzione di almeno $1 \log_{10}$ della viremia HIV;
- oppure
- la presenza di uno dei criteri maggiori suddetti e di due seguenti criteri minori:
 - aumento dei linfociti CD4+ in corso di HAART;
 - aumento della risposta cellulo-mediata a antigeni micobatterici, p.e. positività del test tuberculinico, documentato in precedenza negativo;
 - spontanea risoluzione delle manifestazioni senza l'ausilio di terapia antibiotica né della sospensione dell'HAART.



La diagnosi di IRIS è una diagnosi clinica, quasi sempre di esclusione; infatti, va escluso un fallimento terapeutico (mancata risposta o aderenza alla terapia, malassorbimento dei farmaci, farmacoresistenza, ecc.), effetti collaterali dell'HAART o altre patologie concomitanti (febbre da farmaci, altre infezioni, ecc.). Nella diagnosi di IRIS in corso di infezione da HIV vanno inoltre ricercati i fattori frequentemente associati alla sua comparsa (riduzione della viremia HIV, basso numero di linfociti CD4+ prima dell'HAART, significativo aumento dei linfociti CD4+ in corso di HAART, ecc.), anche se essi possono non essere contemporaneamente presenti.

La diagnosi di IRIS ha permesso in alcuni soggetti HIV+ che avevano iniziato l'HAART nei mesi precedenti, di diagnosticare una TB non ancora riconosciuta: nei pazienti con sintomi/segni compatibili con una TB attiva, quest'ultima va esclusa, insieme ad altre infezioni micobatteriche, prima dell'inizio dell'HAART.

La IRIS è autolimitante (dura 10-40 giorni), per cui modificazioni della terapia antitubercolare o antiretrovirale non sono di solito necessarie. Attualmente non sono disponibili raccomandazioni basate su studi clinici controllati per il trattamento dell'IRIS. In alcuni casi con gravi manifestazioni cliniche (linfadenopatia severa con ostruzione bronchiale, febbre resistente ai comuni antipiretici, versamenti pleurici e peritoneali abbondanti), alcuni esperti consigliano (grado CIII) la somministrazione di prednisone (1mg/kg/die per 1-2 settimane scalando in almeno 6 settimane); **valutare nei casi che mettono a rischio la vita del paziente la temporanea sospensione dell'HAART.**

Considerare che la RIF riduce la biodisponibilità del prednisone (eventuale aumento del dosaggio a 1-2mg/kg/die).

Nelle forme con manifestazioni cliniche meno gravi è indicato, sempre senza modificare la terapia antitubercolare ed antiretrovirale, l'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei (grado BIII).

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



6. DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA TUBERCOLOSI EXTRAPOLMONARE

Tabella 6 - Tecniche di imaging indicate nella diagnosi di TB extrapulmonare

Localizzazione	Indagine indicata	Commento
Linfonodale sede superficiale	US	US rappresenta la metodica di elezione nello studio delle stazioni linfonodali superficiali, identificando linfoadenomegalie e alterazioni strutturali.
Linfonodale sede profonda (addomino-pelvica)	TAC addome con mdc / RM addome con mdc US	TAC consente di identificare la presenza di linfoadenomegalie e alterazioni strutturali nodali nelle stazioni mesenteriche, lomboartiche ed iliache. US è la tecnica di imaging nel follow up delle localizzazioni identificate con TAC, qualora la sede e le caratteristiche strutturali rappresentino parametri accessibili alla metodica.
Osteoarticolare: - colonna vertebrale - scheletro appendicolare - articolazioni e tessuti molli periarticolari	RM con mdc Rx TAC RM US RM TAC	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. TAC 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. TAC valuta i rimaneggiamenti morfologici e strutturali dell'osso.
Pericardica	US	Metodica di elezione
Encefalica / Meningea	RM TAC	RM rappresenta la metodica di elezione nello studio dell'encefalo e delle meningi. TAC è da riservare agli studi richiesti in urgenza e ai pazienti con controindicazioni alla RM.
Malattia disseminata	TAC total body con mdc	L'esame consente una valutazione di tutti i distretti corporei.
Genitourinaria	Uro TAC 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.
Apparato gastrointestinale Peritoneo, omento, mesentere. Fegato, milza, pancreas e surreni	Rx app. digerente US TAC addome con mdc TAC addome con mdc US TAC addome con mdc / RM addome con mdc US	Metodica di elezione per lo studio delle alterazioni parietali, anche mucose nelle fasi iniziali. Utile nell'identificazione e nel follow up delle alterazioni parietali e extraparietali. TAC 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 TAC, qualora la sede e le caratteristiche strutturali rappresentino parametri accessibili alla metodica.
Pelvi	US RM	US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale RM è la metodica di elezione.



I principi di base della terapia antitubercolare delle forme polmonari (Par. 5.2) sono validi anche per le forme extrapolmonari, sebbene gli studi clinici controllati randomizzati che hanno valutato il trattamento in queste ultime forme siano meno numerosi rispetto a quelli delle forme polmonari. Il trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacosensibile prevede nella fase iniziale (durata 2 mesi) l'associazione di 4 farmaci (INH, RIF, PRZ e ETB), seguito dalla fase di continuazione (durata 4-7 mesi) dall'associazione di INH e RIF per complessivi 6-9 mesi di terapia (con l'eccezione delle forme riportate nella tabella 7 nelle quali la fase di continuazione viene protratta per 10 mesi). Nei pazienti con TB extrapolmonare va sempre esclusa la contemporanea localizzazione polmonare (eseguire Rx torace \pm espettorati per BAAR). Per la raccolta dei campioni biologici da siti extrapolmonari vedi allegato 2.

Tabella 7 - Trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacosensibile

Localizzazione	Durata complessiva della terapia in mesi	Grado di raccomandazione durata terapia ^a	Osservazioni	Grado di raccomandazione uso corticosteroidi ^{a, b}
Linfonodale	6	AI	Possibile beneficio dal drenaggio linfonodale (BIII); preferire la biopsia vs agoaspirato per la diagnosi culturale.	DIII
Osteoarticolare	9 (12 mesi HIV+) ^c	AI	Indicazioni alla chirurgia nella forma vertebrale: riduzione compressione midollare nei pz con deficit neurologici, instabilità della colonna vertebrale, sospetto fallimento terapeutico.	DIII
Pleurica	6	AII	Empiema tubercolare richiede drenaggio pleurico (spesso con approccio chirurgico tradizionale o videoassistito) ed una durata maggiore della terapia	DI ^b
Pericardica	6	AII	Dosaggio prednisone: 60 mg/die (adulti) per 4 settimane, poi 30 mg/die per 4 settimane, poi 15 mg/die per 2 settimane, ed infine 5 mg/die nell'ultima (11 ^a) settimana	AI ^b
Meningea (SNC) (vedi Tab. 9)	12	BII	Monitoraggio esame del liquor. Dosaggio desametasone: 12 mg/die (adulti) per 3 settimane, poi riduzione graduale nelle successive 3 settimane ^d .	AI ^b
Malattia disseminata (inclusa miliare)	9 (12 mesi HIV+) ^c	AII	Eseguire emocoltura. Considerare biopsia epatica e agoaspirato midollare. Escludere localizzazione SNC ^e . Nella localizzazione epatica sono frequenti le alterazioni degli esami di funzionalità epatica. Alcuni esperti suggeriscono l'uso di corticosteroidi nelle forme con insufficienza respiratoria	DIII
Genitourinaria	6	AII	Se ostruzione ureterale/idronefrosi procedure chirurgiche; nefrectomia in casi particolari.	DIII
Peritoneale/intestinale	6	AII	Dati non conclusivi sull'efficacia dei corticosteroidi nella riduzione delle complicazioni fibrotiche	DIII
Altre localizzazioni (p.e. cutanea, ecc.)	6	-		-

^a vedi allegato 3

^b vedi par. 6.1.

^c 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.

^d NICE raccomanda l'uso di prednisone al dosaggio di 40 mg/die se in atto RIF, viceversa 20 mg/die e riduzione graduale del dosaggio dopo 2-3 settimane.

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



6.1. Terapia corticosteroidea nella TB

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

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

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

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

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: gli autori della revisione sistematica segnalano comunque la non elevata numerosità del campione esaminato e riserve sulla metodologia in alcuni degli studi valutati.

Infine, 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.

Le conclusioni delle suddette metanalisi non possono essere estese anche ai soggetti con infezione da HIV.

In uno studio clinico randomizzato controllato su 58 soggetti HIV+ affetti da pericardite tubercolare, è stata osservata nel gruppo dei 29 pazienti trattati con terapia specifica associata a corticosteroidi una riduzione significativa della mortalità al termine del follow-up (18 mesi) ed un più rapido miglioramento clinico rispetto ai 29 soggetti trattati con la sola terapia antitubercolare; nei due gruppi di soggetti non sono state osservate differenze significative al termine del trattamento nella risoluzione radiologica ed ecocardiografica della pericardite. La dose iniziale di prednisone per os utilizzata nel suddetto studio è stata di 60 mg, con una riduzione di 10 mg alla settimana e sospensione del trattamento corticosteroideo al termine della sesta settimana.

In uno studio clinico randomizzato controllato su 545 soggetti adulti (di cui 98 HIV+) affetti da meningite tubercolare è stata osservata nel gruppo dei 274 pazienti trattati con terapia specifica associata a desametasone ev (0,4 mg/kg/die 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) una riduzione significativa della mortalità ma non delle sequele neurologiche al termine del trattamento di 9 mesi rispetto ai 271 soggetti trattati con la sola terapia antitubercolare; nel sottogruppo dei pazienti HIV+ (mediana di linfociti CD4+ 66/mm³, nessuno in HAART) l'uso del desametasone non era associato alla riduzione della mortalità.

In uno studio clinico randomizzato controllato su 197 soggetti HIV+ affetti da pleurite tubercolare non è stata osservata una differenza significativa nella mortalità tra i pazienti trattati con terapia antitubercolare ed il gruppo di pazienti trattati con terapia specifica associata a prednisolone OS (50 mg/die nelle prime due settimane, 40 mg/die nella terza e quarta settimana, 25 mg/die nelle successive due settimane ed infine 15 mg/die nella settima ed ottava settimana con sospensione al termine dell'ottava settimana); in quest'ultimo gruppo di pazienti è stata riscontrata nel corso dello studio un'augmentata significativa incidenza del Sarcoma di Kaposi: gli autori concludono che l'uso di prednisolone nella pleurite tubercolare HIV-associata non è raccomandato.



7. MODALITA' DI NOTIFICA DELLA TUBERCOLOSI

- Compilare scheda di notifica di malattia infettiva (patologia di classe III) entro 2 giorni dalla formulazione della diagnosi, anche solo sospetta, di TB (Par. 1.D - 1.F) [Indicatore 10 - allegato 4]. In caso di TB sospetta, la data di diagnosi è quella dell'inizio del trattamento antitubercolare.
- Nei pazienti HIV+ compilare scheda di notifica di caso di AIDS (se non precedentemente segnalato).
- Nel caso in cui una persona affetta da una forma di TB contagiosa, non intenda sottoporsi alle terapie necessarie e rappresenti un pericolo per la Salute Pubblica, una volta espletate tutte le possibilità alternative, compresa la somministrazione di farmaci mediante DOT, se ne può disporre il ricovero ai sensi del Testo Unico Leggi Sanitarie (L. 833/78; G.U. S.O. n. 40 del 18 febbraio 1999). Le stesse misure si possono attuare 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.
- Nel caso in cui una persona affetta da una forma di TB contagiosa ricoverata presso l'INMI si dimetta, eludendo la sorveglianza del personale e contro il parere dei sanitari, va fatta immediata comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria che provvederà a prendere contatto con il Servizio Igiene Pubblica della ASL RMD.
Analogamente il clinico deve dare immediata comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria nel caso in cui il paziente, affetto da TB escreato-positiva e dimesso ancora bacillifero in quanto soddisfatte le condizioni per un adeguato isolamento domiciliare (Par. 2.2), una volta preso in carico dall'INMI per il follow-up della tubercolosi non si presenti ai controlli previsti.



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

8.1. Valutazione clinica iniziale (durante la degenza)

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

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

Il clinico che ha in cura un paziente con tubercolosi si assume un'importante responsabilità di sanità pubblica: infatti, 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.

8.1.2. Vanno raccolte informazioni dettagliate su: a) eventuale precedente trattamento del paziente, in particolare: schema terapeutico, dosi, compliance, modalità di somministrazione (DOT o autosomministrata), esito, eventuali reazioni avverse; b) test di farmacosenibilità eseguiti su eventuali precedenti isolamenti; c) eventuale malassorbimento; d) provenienza da paesi ad elevata endemia tubercolare e pattern di farmacosenibilità della popolazione (Allegato 1); e) precedente residenza in ambienti confinati (prigioni, rifugi per senzatetto, ecc.); f) eventuali contatti con casi di TB MDR e test di farmacosenibilità del ceppo isolato dal caso-indice; g) presenza di fattori di rischio per epatite tossica: p.e. presenza di epatopatia cronica, alcolismo, aumentato valore delle transaminasi prima dell'inizio della terapia (Par. 9.4).

8.1.3. Nella cura della TB è essenziale un'efficace comunicazione tra medico e paziente, al fine di ottenere un'ottimale aderenza alla terapia e quindi la guarigione del paziente. Il paziente, dopo che sono stati valutati i suoi bisogni, deve acquisire consapevolezza circa il proprio stato di salute ed assumersene piena responsabilità, mediante la partecipazione al piano di cura, condividendo le decisioni che lo riguardano e, conseguentemente, adottando coerenti comportamenti.

Il paziente va adeguatamente informato (eventuale presenza di un mediatore culturale):

- 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: p.e. comparsa di sintomatologia compatibile con epatite tossica; p.e. le donne che assumono contraccettivi orali e presentano vomito dopo l'assunzione della terapia antitubercolare vanno informate sulla necessità di assumere i contraccettivi a distanza di ore dall'assunzione dei farmaci antitubercolari);
- sulla durata della terapia e sulla necessità di completare il trattamento per ottenere la guarigione;
- sull'assicurazione che l'INMI "L.Spallanzani" si prenderà cura della sua persona nelle varie forme di assistenza erogabili fino al completamento della terapia e del follow-up, se necessario, della tubercolosi;
- sulla possibilità di partecipare o meno a studi sulla tubercolosi senza alcuna significativa modifica dell'efficacia della cura antitubercolare;
- sulla mancata guarigione in caso di non corretta o incompleta assunzione dei farmaci e sulla possibilità in caso di mancata guarigione di contagiare altre persone;
- sulla finalità dell'isolamento respiratorio e sulle sue modalità di attuazione (Par. 2);
- sulla necessità di coprire la bocca ed il naso con un fazzoletto quando tossisce o starnutisce;
- sui rischi di insorgenza della farmacoresistenza per una non corretta o incompleta assunzione dei farmaci;
- su come produrre un espettorato valido (Allegato 2);
- se fumatore, sulla necessità di smettere di fumare (il fumo è un fattore di rischio per recidive, oltre che essere associato a forme più gravi di TB);
- che l'assunzione di alcolici durante il trattamento della TB deve essere tassativamente evitata, soprattutto per coloro che ne assumono elevate quantità.

Il paziente si assume 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 ad essa connessi;
- osservare scrupolosamente le misure di isolamento respiratorio.

8.1.4. Nella cartella clinica del paziente sono evidenziati:

- data d'inizio del trattamento antitubercolare: nei casi di TB bacillifera il trattamento va iniziato entro un giorno dalla comunicazione dell'esame microscopico;
- esami microscopici, colturali e test di farmacosenibilità (eseguire procedure in Par. 4.1);
- Rx torace (eseguire anche nei casi ad esclusiva localizzazione extrapolmonare) ed eventuale TAC (Par. 4.2); l'esame radiologico del torace viene ripetuto di norma dopo 4 settimane di terapia e prima della dimissione del paziente. Non è raccomandato per il controllo della malattia l'esecuzione dell'Rx torace prima delle 4 settimane, a meno che non sussistano giustificati motivi (p.e. peggioramento dello stato clinico);



- se si sospetta una forma di TB extrapolmonare vanno prelevati ulteriori campioni microbiologici o istologici ed eventualmente eseguite altre tecniche di imaging (tab. 6) oltre la radiografia del torace;
 - risposta test per la ricerca di anticorpi anti-HIV: nei soggetti affetti da TB attiva o sospetta con sierologia per HIV non nota il test deve essere offerto (previo consenso informato) [Indicatore 11 - allegato 4];
 - lettura test tubercolinico (se non eseguita precedentemente e documentata);
 - esami ematochimici al tempo 0: emocromo completo con piastrine, azotemia, creatininemia, glicemia, elettroliti, transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, fosfatasi alcalina, uricemia. Se soggetto HIV+ aggiungere: sottopopolazioni linfocitarie, HIV-RNA. Escludere eventuale stato di gravidanza.
- Controllo dopo 2 settimane: azotemia, creatininemia, transaminasi, gammaGT e bilirubinemia. Nei soggetti con fattori di rischio per epatite B o C (tossicodipendenti, HIV+, immigrati da Africa o Asia) eseguire test sierologici per HBV e HCV. Nei soggetti con fattori di rischio per epatite monitoraggio esami funzionalità epatica più frequente (vedi Par. 9.4). Controllo funzionalità renale (clearance creatinina) nei soggetti con problemi renali, diabete mellito e negli anziani.
- controllo peso corporeo ogni settimana; eventuale supplemento nutrizionale;
 - valutazione miglioramento sintomi e segni di TB (particolare sorveglianza nei casi con fattori di rischio per farmacoresistenza);
 - se sospetto di malattia disseminata richiedere, oltre alla emocoltura, una consulenza oculistica: la presenza di noduli della coroide suggerisce una forma miliare;
 - valutazione dell'aderenza al trattamento antitubercolare (controllo infermieristico); eventuale metodica DOT (Par. 5.2 - 5.4 - 5.5; Par. 1.U);
 - valutazione eventuali effetti collaterali dei farmaci.

L'esame microscopico dell'espettorato viene controllato dopo 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare:

- se positivo, l'esame è ripetuto dopo 1-2 settimane. Se negativo, ottenere 3 esami in giorni diversi;
- se 3 espettorati risultano negativi l'esame viene ripetuto solo in caso di sospetto fallimento terapeutico.

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

- rivalutare l'aderenza alla terapia (intervistare il paziente; par. 1.U); se il paziente non è aderente, intensificare il controllo infermieristico sull'assunzione dei farmaci ricorrendo alla metodica DOT [Indicatore 13 - allegato 4] che va pianificata anche dopo la negativizzazione dell'espettorato nei controlli sino al termine del trattamento;
- sospettare TB causata da ceppi MDR e ripetere il test di farmacosenibilità [Indicatore 12 - allegato 4] anche per i farmaci di seconda linea (p.e. AMK, chinolonici, cicloserina, etionamide, RFB, PAS) ed eseguire il test molecolare di resistenza genotipica per la rifampicina (Par. 4.1);
- verificare l'appropriato dosaggio dei farmaci e le eventuali interazioni farmacologiche;
- modificare eventualmente la terapia antitubercolare in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili, comunque aggiungendo sempre almeno 2 nuovi farmaci sensibili all'antibiogramma;
- prolungare la durata standard della terapia antitubercolare (vedi Par. 5.2);
- escludere diagnosi alternativa.

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

- rivalutare l'aderenza alla terapia (intervistare il paziente; par. 1.U), intensificare il controllo infermieristico e praticare metodica DOT;
- sospettare TB causata da ceppi MDR e ripetere i test di farmacosenibilità sull'ultima coltura disponibile anche per i farmaci di seconda linea (p.e. AMK, chinolonici, cicloserina, etionamide/protionamide, PAS, RFB);
- modificare la terapia in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili; comunque aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci [Indicatore 14 - allegato 4] 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. Nei soggetti HIV+ il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antitubercolari (in particolare RIF e ETB) può essere consigliato nella tubercolosi farmacosenibile nei casi di mancata risposta clinico-batterologica ad un trattamento chemioterapico standard sotto osservazione diretta, e nella tubercolosi multifarmacoresistente; va inoltre considerato l'uso nei casi di malattie gastrointestinali gravi (p.e. diarree croniche con malassorbimento) e di insufficienza renale cronica. Nei soggetti HIV+ in HAART è stato documentato un ridotto livello sierico di rifabutina nei pazienti con somministrazione bisettimanale del farmaco e successiva insorgenza di resistenza e fallimento terapeutico.



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

Nei casi di accertato e prolungato fallimento terapeutico (TB MDR/XDR) in cui siano presenti le seguenti condizioni: persistente positività degli esami microscopici e colturali nei precedenti 8-10 mesi di terapia antitubercolare adeguata e regolarmente assunta, un progressivo peggioramento clinico (insufficienza respiratoria e continuo calo ponderale) con gravi condizioni generali, una forma radiologica molto avanzata senza possibilità di intervento chirurgico, l'impossibilità di proseguire un'adeguata terapia anche utilizzando i farmaci antitubercolari minori, va considerata, dopo numerosi colloqui/supporto psicologico con la famiglia ed il paziente, e con il consenso di quest'ultimo, la sospensione della terapia antitubercolare e l'introduzione, se non già presenti, di terapie palliative (ossigeno, codeina, antidolorifici, supporto nutrizionale, ecc.).

8.2. Valutazione clinica mensile sino al termine del trattamento (in ambulatorio/DH)

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

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

- Visita specialistica;
- controllo peso corporeo: un aumento ponderale durante il trattamento antitubercolare è indice di miglioramento clinico; tra le persone con basso peso corporeo - definito come una riduzione superiore al 10% del peso corporeo ideale - al momento della diagnosi di TB, un recupero del peso inferiore al 5% del peso corporeo ideale al termine della fase iniziale del trattamento è stato associato ad un aumentato rischio di recidiva di malattia;
- valutazione ulteriore miglioramento sintomi e segni della TB;
- valutazione eventuali effetti collaterali dei farmaci;
- valutare l'aderenza al trattamento antitubercolare (intervistare il paziente; par. 1.U); se assume PRZ controllo dell'uricemia (possibile elevazione dei valori ematici: marker surrogato di compliance del paziente); eventuale ricerca metaboliti urinari INH;
- reimpostare lo schema terapeutico non appena disponibili i risultati del test di farmacosenibilità (grado AI);
- eseguire Rx torace in due proiezioni al termine del secondo mese di trattamento e successivamente ogni 2 mesi sino alla negatività delle lesioni parenchimali documentate in fase acuta; l'esame viene ripetuto comunque a fine trattamento; nelle forme extrapolmonari eseguire le altre tecniche di imaging (tab. 6);
- esami ematochimici da praticare mensilmente sino al termine del terzo mese di trattamento, e successivamente ogni 2 mesi: emocromo completo con piastrine, creatinemia (se terapia con aminoglicosidi controllo mensile con elettroliti), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, fosfatasi alcalina, uricemia (se terapia in atto con ETB/PRZ). Se segni di tossicità ai farmaci o fattori di rischio per epatite proseguire il controllo almeno mensile (vedi Par. 9.1 e 9.4 per frequenza controlli);
- se il paziente assume ETB controllare acuità visiva e visione dei colori rosso e verde (separatamente per ogni occhio). Esame del visus almeno ogni 3 mesi nei soggetti che assumono ETB da più di due mesi e nei casi di insufficienza renale;
- se il paziente assume SM o altri aminoglicosidi valutare almeno mensilmente l'apparato uditivo (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari) e, nel dubbio di danni, effettuare l'esame audiometrico (vedi Par. 10.1); controllo funzionalità renale (clearance creatinina) nei soggetti con problemi renali, diabete mellito e anziani;
- per i soggetti HIV+ continuare il programma di controllo alle date previste dagli attuali protocolli e praticare, se indicate, profilassi 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) con frequenza mensile (la positività delle colture al termine del secondo mese di terapia costituisce un fattore di rischio per recidiva) sino a conversione documentata (coltura negativa) di due esami, dopodiché ripetere esame colturale solo a fine trattamento. Ripetere test di farmacosenibilità se esame colturale è ancora positivo dopo 3 mesi di trattamento con farmaci risultati sensibili all'antibiogramma.

Nella TB causata da ceppi MDR, dopo la negativizzazione dell'esame microscopico, effettuare mensilmente l'esame colturale dell'espettorato sino all'accertamento ripetuto della negatività delle colture (almeno due campioni), e poi ogni 3 mesi sino al termine della terapia. Ripetere test di farmacosenibilità se esame colturale è ancora positivo dopo 3 mesi di trattamento con farmaci risultati sensibili all'antibiogramma.



8.3. Valutazione clinica al termine del trattamento

Obiettivo: valutazione degli esiti del trattamento antitubercolare.

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

- Definire l'esito del trattamento antitubercolare (vedi Par. 1 categorie da L a S) [Indicatori 15/16 - allegato 4];
- esame radiologico del torace (se localizzazione polmonare) o altre tecniche di imaging (tab. 6);
- se la diagnosi è basata sulla coltura eseguire un esame colturale (anche da eventuali localizzazioni extrapolmonari concomitanti);
- se la diagnosi è basata sull'esame microscopico, eseguire esame microscopico per BAAR.

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

Obiettivo: diagnosi delle recidive.

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

In uno studio randomizzato condotto su soggetti HIV- con TB, nel gruppo di soggetti in cui la fase di continuazione del trattamento era a base di INH e RIF bisettimanale, l'incidenza di recidive è stata del 5% nei pazienti con cavitazioni all'Rx standard del torace, del 6% nei soggetti con esami colturali positivi al termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento antitubercolare, del 21% nei soggetti che mostravano ambedue le condizioni, e del 2% nei soggetti senza cavitazioni all'Rx torace ed esami colturali negativi al termine del secondo mese di terapia. Va quindi considerato l'aumentato rischio di recidive post-trattamento nei soggetti in cui concomitano sia cavitazioni all'Rx standard iniziale del torace sia la positività dell'esame colturale (pazienti spesso con forme polmonari molto avanzate) al termine della fase iniziale del trattamento antitubercolare. Uno studio condotto su 857 soggetti affetti da TB con un follow-up di 2 anni ha mostrato un tasso di recidiva del 7,1%; nell'analisi multivariata, tra le persone con basso peso corporeo (definito come una riduzione superiore al 10% del peso corporeo ideale) al momento della diagnosi di TB, un recupero del peso inferiore al 5% del peso corporeo ideale al termine della fase iniziale del trattamento era significativamente associato ad un aumentato rischio di recidiva di malattia.

Una metanalisi ha mostrato che i soggetti HIV+ che assumono rifampicina per un periodo di 2-3 mesi durante il ciclo di trattamento antitubercolare presentano un rischio di recidive significativamente aumentato vs soggetti in trattamento con rifampicina per almeno 5-6 mesi. In uno studio osservazionale condotto in soggetti con TB HIV-associata e trattamento standard bisettimanale con DOT l'insorgenza di recidive era associata ad un basso numero di linfociti CD4+ (mediana 51; range 28-73/mm³).

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.

Il paziente deve essere informato del fatto che necessita di rivalutazione clinica (grado AII) nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva (p.e. tosse persistente da 15 giorni, perdita di peso significativa senza causa apparente, febbre prolungata, sudorazioni notturne, dolore toracico, emoftoe - Par. 1.F).

Se il paziente è HIV+ o è affetto da TB farmaco-resistente va eseguita una sorveglianza post-trattamento dopo tre mesi dal termine del trattamento antitubercolare e successivamente ogni 6 mesi per ulteriori due anni [Indicatore 12 - allegato 4] con visita e rilevazione eventuale sintomatologia e peso corporeo; se localizzazione polmonare eseguire: Rx torace, esame microscopico espettorato, coltura e test di farmacoresistenza; se localizzazione extrapolmonare: esame colturale e antibiogramma, con le altre tecniche di imaging (tab. 6).

Se è affetto da TB MDR (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 17 - allegato 4], sempre per 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 (p.e. tosse persistente da 15 giorni, perdita di peso senza causa apparente, febbre prolungata, sudorazioni notturne, dolore toracico, emoftoe - Par. 1.F).



9. CHEMIOTERAPIA ANTITUBERCOLARE IN SITUAZIONI PARTICOLARI

9.1. Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica

Nei soggetti con valori di ALT al di sopra di 3 volte la norma vanno utilizzati uno o al massimo due farmaci antitubercolari epatotossici contemporaneamente (INH, RIF, PRZ, RFB ed Etionamide/Protionamide, con preferenza di RIF e INH 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.

- INH + RIF + ETB + SM per 2 mesi, poi INH + RIF per 6 mesi
oppure
- RIF + ETB + PRZ per 6 mesi
oppure
- INH + SM + ETB per 2 mesi, poi: INH + ETB per 10 mesi o INH + RIF per 7 mesi.
oppure
- RIF + ETB + fluorochinolone per 2 mesi, poi RIF + ETB per 10 mesi (quest'ultimo schema è consigliato nei casi di grave epatopatia).

PRZ di norma non utilizzata se non indispensabile (TB MDR).

Controlli settimanali (nelle prime 2 settimane) delle transaminasi e della bilirubinemia, successivamente ogni 2 settimane (almeno sino al termine del 2° mese di terapia) e poi mensili se non aumento significativo delle ALT o bilirubinemia.

9.2. Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta

SM + ETB + fluorochinolone fino a risoluzione dell'epatite (massimo 3 mesi), poi INH + RIF per 6 mesi.

9.3. Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale

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

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. 8) tre volte alla settimana
Etambutolo	Dosaggio standard (tab. 8) tre volte alla settimana
Streptomina	Dosaggio standard (tab. 8) due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Amikacina	Dosaggio standard (tab. 8) due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Levofloxacina - Ofloxacina	Dosaggio standard (Par. 10) tre volte alla settimana
Moxifloxacina	Frequenza e dosaggio giornaliero invariato
Cicloserina	500 mg tre volte alla settimana
Etionamide/Protionamide	250-500 mg al giorno
PAS	4 gr due volte al giorno

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

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



9.4. Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare

I fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite in corso di terapia antitubercolare con INH, RIF e PRZ sono: abuso alcolico, epatopatia cronica preesistente, età > 60 anni, malnutrizione, uso contemporaneo di altri farmaci epatotossici. Nei soggetti con i suddetti fattori di rischio si raccomanda in corso di terapia antitubercolare un controllo settimanale delle transaminasi e della bilirubinemia nelle prime 2 settimane, successivamente un controllo ogni 2 settimane (almeno sino al termine del 2° mese di terapia) e poi mensile, se non aumento significativo delle ALT o bilirubinemia.

L'aumento asintomatico delle transaminasi si verifica nel 20% circa dei soggetti in terapia antitubercolare standard con 4 farmaci; se transaminasi tra 2 e 5 volte i valori normali, controlli settimanali transaminasi, bilirubinemia, ALP.

- Sospendere i farmaci epatotossici se: epatite acuta sintomatica (vedi Par. 3.4) qualunque sia il valore di ALT e bilirubinemia riscontrato, o epatite asintomatica con transaminasi superiori a 3 volte i valori normali nei soggetti con fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite, oppure se epatite asintomatica con transaminasi superiori a 5 volte i valori normali nei soggetti senza fattori di rischio. Valutare anche livelli di bilirubinemia e ALP. Reintrodurre i farmaci dopo normalizzazione delle transaminasi nei pazienti con epatopatia/fattori di rischio per epatite; negli altri soggetti reintrodurre i farmaci dopo riduzione delle transaminasi al di sotto di due volte i valori normali e significativo miglioramento della sintomatologia, se presente. Se l'epatite è stata grave (transaminasi superiori a 10-20 volte i valori normali) non reintrodurre PRZ ed eventualmente anche RIF (valutare prolungamento durata della terapia).
Es.: INH + ETB + fluorochinolonico ± SM per 2 mesi, poi INH + ETB per 10 mesi.
Se malattia tubercolare grave mantenere ETB + SM + fluorochinolonico durante l'epatite.
- Schema di reintroduzione dei farmaci (aumento dosaggi come da schema sottostante):
 - Danno epatocellulare: ETB → PRZ → RIF → INH; aggiungere un farmaco ogni 5-7 giorni (se non aumento AST).
 - Danno colestatico: ETB → PRZ → INH → RIF; aggiungere un farmaco ogni 5-7 giorni (se non aumento AST o bilirubinemia).

9.5. Reazione allergica grave in corso di terapia antitubercolare

Sospendere tutti i farmaci.

Reintroduzione con il seguente modo (1 → 5): iniziare con INH e se non reazioni, dopo 2-3 giorni di dosaggio pieno aggiungere RIF, poi se non reazioni aggiungere PRZ; se la reazione non si ripresenta presumere l'ETB, se precedentemente somministrato, responsabile della reazione e continuare il trattamento senza ETB, sostituendolo. Il dosaggio pieno del farmaco può essere raggiunto anche in cinque giorni, invece di sette.

Farmaco	1° giorno	3° giorno	5° giorno	7° giorno
1. Isoniazide	50 mg	100 mg	200 mg	Dose intera
2. Rifampicina	75 mg	150 mg	300 mg	Dose intera
3. Pirazinamide	250 mg	500 mg	1000 mg	Dose intera
4. Etambutolo	100 mg	400 mg	800 mg	Dose intera
5. Streptomicina	125 mg	250 mg	500 mg	Dose intera

Nei pazienti HIV+ aggiungere SM o un fluorochinolonico se è necessario escludere INH o RIF.

9.6. Trattamento della TB in gravidanza

INH + RIF + ETB per 2 mesi, poi INH + RIF per 7 mesi; la terapia può essere somministrata durante l'allattamento.

Aggiungere vitamina B₆ (Benadon 1 cp da 300 mg tre volte la settimana), da somministrare al neonato anche se non in trattamento con INH. Somministrare PRZ in gravidanza solo se non alternative (TB MDR).

Sebbene Ciprofloxacina e Ofloxacina siano stati utilizzati in casi di TB MDR in gravidanza, il loro uso non può essere raccomandato (vedi tab. 9); i fluorochinoloni non devono comunque essere utilizzati durante l'allattamento.

Nei casi di pazienti bacillifere affette da TB multiresistente l'allattamento materno dovrebbe essere sostituito, se possibile, da quello artificiale.



9.7. Trattamento della TB nei bambini

Nei bambini, contatti stretti di TB attiva, il rischio di infezione e di progressione da infezione, una volta acquisita, a malattia tubercolare attiva è molto più elevato rispetto agli adulti.

L'ETB non è raccomandato nei bambini nei quali non si possa monitorizzare l'acuità visiva (< 5 anni), ma ne va considerato l'utilizzo nella TB causata da ceppi resistenti a INH e/o RIF e sensibili a ETB, e nelle forme cavitari. Insieme a RIF, INH e PRZ si può utilizzare, se necessario, la SM; si raccomanda la metodica DOT. Nei soggetti HIV+ (< 5 anni) è consigliato un regime terapeutico a base di INH, RIF e PRZ per due mesi, seguito da INH e RIF per sette mesi. Nella TB MDR non esistono controindicazioni assolute all'uso dei farmaci di seconda linea.

Per il dosaggio dei farmaci vedi tab. 8.

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

Nei paesi industrializzati l'incidenza di TB in soggetti sottoposti a trapianto di organo solido varia dal 1,2 al 6,4%. In considerazione dell'elevata percentuale di soggetti anergici, nei pazienti candidati/sottoposti al trapianto è consigliato, contemporaneamente all'intradermoreazione con PPD (da ripetere se negativa dopo 1-3 settimane), il test QuantiFERON®-TB Gold (vedi par. 4.1).

Le interazioni farmacologiche tra agenti immunosoppressori (ciclosporina e tacrolimus) e rifampicina controindicano l'uso di quest'ultima. I seguenti schemi nella TB farmacosensibile sono basati su opinioni di esperti e non su studi clinici controllati:

- INH, ETB, fluorochinolone e PRZ per 2 mesi, seguiti da INH, ETB e fluorochinolone per 10 mesi (16 mesi nei soggetti HIV+) - schema da utilizzare nelle forme extrapulmonari e disseminate
- INH, ETB, PRZ per 2 mesi, seguiti da INH e ETB per almeno 12 mesi (almeno 18 mesi nei soggetti HIV+).

In questi pazienti è stata rilevata un'elevata incidenza di effetti collaterali, in particolare tossicità epatica (maggiormente negli schemi con 4 farmaci)



10. FARMACI ANTITUBERCOLARI

Il raggiungimento di un picco sierico alto, unico nelle 24 ore, degli antimicobatterici di prima scelta somministrati conferisce ai farmaci un maggiore effetto terapeutico (somministrazione unica quotidiana a stomaco vuoto).

Gli effetti collaterali dei farmaci antitubercolari non sono riportati in modo completo; i farmaci antitubercolari possono presentare interazioni indesiderate, oltre a quelle tra rifamicine e farmaci antiretrovirali (Tab. 3), con altri farmaci assunti contemporaneamente.

I farmaci antitubercolari in base alla loro potenza antimicobatterica, evidenza di efficacia, impiego nella pratica clinica e classificazione farmacologica possono suddividersi in 5 gruppi da impiegarsi, in base all'antibiogramma, in successione:

- 1) Farmaci antitubercolari di prima linea: rifampicina, isoniazide, etambutolo, pirazinamide, streptomina.
- 2) Farmaci antitubercolari iniettabili: amikacina, kanamicina, capreomicina.
- 3) Fluorochinoloni.
- 4) Farmaci antitubercolari di seconda linea: etionamide/protionamide, PAS e cicloserina.
- 5) Altri farmaci antitubercolari minori: clofazimina, amoxicillina/acido clavulanico, claritromicina, linezolid e imipenem/cilastatina.

10.1. FARMACI ANTITUBERCOLARI DI PRIMA SCELTA

• Rifampicina

10 mg/Kg/die (dose massima 600 mg - vedi tab. 8) in unica dose giornaliera a stomaco vuoto.

Può causare rash ed epatiti (soprattutto nei soggetti > 60 anni; vedi Par. 3.3), trombocitopenia, anemia emolitica, febbre; particolare attenzione negli epatopatici poiché l'emivita è raddoppiata (incidenza di epatite se somministrata in associazione a INH=2,7%). Se disturbi gastrici gravi somministrare con un piccolo pasto e prima di addormentarsi oppure dimezzare la dose per una settimana. Gli antiacidi (Magnesio idrossido/Algeldrato, Sucralfato) interferiscono con l'assorbimento della RIF. Somministrare lontano dal PAS (8-12 ore). Numerose interazioni con altri farmaci: p.e. riduce i livelli sierici di metadone e l'azione dei contraccettivi orali. Può scolorire le lenti a contatto.

• Isoniazide

5 mg/Kg/die (dose massima 300 mg - vedi tab. 8) in unica dose giornaliera a stomaco vuoto.

Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algeldrato, Sucralfato). 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.

Controllare insorgenza di epatite, neuropatia periferica (in particolare nei soggetti HIV+ che assumono d4T, ddI e 3TC), artralgie, rash, disturbi SNC (depressione, convulsioni, psicosi, ecc.) e LES. Può provocare aplasia midollare ed anemia emolitica. L'epatite è più frequente nei primi 2 mesi di trattamento, nelle persone di età superiore a 35 anni e in coloro che assumono elevate quantità di alcolici; valutare le possibili controindicazioni (vedi Par. 3.3).

Alcuni esperti consigliano l'uso di INH ad alti dosaggi (p.e. 1200 mg tre volte alla settimana) nei casi di TB multiresistente e ceppo con basso livello di resistenza all'INH (resistente a 0.2 µg/ml; sensibile a 1.0 µg/ml).

In caso di insorgenza di neuropatia periferica:

1. aumentare il dosaggio di vitamina B₆ a 300 mg/die ed eseguire elettromiografia.
2. considerare la sospensione del farmaco responsabile (oltre a isoniazide, etionamide/protionamide, cicloserina, aminoglicosidi o fluorochinoloni) e valutare patologie concomitanti (p.e. HIV, diabete mellito, ecc.)
3. se dolore intenso, iniziare terapia con Amitriptilina 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).

Se il dolore persiste:

- consultare il neurologo; ridurre, se non già sospesi, il dosaggio di etionamide/protionamide e/o cicloserina e/o aminoglicosidi da 1000 mg a 750 mg/die (non praticare ulteriori riduzioni) e/o fluorochinoloni; ripristinare il dosaggio precedente appena possibile.
- iniziare terapia con 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).
- 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. 8. Unica dose giornaliera preferibilmente lontano dai pasti. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato). Controllare acuità visiva e visione dei colori verde e rosso (separatamente per ogni occhio); la neurite ottica è in genere reversibile. Può causare rash, trombocitopenia, cefalea.

L'eliminazione renale dell'ETB 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., ddi, d4T, PRZ e diuretici tiazidici.

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

- **Pirazinamide**

Per il dosaggio vedi tab. 8. Una o due dosi giornaliere indifferentemente dai pasti.

Può causare rash ed epatiti (con maggiore frequenza vs altri farmaci di prima scelta e soprattutto nei soggetti > 60 anni; vedi Par. 3.3), disturbi gastrici ed artralgie; particolare attenzione negli epatopatici (specialmente in associazione con INH e RIF). Se comparsa di grave epatite da farmaci è consigliato non reintrodurre PRZ (vedi Par. 9.4).

L'acido pirazinico, metabolita della PRZ, inibisce parzialmente la secrezione tubulare di acido urico e determina iperuricemia (ddi, d4T, ETB, 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 PRZ, l'allopurinolo non riduce l'iperuricemia; se uricosuria < 800 mg/die e il farmaco è essenziale, alcuni esperti consigliano l'uso del Probenecid 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. 8).

- **Rifabutina**

5 mg/Kg/die (dose massima 300 mg) in unica dose giornaliera preferibilmente lontano dai pasti. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato).

Assumerla ai pasti se intolleranza gastrica. Il 15-30% dei ceppi resistenti a RIF è sensibile a RFB. Può causare artralgie, trombocitopenia, uveiti, neutropenia, epatiti. Può scolorire le lenti a contatto. Rifabutina è opzionale vs Rifampicina, anche per il costo (10 volte superiore).

- **Aminoglicosidi**

Streptomina 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 di SM (o di altri aminoglicosidi) anche dopo i primi due mesi di terapia (come nella TB-MDR), la SM può essere somministrata con modalità bi-trisettimanale; è comunque indicato nei casi in cui gli aminoglicosidi siano utilizzati oltre i due mesi, somministrare la dose giornaliera standard im per 6 giorni alla settimana (controllo periodico funzionalità renale ed elettroliti).

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

Uno studio prospettico randomizzato condotto su 87 pazienti con tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare ha confrontato la somministrazione giornaliera ev (15 mg/kg/die per 5 giorni alla settimana) con quella trisettimanale ev (25 mg/kg/die per 3 giorni alla settimana) di aminoglicosidi (SM, AMK e KM) e non ha mostrato differenze significative nella frequenza degli effetti collaterali tra le due le modalità di somministrazione; la mediana di insorgenza della ototossicità dall'inizio della terapia (nella somministrazione giornaliera) con aminoglicosidi era di 9 settimane (range 3-139), di 3 settimane (range 1-6) per la comparsa dei disturbi della funzione vestibolare, mentre la mediana era di 11 settimane (range 1-26) per la comparsa della nefrotossicità. Nello stesso studio gli autori, considerando che l'ototossicità (definita come diminuzione dell'udito di almeno 20 decibel) era più frequente nei soggetti anziani ma non era associata con la dose giornaliera, né con la frequenza di somministrazione né con la concentrazione di picco dell'aminoglicoside, raccomandavano di usare sempre la dose piena dell'aminoglicoside per la minore durata possibile anche nei soggetti di età > 60 anni (a differenza di quanto raccomandato da CDC/ATS; vedi tab. 8). Inoltre, la SM è risultata essere meno ototossica vs AMK, ma più nefrotossica vs AMK.

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



Aminoglicosidi/Polipeptidi di seconda linea da utilizzare solo se resistenza a streptomina (antitubercolare di prima scelta):

Amikacina 15-20 mg/Kg/die in monosomministrazione ev della durata di un'ora; dose massima 1 g (età > 60 anni dose massima 750 mg); meglio tollerata ma costo più elevato rispetto a SM; utilizzare se resistenza a SM. Può provocare senso di instabilità, barcollamento (come gli altri aminoglicosidi).

Kanamicina 15-20 mg/Kg/die in monosomministrazione; dose massima 1 g (età > 60 anni dose massima 750 mg). Non disponibile in Italia, eventuale richiesta alla Farmacia. Resistenza crociata pressoché completa tra AMK e KM; la resistenza a KM e AMK determina resistenza a SM.

Capreomicina 15-20 mg/Kg/die in monosomministrazione; dose massima 1 g (età > 60 anni dose massima 750 mg). Utilizzare solo nei ceppi MDR e con associata resistenza a SM, AMK e KM. Capreomicina appartiene alla classe dei polipeptidi con struttura chimica diversa dagli aminoglicosidi, meccanismo di azione simile e assenza di resistenza crociata con aminoglicosidi. Non disponibile in Italia, eventuale richiesta alla Farmacia.

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

Prescrizione farmaci antitubercolari di prima linea

Nella prescrizione dei farmaci antitubercolari durante la fase di continuazione del trattamento, di norma in regime ambulatoriale o di day hospital, si segnala che per alcuni farmaci di prima scelta, 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 scelta 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.

10.2. FARMACI ANTITUBERCOLARI DI SECONDA SCELTA

• Fluorochinoloni

I fluorochinoloni hanno un'efficacia antimicobatterica superiore a Tionamidi, PAS e Cicloserina.

In ordine di attività antimicobatterica:

1. Moxifloxacina cp 400 mg; dosaggio 400 mg/die in monosomministrazione.
2. Levofloxacina cp 250-500 mg, f 500 mg; dosaggio 500-750 mg/die fino a 1000 mg in monosomministrazione.
3. Ofloxacina cp 200-300 mg; dosaggio 600-800 mg/die (7.5-15 mg/kg) in due somministrazioni.
4. Ciprofloxacina cp 250-500-750 mg; dosaggio 1000-1500 mg/die in due somministrazioni.

Resistenza crociata completa tra i 4 farmaci → utilizzare sempre il fluorochinolone più attivo.

Possono causare disturbi gastrointestinali (eventuale riduzione dose nella fase di mantenimento) o del SNC (p.e. cefalea, convulsioni, neuropatie, psicosi, depressione, ecc.), tendinopatie, artralgie, allungamento del QT, **ipoglicemia nei soggetti anziani (levofloxacina), ipo-iperipoglicemia nei soggetti anziani (gatifloxacina)**. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algeldrato, Sucralfato); somministrare ddi "gastroresistente" (Videx EC[®]) sei ore prima o due ore dopo i fluorochinoloni. Non assumere in gravidanza (se non TB MDR; vedi Par. 9.6). Assumere indifferentemente dai pasti.

Nella pratica e negli studi clinici Ofloxacina, Ciprofloxacina ed in minor misura Levofloxacina sono stati i fluorochinoloni più utilizzati vs Moxifloxacina nel trattamento della TB; va segnalato che studi clinici non hanno mostrato una differenza significativa in termini di efficacia tra i suddetti fluorochinoloni. Due nuovi chinoloni (non disponibili in Italia), Gatifloxacina e in minor misura Sparfloxacina hanno una MIC verso *M. tuberculosis* quasi sovrapponibile alla Moxifloxacina, ma ancora minore uso nella pratica clinica.

La Levofloxacina, se non tollerata ad elevato dosaggio, può essere ridotta a 500 mg (attività comparabile a elevati dosaggi di ofloxacina). In uno studio di farmacodinamica *in vitro* la Moxifloxacina ai dosaggi di 600-800 mg/die si è dimostrata più efficace rispetto al dosaggio di 400 mg/die nell'attività battericida e nel ridurre il rischio di farmacoresistenza a *M. tuberculosis* (soppressione dei ceppi mutanti spontaneamente resistenti); questi dati di efficacia degli aumentati dosaggi di Moxifloxacina devono essere confermati, insieme alla loro tollerabilità, in studi clinici prima di poter essere utilizzati nella pratica.

Costo (prontuario farmaceutico SSN) per 30 gg di terapia: Moxifloxacina dosaggio 400 mg/die € 144; Levofloxacina 500 mg/die € 141; Ofloxacina 600 mg/die € 159; Ciprofloxacina 1000 mg/die € 144.



- **Tionamidi**

Etionamide e Protionamide hanno un'attività antimicobatterica identica ed una farmacocinetica simile con effetti collaterali sovrapponibili.

Batteriostatici (più attivi vs PAS). Uso nei ceppi MDR. Dose Etionamide/Protionamide 15-20 mg/kg/die (dose massima 1 gr). Galenici (F.N.) cp 250 mg disponibili presso la Farmacia dell'INMI.

Etionamide=Trecator® cp 250 mg, Protionamide=Ektebin® cp 250 mg: non disponibili in Italia.

In 2 dosi giornaliere da assumere ai pasti per minimizzare i disturbi gastrici (frequenti se la dose singola è di 500 mg e la dose giornaliera è di 1 gr). Iniziare con la dose di 250 mg 2 volte al dì per 4 giorni, poi aumentare di 250 mg/die ogni 4 giorni fino alla dose giornaliera massima. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato); se necessari per gastrite, assumere due ore prima o tre ore dopo Tionamidi. 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'INH con una maggiore frequenza di epatite; possono causare nausea e vomito, gastrite. Controllo mensile glicemia, 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.

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

Batteriostatico (150mg/Kg/die in due/tre somministrazioni). Paser® granuli 4gr bustine; nell'adulto peso > 70 Kg una bustina x 3/die (12 gr/die). Utilizzare nei ceppi MDR (non disponibile in Italia; eventuale richiesta alla Farmacia). Somministrare preferibilmente lontano dai pasti con succo di mela, pompelmo, arancio o yogurt. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato); se necessari per gastrite, assumere due ore prima o tre ore dopo PAS. Conservare in frigorifero.

Può causare disturbi gastrointestinali (nausea e vomito, gastrite), rash, epatite (insorgenza più frequente nella 3^a-5^a settimana con riscontro di leucocitosi ed eosinofilia), monitorare cardiopatici per carico sodio e funzionalità tiroidea per insorgenza ipotiroidismo (TSH a tempo 0 e successivo controllo mensile). Può provocare anemia emolitica se deficit G6PDH. Riduce l'assorbimento di vitamina B₁₂; interazione con digossina (possibile riduzione).

- **Cicloserina**

Batteriostatico. 15-20 mg/kg/die, fino a 500 mg x 2 (dose massima 1000 mg). Iniziare con metà dose ed aumentare progressivamente fino alla dose giornaliera massima. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato). Somministrare preferibilmente lontano dai pasti.

Galenico (F.N.) cps 250 mg disponibile presso la Farmacia dell'INMI (=Seromycin® cps; non disponibile in Italia). Associare Vitamina B₆ in tutti i pazienti (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die). E' consigliato il monitoraggio dei livelli sierici (concentrazione di picco 20-35 µg/l) prima di aumentare dosaggio da 500 a 1000 mg. Turbe a carico del SNC (depressione, convulsioni, psicosi, 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.

Neuropatia periferica (vedi Isoniazide); accumulo pericoloso in caso di insufficienza renale. **Aumento della frequenza di effetti collaterali nei soggetti con abuso alcolico. E' sconsigliato l'uso di cicloserina nei pz con epilessia non controllata dal trattamento; stretto monitoraggio nei pazienti con patologie psichiatriche e che assumono Efavirenz.** L'associazione con etionamide provoca un aumentato rischio di neurotossicità.

Terizidone cps 250 mg: derivato sintetico della cicloserina; dosaggio uguale ma con minori effetti collaterali sul SNC (non disponibile in Italia, eventuale richiesta alla Farmacia).

Dopo aver inserito nello schema terapeutico, sulla base dell'antibiogramma, i fluorochinoloni, si consiglia l'uso di etionamide/protionamide. In caso di necessità di un ulteriore farmaco (aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci verso i quali il ceppo è sensibile) si consiglia la cicloserina insieme a etionamide/protionamide o PAS (costo più elevato), in quanto questi ultimi due farmaci insieme presentano un'elevata incidenza di disturbi gastrointestinali (nausea e vomito, gastrite); considerare che l'associazione etionamide/cicloserina provoca un aumentato rischio di neurotossicità



10.3. ALTRI FARMACI ANTITUBERCOLARI MINORI (utilizzo esclusivo nei ceppi MDR/XDR documentati)

Questi farmaci, dotati di minore efficacia contro *M. tuberculosis* rispetto ai due precedenti gruppi e dei quali l'OMS non raccomanda l'uso routinario nella TB MDR/XDR, vanno utilizzati - se non controindicazioni - nella TB in cui il numero di resistenze anche ai farmaci di seconda linea, come nelle forme XDR, è così elevato da non poter raggiungere nello schema terapeutico un numero adeguato, almeno quattro, di farmaci efficaci ossia sensibili all'antibiogramma (vedi Par. 5.5).

Gli studi condotti con questi farmaci (Clofazimina, Claritromicina, Amoxicillina/acido clavulanico, Linezolid e Imipenem/cilastatina) hanno dato a volte risultati contrastanti.

- **Clofazimina**

Galenico (F.N.) cps 100 mg disponibile presso la Farmacia dell'INMI; dosaggio 100-200 mg/die.

Può causare disturbi gastrointestinali (dolori addominali anche tipo addome acuto), ittioidi, colorazione rossiccia della cute.

- **Claritromicina**

cp 500 mg; 1 cp x 2/die.

Valutare le interazioni farmacologiche tra claritromicina e NRTI/PI.

- **Amoxicillina/acido clavulanico**

cp 1 gr; 1 cp x 3/die.

- **Linezolid**

cp 600 mg; 1 cp x 2/die.

In uno studio condotto su 8 pazienti HIV- affetti da TB MDR Linezolid si è rivelato efficace nella negativizzazione delle colture anche al dosaggio di 600 mg al giorno (range utilizzo 3-18 mesi); non è stata osservata una riduzione degli effetti collaterali a lungo termine (neurite ottica, neuropatia periferica, anemia) rispetto al dosaggio standard.

- **Imipenem/cilastatina**

f 500 mg; 1 f x 4 ev/die.

10.4. Consenso informato

Va segnalato che l'impiego di alcuni principi attivi nel trattamento dell'infezione tubercolare latente e della tubercolosi attiva non è stato ancora autorizzato dal Ministero della Salute (non c'è l'indicazione specifica nel foglietto illustrativo); è quindi raccomandato che prima del loro utilizzo il paziente sottoscriva la relativa dichiarazione di consenso informato in uso nell'INMI.

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

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

Va sottoscritta la relativa dichiarazione di consenso informato anche nei casi di utilizzo di farmaci la cui commercializzazione è autorizzata in altri stati ma non in Italia: p.e. Paser® (PAS), Treator® (Etionamide), Ektebin® (Protionamide), Seromycin® (Cicloserina).

Si rammenta inoltre che non è registrata la modalità somministrazione per via inalatoria degli aminoglicosidi nel trattamento della TB polmonare e dello Iodopovidone (Betadine soluzione®) nella trattamento locale della TB pleurica.



Tabella 8 - Dosaggio dei farmaci antitubercolari negli adulti e nei bambini^a

Farmaco		Dosaggio giornaliero		Dosaggio bisettimanale ^b		Dosaggio trisettimanale	
		mg/Kg	massimo mg	mg/Kg	massimo mg	mg/Kg	massimo mg
Isoniazide	adulti	5	300	15	900	15	900
	bambini	5-15	300	20-30	900	Dati insufficienti ^c	
Rifampicina^d	adulti	10	600	10	600	10	600
	bambini	10-20	600	10-20	600	Dati insufficienti ^c	
Rifabutina^d	adulti	5	300	5	300	5	300
	Bambini ^e	10-20	300	10-20	300	Dati insufficienti	
Pirazinamide	adulti 40-55 Kg		1000		2000		1500
	adulti 56-75 Kg		1500		3000		2500
	adulti 76-90 Kg		2000		4000		3000
	bambini	15-30	2000	50	3500	Dati insufficienti ^c	
Etambutolo	adulti 40-55 Kg		800		2000		1200
	adulti 56-75 Kg		1200		2800		2000
	adulti 76-90 Kg		1600		4000		2400
	Bambini ^f	15	1000	45	2500	Dati insufficienti ^c	
Streptomicina	Adulti ^g	15	1000	25-30	1500	25-30	1500
	bambini	20-40	1000	20	1500	Dati insufficienti ^c	

^a ≤ 14 anni; i dosaggi per i bambini con peso superiore ai 40 Kg vanno considerati come per gli adulti. I dosaggi degli schemi di somministrazione bisettimanale (vedi ^b) nei bambini sono derivati in parte da studi clinici condotti prevalentemente su una popolazione adulta. NICE raccomanda nei bambini i seguenti dosaggi giornalieri (mg/Kg): isoniazide 5-10; rifampicina 10; pirazinamide 35; etambutolo 15.

^b Gli schemi di somministrazione bisettimanali non sono raccomandati da OMS e NICE (vedi par. 5.2)

^c OMS raccomanda nei bambini i seguenti dosaggi nella somministrazione trisettimanale: isoniazide 10mg/Kg; rifampicina 10mg/Kg; pirazinamide 35mg/Kg; etambutolo 30mg/Kg (20mg/Kg/die); streptomicina 15mg/Kg.

^d Nei soggetti HIV+ è raccomandato lo schema di somministrazione giornaliera delle rifamicine (RIF/RFB) per l'intero ciclo terapeutico o la somministrazione giornaliera nella fase iniziale seguita dalla somministrazione trisettimanale nella fase di continuazione; nei suddetti pazienti non è raccomandata la somministrazione bisettimanale delle rifamicine.

^e il dosaggio appropriato nei bambini non è stato definito

^f vedi par. 9.7.

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



Tabella 9 - Uso dei farmaci antitubercolari in gravidanza^a e nelle infezioni del SNC

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

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



Bibliografia principale

- Hopwell P, Cynamon M, Starke J, et al. General guidelines for the evaluation of new antimycobacterial drugs for the treatment of systemic mycobacterial infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (Suppl 1): S282-S295.
- Falk A, O'Connor JB, Pratt PC, et al. Classification of pulmonary tuberculosis. In *Diagnostic standard and classification of tuberculosis*, 12th ed. National Tuberculosis and Respiratory Disease Association, New York. 1969: 68.
- American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1374-1394.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health care facilities, 1994. *MMWR* 1994; 43 (RR-13): 1-132.
- Colditz G A, Brewer T F, Berkey C S et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
- Colditz G A, Berkey C S, Mosteller F, Brewer T F, Wilson M E, Burdick E, Fineberg H V. The efficacy of bacillus calmette-guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
- Harries AD, Maher D. *TB/HIV: A Clinical Manual*. Geneva, Switzerland: WHO, 1996. Publication WHO/TB/96.200.
- Crofton J, Chaulet P, Maher D. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: WHO, 1997. Publication WHO/TB/96.210 (Rev.1).
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Second edition 1997. Geneva, Switzerland: WHO, 1997. Publication WHO/TB/97.220.
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1994-1997. Geneva, Switzerland: WHO, 1997. Publication WHO/TB/97.229.
- Sahai J, Gallicano K, Swick L, Tailor S, Garber G, Seguin I, Oliveras L, Walkor S, Bachlin A, Cameron DW. Reduced plasma concentrations of antituberculous drugs in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1997; 127: 289-293.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *MMWR* 1997; 46 (RR-15): 1-10.
- Ministero della Sanità – D.M. 29/7/98. Modificazione alla scheda di notifica di caso di tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare. *Gazzetta Ufficiale* n. 200 del 28 agosto 1998.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-548.
- Sterne J A, Rodrigues L C, Guedes I N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 200-207.
- Chaulk C P, Kazandjian V A. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. *JAMA* 1998; 279: 943-948.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47 (RR 20).
- Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-161.
- Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 885-893.
- Ministero della Sanità. Documento di linee guida per il controllo della malattia tubercolare. *Gazzetta Ufficiale* n. 40 del 18 febbraio 1999 (S.O. n. 35).
- New York City Department of Health (NYCDOH). Clinical Policies and Protocols, Bureau of Tuberculosis Control, NYCDOH. 3d ed. New York: NYCDOH, 1999.
- Chaisson RE. Update on Treatment and Prevention Guidelines for HIV-Related Tuberculosis. The Hopkins HIV Report - May 1999. Disponibile in Rete al sito <http://hopkins-aids.edu/>
- Tattevin P, et al.: The validity of medical history, classic symptoms, and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest* 1999; 115: 1248-1253.
- U.S. Public Health Service and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with Human Immunodeficiency Virus. *MMWR* 1999; 48 (RR 10): 1-59.
- Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of Human Immunodeficiency Virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 419-430.
- Palmieri F, Pellicelli AM, Girardi E, et al. Negative predictors of survival in HIV-infected patients with culture-confirmed pulmonary tuberculosis. *Infection* 1999; 27: 331-334.



- Schluger NW. Issues in the treatment of active tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 130-135.
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al.: Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aids* 1999; 13: 501-507.
- Angarano G, Carbonara S, Di Pisa G, et al. *La tubercolosi farmacoresistente*. Milano: Edizioni Systems comunicazioni, 1999.
- Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology* 1999; 210: 307-322.
- Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-373.
- Veldkamp AI, Hoetelmans RM, Beijnen JH, et al. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1586.
- Pozniak AL, Miller R, Ormerod P. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS* 1999; 13: 435-445.
- Centers for Diseases Control and Prevention/American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
- Centers for Diseases Control and Prevention/American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221-S247.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *MMWR* 2000; 49: 185-189.
- Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- Galliciano K, Khaliq Y, Seguin I, et al. A Pharmacokinetic (PK) Study of Intermittent Rifabutin (RB) Dosing with a Combination of Ritonavir (RT) and Saquinavir (SQ) in HIV Patients. Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, February, 2000 (Abstr 91).
- Hamzeh F, Benson C, Gerber J, et al. Steady-State Pharmacokinetic Interaction of Modified-Dose Indinavir and Rifabutin. Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, February, 2000 (Abstr 90).
- Department of Health and Human Services, Centers for Diseases Control and Prevention, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. *Core Curriculum on Tuberculosis: what the clinician should know*. Fourth Edition, 2000, Atlanta, GA.
- Wilkinson D. Drugs for preventing tuberculosis in HIV infected persons (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE, et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis. Results of a multicenter prospective trial. *JAMA* 2000; 283: 639-645.
- Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected patients. An international randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 1445-1450.
- Mayosi BM, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 2000; 355: 1345-1350.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49 (RR-6): 1-51.
- Volmink J, Garner P. Interventions for promoting adherence to tuberculosis management (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Missed opportunities for prevention of tuberculosis among persons with HIV infection - selected locations, United States, 1996-1997. *MMWR* 2000; 49: 685-687.
- Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Update: Nucleic Amplification Tests for Tuberculosis. *MMWR* 2000; 49: 593-594.
- Gelband H. Regimens of less than six months for treating tuberculosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- Mwandumba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for tuberculosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, et al. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000; 84: 183-188.



- Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, et al. Use of rifabutin with protease inhibitors for Human Immunodeficiency Virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 779-783.
- Munsiff SS, Fujiwara PI. Treatment of tuberculosis in patients taking antiretrovirals. *AIDS Read* 2000; 10: 102-108.
- World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world Report No.2 Prevalence and Trends: the WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 2000. Geneva, Switzerland: WHO, 2000. Publication WHO/CDS/TB/2000.278.
- Horsburgh CR, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 633-639.
- Van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Classification of drug resistant tuberculosis in an epidemic area. *Lancet* 2000; 356: 22-25.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. *Thorax* 2000; 55: 887-901.
- Sacks LV, Pendle S, Orlovic D, et al. Adjunctive salvage therapy with inhaled aminoglycosides for patients with persistent smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 44-49.
- Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related Tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 7-12.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection- New York and Georgia, 2000. *MMWR* 2001; 50: 289-291.
- Moreno S, Podzamczar D, Blázquez R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS* 2001; 15: 1185-1187.
- World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, and Royal Netherlands Tuberculosis. Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 213-215.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC Recommendations - United States, 2001. *MMWR* 2001; 50: 733-735.
- Lopez-Cortes LF, Ruiz R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between rifampin and efavirenz in patients with tuberculosis and HIV infection. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL. 2001: abstract 32.
- El-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JP, Cohn DL. A Review of Efficacy Studies of 6- month Short-Course Therapy for Tuberculosis among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Differences in Study Outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 623-32.
- Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic Interaction Between Nevirapine and Rifampicin in HIV-Infected Patients With Tuberculosis. *JAIDS* 2001; 28: 450-453.
- Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001; 120: 193-197.
- Driver CR, Munsiff SS, Li J, et al. Relapse in persons treated for drug-susceptible tuberculosis in a population with high coinfection with human immunodeficiency virus in New York City. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1762-1769.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents: recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR* 2002; 51: 1-56.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Notice to Readers: Acquired Rifampicin Resistance in Persons with Advanced HIV Disease Being Treated for Active Tuberculosis with Intermittent Rifampicin-Based Regimens. *MMWR* 2002; 51: 214-215.
- Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, et al. Who Gets HIV-associated Tuberculosis in the Era of HAART? 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Seattle, WA. 2002: abstract 623W.
- Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis of HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 75-83.
- Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test among HIV-infected persons who have a favorable immunological response to HAART. *AIDS* 2002; 16: 1976-1979.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among HIV-Infected Persons - 2002 Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2002; 51 (No. RR-8): 1-33.
- Palmieri F, Girardi E, Petrosillo N, et al. Linee-guida per la gestione clinica della infezione/malattia tubercolare HIV-associata. *Giorn It Mal Inf* 2002; 8: 7-22.
- Decreto del Presidente della Repubblica 7 novembre 2001, n. 465. Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali e' obbligatoria la vaccinazione antitubercolare, a norma dell'articolo 93, comma 2, della legge 23 dicembre 2000, n. 388. *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 9-1-2002.
- Palmieri F, Girardi E, Petrosillo N, et al. Implementation of guidelines for the management of tuberculosis in HIV-infected persons. XIV International AIDS Conference. Barcelona, July, 2002 (Abstr ThPeF8219).



- Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions. An update. *Arch Intern Med* 2002; 162: 985-992.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Public health dispatch: Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection. *MMWR* 2002; 51: 998-999.
- Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 97-99.
- Park SK, Lee CM, Heu JP, Song SD. A retrospective study for the outcome of pulmonary resection in 49 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 143-149.
- Lewis DK, Peters RPH, Schijffelen MJ, et al. Clinical indicators of mycobacteraemia in adults admitted to hospital in Blantyre, Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 1067-1074.
- Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing*. WHO Report 2003. Geneva, Switzerland: WHO, 2003. Publication WHO/CDS/TB/2003.316.
- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: *Treatment of Tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662.
 - Oliva J, Moreno S, Sanz J, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis *AIDS* 2003; 17: 637-638.
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-155.
- Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculous drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472-1477.
- Ministero della Salute. *Clinical Evidence* edizione italiana n.2. 2003: 72-73.
- Drobniowski FA, Caws M, Gibson A, Young D. Modern laboratory diagnosis of tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3 : 141-147.
- Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348: 119-128.
- Shin S, Guerra D, Rich M, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 996-1003.
- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362: 887-889.
- Shin SS, Hyson AM, Castaneda C, et al. Peripheral neuropathy associated with treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 347-353.
- Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 101-112.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection – United States, 2003. *MMWR* 2003; 52: 735-739.
- Vincenti D, Carrara S, De Mori P, et al. Identification of early secretory antigen target-6 epitopes for the immunodiagnosis of active tuberculosis. *Mol Med* 2003; 9: 105-111.
- Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3 : 432-442.
- Jindani A, Doré CJ, Mitchison DA. The bactericidal and sterilising activities of antituberculosis drugs during the first 14 days. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1348-1354.
- Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003; 3 : 624-632.
- Ministero della Salute - Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e le altre malattie infettive emergenti e riemergenti. Aggiornamento sulle conoscenze in tema di terapia antiretrovirale. 18 dicembre 2003 (vedi <http://www.ministerosalute.it/aids/normativa/sezDocumenti.jsp?label=agg> Visitato il 13/05/04)
- Pedral-Samapio D, Alves C, Netto E, et al. Efficacy of Efavirenz 600mg Dose in the ARV Therapy Regimen for HIV Patients Receiving Rifampicin in the Treatment of Tuberculosis. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA. 2004: abstract 784.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2004; 53: 37.
- U.S. Department of Health and Human Services Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. March 23, 2004 (vedi <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/> Visitato il 12/5/04).



- Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Factors Associated with Inflammatory Reconstitution Immune Syndrome Associated with Tuberculosis in HIV-1-infected Patients. XI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA. 2004: abstract 757.
- Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, et al. Pharmacokinetic interactions between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004; 38: 426-429.
- Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. Clin Infect Dis 2004; 38 : 280-283.
- Mukerjee JS, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet 2004; 363: 474-481.
- Pillay T, Khan M, Moodley J, Adhikari M, Coovadia H. Perinatal tuberculosis and HIV: considerations for resource-limited settings. Lancet Infect Dis 2004; 4: 155-165.
- Lawn SD, Macallan DC. Hypercalcemia: a manifestation of immune reconstitution complicating tuberculosis in an HIV-infected person. Clin Infect Dis 2004; 38 : 154-155.
- Colebunders R, Apers L, Shamputa IC. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet 2004; 363: 1240.
- Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of Mycobacterial diseases. Clin Infect Dis 2004; 38:1538-1544.
- Chan ED, Laurel V, Strand MJ. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 1103-1109.
- la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1553-1560.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Third edition Revision approved by STAG, June 2004. Geneva, Switzerland: WHO, 2004. Publication WHO/CDC/TB/2003.313.
- World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited setting: treatment guidelines for a public health approach (2003 Revision). Geneva, Switzerland: WHO, 2004. (vedi http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/arvrevision2003en.pdf Visitato il 15/6/05).
- Nettles RE, Mazo M, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. Clin Infect Dis 2004; 38: 731-736
- French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS 2004 ; 18: 1615-1627.
- Van Heeswijk R, Sabo J, Macgregor T, et al. The Pharmacokinetic (PK) Interaction Between Single-Dose Rifabutin (RFB) and Steady-State Tipranavir/Ritonavir 500/200 mg bid (TPV/r) in Healthy Volunteers. 44th Annual ICAAC, Washington, DC. 2004: abstract A456.
- Kwara A, Carter EJ, Rich JD, Flanigan TP. Development of opportunistic infections after diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients. AIDS Patient Care STDs 2004; 18: 341-347.
- Coker RJ. Review. Multidrug-resistant tuberculosis: public health challenges. Trop Med Int Health 2004; 9: 25-40.
- Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, Lipman MC. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004 ; 190: 1670-1676.
- Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Associated with Blocking Agents Against Tumor Necrosis Factor-Alpha - California, 2002-2003. MMWR 2004; 53: 683-686.
- Patel A, Patel K, Patel J, Shah N, Patel B, Rani S. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are coinfecting with tuberculosis and HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37: 1166-1169.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. MMWR 2004; 53 (RR-15): 14-19.
- Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Parsons LM, Salfinger M, Drusano GL. Selection of a moxifloxacin dose that suppresses drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, by use of an in vitro pharmacodynamic infection model and mathematical modeling. J Infect Dis 2004; 190: 1642-1651.
- Busi Rizzi E, Schininà V, Palmieri F, Girardi E, Bibbolino C. Cavitary pulmonary tuberculosis HIV-related. Eur J Radiol 2004; 52: 170-174.
- Fernández-Villar A, Sopena B, Fernández-Villar J, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 1499-1505.
- EuroTB (InVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2002, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France. December 2004.
- Elliott AM, Luzze H, Quigley MA, et al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis. J Infect Dis 2004; 190: 869-878.
- Friedland G, Karim SA, Karim QA, et al. Utility of tuberculosis directly observed therapy programs as sites for access to and provision of antiretroviral therapy in resource-limited countries. Clin Infect Dis 2004; 38: S421-428.



- Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351:1741-1751.
- Sterling TR. The WHO/IUATLD diagnostic algorithm for tuberculosis and empiric fluoroquinolone use: potential pitfalls. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1396-1400.
- World Health Organization. WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report/the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1999-2002. Geneva, Switzerland: WHO, 2004. Publication WHO/HTM/TB/2004.343
- Roche Pharmaceuticals. Important drug interaction warning: drug-induced hepatitis with marked transaminase elevations has been observed in healthy volunteers receiving Rifampin 600 once daily in combination with ritonavir 100 mg/saquinavir 1000 mg twice daily (ritonavir boosted saquinavir). Feb 3, 2005 (letter to Health Care Provider). (vedi <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Invirase>. Visitato il 4/3/05).
- U.S. Department of Health and Human Services Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. April 7, 2005 (vedi http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_040705.pdf Visitato il 15/6/05).
- Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005 May 23 (Epub ahead of print).
- von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)-a report of ten cases. *J Infect.* 2005 May 18; [Epub ahead of print]
- Thomas A, Gopi PG, Santha T, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 556-561.
- Centers for Disease Control and Prevention. National plan for reliable tuberculosis laboratory services using a systems approach: recommendations from CDC and the Association of Public Health Laboratories Task Force on Tuberculosis Laboratory Services. *MMWR* 2005; 54 (RR-6): 1-12.
- Enal J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 670-676
- Blumberg HM, Leonard Jr MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005; 293: 2776-2784.
- Vidal CG, Fernandez SR, Martinez G. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:756-759.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2005. Publication WHO/HTM/TB/2005.349.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005 DRAFT. *MMWR* 2005.
- Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 581-587.
- Moreno M, Oliva J, Navas E, et al. Optimal Timing of Administration of ART in AIDS Patients with Tuberculosis 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA. 2005: abstract 890.
- Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali - Società Italiana di Radiologia Medica. La diagnostica per immagini. Linee guida nazionali di riferimento 2004 (vedi http://www.assr.it/plg/diag_immagini/diag_per_immag.pdf Visitato il 4/5/05).
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions Royal College of Physicians. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE Guideline Draft June 2005 (vedi <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=263081> Visitato il 23/6/05).
- Weiner M, Benator D, Burman W, et al. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1481-1491.
- Ziganshina LE, Vigel AA, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004795.
- Coote N, Kay E. Surgical versus non-surgical management of pleural empyema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001956.
- Chambers HF, Turner J, Schecter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2816-2821.
- The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1772-1782.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR* 2005; 54 (No. RR-15): 49-55.
- Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS* 2005; 19: 1481-1486.



- Younossian AB, Rochat T, Ketterer JP, Wacker J, Janssens JP. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2005 ; 26: 462-464.
- Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 361-373.
- Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 83-91.
- Goletti D, Vincenti D, Carrara S, et al. Selected RD1 peptides for active tuberculosis diagnosis: comparison of a gamma interferon whole-blood enzyme-linked immunosorbent assay and an enzyme-linked immunospot assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1311-1316.
- Weiner M, Benator D, Peloquin CA, et al. Evaluation of the drug interaction between rifabutin and efavirenz in patients with HIV infection and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1343-1349.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs - Worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006; 55: 301-305.
- Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet*. 2006; 367: 1328-1334.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. Publication WHO/HTM/TB/2006.361.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians, March 2006 (vedi <http://www.nice.org.uk/CG033NICEguideline>. Visitato il 12/6/06).
- Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006. (vedi http://www.stoptb.org/resource_center/assets/documents/istc_report.pdf Visitato il 23/6/06).
- World Health Organization / Conseil Mondial de Soins. Patients' Charter for Tuberculosis Care - Patients' rights and responsibilities. 2006 (vedi http://www.stoptb.org/resource_center/assets/documents/istc_charter.pdf Visitato il 23/6/06).
- World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. Publication WHO/HTM/TB/2006.362.
- Khan A, Sterling TR, Reves R, Vernon A, Horsburgh CR, and the Tuberculosis Trials Consortium. Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 344-348.
- Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1592-1595.
- Park IN, Hong SB, Oh YM, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Sep;58(3):701-4. Epub 2006 Jul 19.
- Burman W, Benator D, Vernon A, et al. Acquired Rifampin Resistance with Twice-Weekly Treatment of HIV-related Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 350-356.
- Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367: 1328-1334.
- Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006 ; 194: 479-485.
- Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for Adult HIV Infection 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2006; 296: 827-843.
- Ministero della Salute - Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS. Aggiornamento sulle conoscenze in tema di terapia antiretrovirale 2^a edizione. Dicembre 2005 (vedi <http://www.ministerosalute.it/aids/resources/aids/documenti/terapia.pdf> Visitato il 7/06/06).
- Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art.No.: CD005435.
- Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003343.
- Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD000171.
- U.S. Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. May 4, 2006 (vedi http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_040506.pdf Visitato il 23/06/05).
- The Antiretroviral therapy (ART) Cohort Collaboration. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451-458.



- Chang KC, Leung CC, Yew WW, Chan SL, Tam CM. Dosing schedules of six-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Aug 14; [Epub ahead of print].
- Boyd MA, Burger DM, Phanuphak P, Cooper DA. Maintenance of successful ritonavir-boosted indinavir and efavirenz therapy in an HIV-infected patient with tuberculosis. *AIDS* 2006; 20: 1083-1085.
- World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited setting: towards universal access. Recommendations for a public health approach 2006 revision. (vedi <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO%20Adult%20ART%20Guidelines.pdf> Visitato il 09/08/06).
- Goletti D, Carrara S, Vincenti D, et al. Accuracy of an immune diagnostic assay based on RD1 selected epitopes for active tuberculosis in a clinical setting: a pilot study. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:544-550.
- EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2004, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France. February 2006. (vedi <http://www.eurotb.org>. Visitato il 9/08/06).



ALLEGATO 1

Paesi ad elevata endemia tubercolare

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

I paesi ad elevata endemia tubercolare (incidenza annuale di tubercolosi stimata maggiore di 50 casi/100.000 abitanti) sono quelli situati nelle seguenti aree geografiche (**dati OMS 2004**):

- **Africa**
Algeria, Angola, Benin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Camerun, Capo Verde, Ciad, Congo, Costa d'Avorio, Eritrea, Etiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Gibuti, Guinea, Guinea equatoriale, Guinea Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Marocco, Mauritiana, Mozambico, Namibia, Niger, Nigeria, Rep. Centrafricana, Rep. Democratica del Congo, Rep. Sudafricana, Ruanda, Sao Tomé e Principe, Senegal, Sierra Leone, Somalia, Sudan, Swaziland, Tanzania, Togo, Uganda, Zambia, Zimbabwe.
- **America Centrale e Latina**
Bolivia, Brasile, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Nicaragua, Paraguay, Perù, Rep. Dominicana, Suriname.
- **Asia**
Afghanistan, Armenia, Azerbaïjan, Bangladesh, Bhutan, Cambogia, Cina, Corea del Nord, Corea del Sud, Georgia, Hong Kong SAR, India, Indonesia, Iraq, Kazakistan, Kirghizistan, Laos, Malesia, Maurizio, Mongolia, Myanmar, Nepal, Pakistan, Qatar, Sri Lanka, Tailandia, Tagikistan, Timor, Turkmenistan, Uzbekistan, Vietnam, Yemen.
- **Europa**
Bielorussia, Bosnia/Herzegovina, Lettonia, Lituania, Macedonia, Moldavia, Repubblica Russa, Romania, Ucraina.
- **Oceania**
Filippine, Guam, Indonesia, Isole Marianne, Isole Salomone, Kiribati, Marshall, Micronesia, Nuova Caledonia, Palau, Papua Nuova Guinea, Vanuatu.

In Italia il tasso di notifica nel 2004 è stato di 7,3 casi per 100.000 abitanti.

Paesi ad elevata prevalenza di ceppi MDR/XDR

In generale si rileva un'elevata prevalenza di ceppi MDR nella Repubblica Russa, in alcuni stati dell'ex-URSS, in Cina, Ecuador, India ed Israele. **Il 62% dei casi stimati di TB MDR nel mondo nel 2004 derivano da tre paesi: Cina, Repubblica Russa e India.** Il progetto di sorveglianza delle resistenze ai farmaci antitubercolari condotto dall'OMS si basa sull'analisi di oltre un terzo dei casi notificati di TB in 90 paesi. La terza fase - periodo 1999/2002 - del progetto riporta i dati delle resistenze sul 20% del totale dei nuovi casi di TB polmonare con esame microscopico positivo raccolti in 62 paesi, 39 dei quali non inclusi nei precedenti report. Il progetto di sorveglianza dell'OMS ha registrato nei seguenti paesi (in alcuni casi l'indagine ha riguardato solo alcune aree del paese) un'elevata prevalenza di ceppi MDR (> 3% nei nuovi casi di TB):

- **Africa**
Costa d'Avorio, Mozambico, Rep. Sudafricana.
- **America Centrale e Latina**
Argentina, Ecuador, Perù, Rep. Dominicana.
- **Asia**
Corea del Sud, Cina (province Henan, Hubei, Guangdong, Liaoning, Shandong, Zhejiang), India, Iran, Israele, Kazakistan, Nepal, Oman, Turkmenistan (Dashoguz), Uzbekistan (Karakalpakstan).
- **Europa**
Estonia, Lettonia, Lituania, Repubblica Russa (regioni Ivanovo, Orel, Tomsk).

CDC/OMS riportano i dati di sorveglianza 2000-2004 dove su 17.690 isolati il 20% sono MDR mentre il 2% sono ceppi XDR (extensive drug-resistant), ossia ceppi MDR resistenti anche ad almeno tre delle principali classi di farmaci di seconda linea (aminoglicosidi, fluorochinoloni, tionamidi, capreomicina, cicloserina e PAS), con una maggiore frequenza in Corea del Sud, Lettonia e Repubblica Russa.

In Italia la percentuale di ceppi MDR nei nuovi casi di TB è stata nel 2004 del 1,2% (dati su 510 ceppi raccolti in 9 regioni e quindi non completamente rappresentativi), nel 2002 del 6,1% (dati su 196 ceppi raccolti in 8 regioni e quindi non completamente rappresentativi); nel 2001 su 746 ceppi i casi MDR erano lo 0,9%, mentre erano l'1,2% nel 2000 (688 ceppi).



ALLEGATO 2

Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri

Espettorato spontaneo

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

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

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

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

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

Sul contenitore 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; nell'orario di chiusura del laboratorio il campione va conservato fino al momento dell'invio in laboratorio nel frigorifero (+4°) individuato dal Responsabile dell'UU.OO..

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

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

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

Il campione va inviato in laboratorio entro 2 ore dalla raccolta.

Emocolture

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

Va eseguito un prelievo di almeno 5 ml di sangue utilizzando gli appositi flaconi da emocoltura per micobatteri (Bactec Myco/F Lytic). 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.

Urine

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

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

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

In caso di pazienti con catetere urinario a permanenza il campione va raccolto dalla sacca entro un'ora dall'applicazione della stessa.

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 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..

Liquido cefalorachidiano

I campioni di liquido cefalorachidiano vanno raccolti in 3 provette sterili con tappo a vite, ciascuna delle quali deve contenere 2 ml di liquor. Nei soggetti HIV+ eseguire modalità di prelievo già in uso per sindromi meningee PL3 (4 provette per un totale di 8 ml di liquor).

Sulla provetta va indicata la data e l'ora della raccolta. Il campione va inviato in laboratorio immediatamente.

Liquidi estratti da cavità corporee.

I campioni di liquidi estratti da cavità corporee ("liquido pleurico", "liquido peritoneale", "liquido pericardico", ecc.) vanno raccolti in parte in provetta sterile da 50 ml con tappo a vite azzurro e in parte in flacone da emocoltura per micobatteri.

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

Campioni di materiale ascessuale, campioni biotipici, agoaspirati.

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

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

Si rammenta che non sono utilizzabili per la ricerca dei micobatteri campioni ottenuti con tampone o frammenti di tessuti fissati (in alcool, formalina, ecc.)

Liquido di lavaggio gastrico

Va raccolto un campione del primo mattino di circa 50 ml preferibilmente a letto del paziente (digiuno da 8-10 ore; con il sondino nasogastrico si iniettano 50 ml di acqua sterile). Il liquido di lavaggio gastrico va raccolto in provetta sterile da 50 ml con tappo a vite azzurro.

Sul contenitore va indicato la data e l'ora della raccolta. Il campione va inviato in laboratorio immediatamente.

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 sul sinottico unico predisposto, ponendo attenzione al tipo di richiesta ed al materiale biologico di cui trattasi. Nella richiesta di esami microbiologici vanno riportate notizie cliniche quali p.e. precedente isolamento e/o trattamento antitubercolare ed eventuale farmacoresistenza del ceppo.



ALLEGATO 3

Forza e qualità delle prove per una data raccomandazione

Categoria / Grado	Definizione
Forza delle raccomandazioni	
A	Buone evidenze scientifiche che supportano la raccomandazione di utilizzare la procedura. Preferita; deve essere sempre offerta.
B	Discrete evidenze scientifiche che supportano la raccomandazione di utilizzare la procedura. Alternativa accettabile; deve essere di solito offerta.
C	Scarse evidenze scientifiche per consigliare o meno la procedura, ma la raccomandazione può essere fatta sulla base di altre considerazioni. Opzionale; se non disponibili opzioni A e B.
D	Discrete evidenze scientifiche che supportano la raccomandazione di non utilizzare la procedura. Non raccomandata.
E	Buone evidenze scientifiche che supportano la raccomandazione di non utilizzare la procedura. Fortemente sconsigliata.
Qualità delle evidenze che supportano le raccomandazioni	
I	Evidenza provata da uno o più trials clinici ben disegnati, controllati, randomizzati incluse metanalisi di tali dati
II	Evidenza provata da studi osservazionali ben disegnati con concomitanti gruppi di controllo (studi caso-controllo o di coorte) o condotti su una differente popolazione (HIV+/HIV-)
III	Evidenza provata da opinioni di esperti, serie di casi, case-report e studi con gruppi storici di controllo.



ALLEGATO 4

Indicatori del protocollo

n° Indicatore (riferimento nel testo)	Raccomandazione	Indicatore di processo (P) o esito (E)	Obiettivo
1 (Par. 2.1)	Isolamento respiratorio dei casi di TB polmonare attiva o sospetta	n.ro casi posti in isolamento respiratorio / n.ro casi di TB polmonare attiva o sospetta (P)	> 90%
2 (Par. 2.2)	Sospensione dell'isolamento respiratorio nei casi di TB polmonare attiva o sospetta	numero (n.ro) casi che sospendono l'isolamento respiratorio / n.ro casi di TB polmonare attiva o sospetta con criteri per la sospensione dell'isolamento (P)	> 95%
3 (Par. 3.1)	Esecuzione e lettura test di intradermoreazione secondo Mantoux nei soggetti con elevato rischio di ITL	n.ro soggetti con esecuzione e lettura test di intradermoreazione secondo Mantoux / n.ro soggetti con elevato rischio di ITL (P)	> 90%
4 (Par. 3.2)	Trattamento dell'ITL	n.ro soggetti che completano il trattamento dell'ITL con INH entro 12 mesi / n.ro soggetti che iniziano il trattamento per ITL (P)	> 80%
5 (Par. 4.1)	Diagnosi microbiologica di TB	n.ro casi di TB attiva o sospetta nei quali sono richiesti 3 esami colturali all'inizio del trattamento antitubercolare / n.ro casi trattati (P)	> 90%
6 (Par. 5.1)	Inizio HAART nei soggetti con TB HIV-associata e linfociti CD4+ < 100/mm ³	n.ro casi che iniziano l'HAART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare / n.ro casi di TB HIV-associata e linfociti CD4+ < 100/mm ³ (P)	> 60%
7 (Par. 5.2)	Trattamento iniziale dei nuovi casi di TB attiva o sospetta con 4 farmaci	n.ro nuovi casi di TB attiva o sospetta che iniziano il trattamento con almeno 4 farmaci / n.ro nuovi casi (P)	> 90%
8 (Par. 5.2)	Durata del trattamento della TB farmaco-sensibile non inferiore a 6 mesi	n.ro casi di TB farmaco-sensibile che completano il trattamento di almeno 6 mesi entro 12 mesi dall'inizio / n.ro casi di TB farmaco-sensibile che iniziano il trattamento (P)	> 90%
9 (Par. 5.4)	Trattamento iniziale dei casi di TB probabilmente farmaco-resistente con 5 farmaci	n.ro casi di TB probabilmente farmaco-resistente che iniziano il trattamento con almeno 5 farmaci / n.ro casi di TB probabilmente farmaco-resistente (P)	> 90%
10 (Par. 7)	Notifica caso di TB attiva o sospetta	n.ro casi di TB attiva o sospetta notificati entro 2 giorni dalla formulazione della diagnosi / n.ro totale casi (P)	100%
11 (Par. 8.1.4)	Offerta test per la ricerca di anticorpi anti-HIV nei soggetti con TB attiva o sospetta non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb	n.ro casi di TB attiva o sospetta ai quali viene offerto il test per la ricerca di anticorpi anti-HIV entro 2 mesi dalla diagnosi / n.ro casi di TB non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb (P)	> 80%
12 (Par. 8.1.5)	Rivalutazione della TB ancora escreato-positiva dopo 2 mesi di trattamento appropriato per eventuale scarsa aderenza o resistenza ai farmaci	n.ro casi nei quali è ripetuto del test di farmaco-sensibilità / n.ro casi con TB ancora escreato-positiva dopo 2 mesi di trattamento (P)	> 90%
13 (Par. 8.1.5)	Rivalutazione della TB ancora escreato-positiva dopo 2 mesi di trattamento appropriato per eventuale scarsa aderenza o resistenza ai farmaci	n.ro casi nei quali è praticata metodica DOT / n.ro casi con TB ancora escreato-positiva dopo 2 mesi di trattamento (P)	> 90%



ALLEGATO 4

Indicatori del protocollo

n° Indicatore (riferimento nel testo)	Raccomandazione	Indicatore di processo (P) o esito (E)	Obiettivo
14 (Par. 8.1.6)	Modifica della terapia con aggiunta di almeno due nuovi farmaci in caso di sospetto fallimento terapeutico (esame batterioscopico positivo al termine del terzo mese di trattamento)	n.ro casi nei quali viene intensificata la terapia con l'aggiunta di almeno due nuovi farmaci antitubercolari / n.ro casi con sospetto fallimento terapeutico (P)	> 95%
15 (Par. 8.3)	Esiti del trattamento antitubercolare	n.ro casi dichiarati guariti o con trattamento antitubercolare completato / n.ro casi trattati (E)	> 90%
16 (Par. 8.3)	Esiti del trattamento antitubercolare nei casi MDR	n.ro casi TB MDR dichiarati guariti dopo 24 mesi dall'inizio del trattamento / n.ro casi TB MDR (E)	> 90%
17 (Par. 8.4)	Valutazione clinica post-trattamento dei casi di TB MDR per la diagnosi precoce delle recidive	n.ro casi che completano la valutazione clinica nei 2 anni successivi al termine del trattamento / n.ro casi TB MDR (P)	> 90%



AUTORI

Hanno partecipato alla prima elaborazione del protocollo (versione gennaio 2001):

O. Arminacco, C. Arici, E. Busi Rizzi, E. Bordi, R. Chiodi, G. Croce, P. De Felici, P. De Mori, S. Giosuè, D. Goletti, E. Girardi, P. Narciso, M. Palla, F. Palmieri (Coordinatore), G. Tocci.

I componenti del Gruppo Multidisciplinare Tubercolosi che hanno contribuito alla stesura della versione dell'aprile 2003 del protocollo sono:

A. Antinori, G. Antonucci, C. Bibbolino, ML. Bocchino, E. Busi Rizzi, M. Bussone, C. D'Amato, M. De Marco, P. De Mori, E. Girardi (gruppo "peer review"), D. Goletti, G. Ippolito, F.N. Lauria, R. Maddaluno, P. Narciso, F. Palmieri (Responsabile), N. Petrosillo, L. Pucillo, C. Saltini, S. Squarcione, R. Urso.

Per i componenti del Gruppo Multidisciplinare Tubercolosi esterni all'INMI ed i partecipanti alla Consensus Conference vedi: Palmieri F, et al. Linee-guida per la gestione clinica della infezione/malattia tubercolare HIV-associata. Giorn It Mal Inf 2002; 8: 7-22.

I componenti del gruppo di lavoro Tubercolosi - INMI "L.Spallanzani" 2001/2004 sono:

ML. Bocchino, E. Busi Rizzi, G. Anzidei, C. D'Amato, M. De Marco, P. De Mori, D. Goletti, R. Maddaluno, F. Palmieri (Responsabile), A. Rianda, R. Urso.

Hanno contribuito alla prima revisione del protocollo del maggio 2004:

A. Antinori, G. Anzidei, C. Bibbolino, ML. Bocchino, E. Busi Rizzi, M. Bussone, M. De Marco, P. De Mori, E. Girardi (gruppo "peer review"), D. Goletti, R. Maddaluno, F. Palmieri (Responsabile), L. Pucillo, E. Puro, C. Saltini, R. Urso.

I componenti del gruppo di lavoro Tubercolosi - INMI "L.Spallanzani" 2005 sono:

E. Busi Rizzi, G. Anzidei, M. De Marco, P. De Mori, D. Goletti, G. Gualano, R. Licordari, G. Macri, R. Maddaluno, F. Palmieri (Responsabile), R. Urso.

Hanno contribuito alla seconda revisione del protocollo del giugno 2005:

A. Antinori, G. Anzidei, C. Bibbolino, E. Busi Rizzi, M. Bussone, M. De Marco, G. Gualano, E. Girardi (gruppo "peer review"), D. Goletti, F.N. Lauria, G. Macri, R. Maddaluno, F. Palmieri (Responsabile), A. Petrecchia, L. Pucillo, E. Puro, S. Squarcione, R. Urso.

I componenti del gruppo di lavoro Tubercolosi - INMI "L.Spallanzani" 2006 sono:

G. Bove, E. Busi Rizzi, M. De Marco, P. De Mori, D. Goletti, G. Gualano, R. Maddaluno, P. Migliorisi Ramazzini, F. Palmieri (Responsabile), S. Topino, R. Urso.

Hanno contribuito alla terza revisione del protocollo dell'agosto 2006:

A. Antinori, C. Bibbolino, G. Bove, E. Busi Rizzi, M. Bussone, A. Conte, M. De Marco, P. De Mori, E. Girardi (gruppo "peer review"), D. Goletti, M. Giulianelli, S. Grisetti, F.N. Lauria, G. Macri, P. Migliorisi Ramazzini, L. Parracino, F. Palmieri (Responsabile), A. Petrecchia, L. Pucillo, V. Puro, S. Squarcione, G. Tocci, S. Topino, V. Tozzi, R. Urso.