



Rev. n.	Causale modifica	Redatto da:	Approvato da:	Validato da:	Data	Firma
9	Aggiornamento percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA)	Dott. Fabrizio Palmieri per il Gruppo di Lavoro Tubercolosi - INMI "L. Spallanzani" (vedi par. 1.1) Direttore UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio	Dr. Andrea Antinori Direttore Dipartimento Clinico e di Ricerca Malattie Infettive Dr.ssa Enrico Girardi Direttore Dipartimento Epidemiologia, Ricerca Preclinica e Diagnostica Avanzata Dr. Enrico Girardi Referente Qualità	Direttore Sanitario Aziendale Dr. Pietro Scanzano	19 gennaio 2023	

Distribuito il .../02/2023	Pubblicazione sito intranet INMI e sito INMI (http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida)
-----------------------------------	--

Destinatari	
Direttori/Responsabili/Medici/Coordinatori/ Infermieri/Tecnici/OTA/OSS UU.OO. Dipartimenti Clinico, Epidemiologia e Diagnostica avanzata. Bed Manager; Case Manager Infermieristico; Responsabili UO Professioni Sanitarie Infermieristiche e Tecniche	Direzione Sanitaria/Medici/Dietiste/Ass. Sociali/Ass. Sanitarie; Servizio Prevenzione e Protezione; Risk Manager; Comitato Infezioni Correlate all'Assistenza; Gruppo "Peer review"



Sommario

1.0 Premessa	4
1.1 Gruppo di lavoro.....	4
1.2 Scopo e destinatari del documento.....	4
2.0 Presentazione dell'argomento	4
3.0 Metodologia	5
3.1 Ricerca sistematica e selezione delle evidenze scientifiche	5
3.2 Bibliografia principale.....	7
3.3 Modifiche al documento nella revisione N. 9 del gennaio 2023	11
3.4 Abbreviazioni	13
4.0 Definizioni	15
4.1 Classificazione Internazionale Standard della TB	15
4.2 CategorieOMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare	16
4.3 CategorieOMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare	16
4.4 Resistenza ai farmaci antitubercolari	17
4.5 Gravità della malattia tubercolare	17
5.0 Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale	18
5.1 Le misure di isolamento respiratorio	18
5.1.1 Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio (Triage)	18
5.1.2 Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio	19
5.1.3 Criteri per l'isolamento domiciliare dei pazienti bacilliferi	20
5.2 La diagnosi di TB polmonare ed extrapolmonare	21
5.2.1 La diagnosi di TB polmonare	21
5.2.2 La diagnosi di TB polmonare nei casi con esami microbiologici negativi	24
5.2.3 La diagnosi di TB extrapolmonare	25
5.2.4 La diagnosi immunologica	27
5.3 Terapia della TB polmonare farmacosensibile	28
5.3.1 Terapia dei nuovi casi polmonari HIV-	28
5.3.2 Terapia dei nuovi casi polmonari HIV+ e inizio della ART	29
5.3.3 Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione e TB unmasking	36
5.4 Terapia della TB extrapolmonare farmacosensibile	38
5.4.1 Terapia della tubercolosi meningea/SNC	38
5.5 Terapia corticosteroidica nella TB	41
5.6 Farmacovigilanza e gestione clinica degli eventi avversi ai farmaci antitubercolari	42
5.6.1 Monitoraggio e gestione attivi degli eventi avversi (aDSM)	42
5.6.2 Epatite da farmaci	42
5.6.3 Reazione allergiche	43
5.6.4 Gestione degli altri eventi avversi	43
5.6.5 Come prevenire gli eventi avversi	46
5.7 Gestione della TB in condizioni cliniche particolari	47
5.7.1 Epatite e cirrosi	47
5.7.2 Insufficienza renale	47
5.7.3 Gravidanza	48
5.7.4 Trapianto di organo solido	49
5.7.5 TB nei soggetti in trattamento con farmaci biotecnologici	51
5.7.6 Soggetti anziani	52
5.7.7 Terminalità e cure palliative	52
5.8 Terapia della TB resistente ai farmaci	54
5.8.1 Terapia della TB resistente ai farmaci (non RR/MDR)	54
5.8.2 Terapia della TB RR/MDR/pre-XDR	56
5.8.2.1 Terapia della TB RR/MDR	57
5.8.2.2 Terapia della TB pre-XDR	60
5.8.3 Terapia della TB XDR	60
5.8.4 Terapia chirurgica nella TB MDR/XDR	61
5.9 Gestione integrata del paziente con TB	62
5.10 Monitoraggio della TB durante il trattamento e sorveglianza degli eventi avversi	66



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

5.10.1	Valutazione iniziale	66
5.10.2	Monitoraggio durante la degenza ospedaliera	67
5.10.3	Monitoraggio ambulatoriale sino al termine del trattamento	69
5.10.4	Valutazione clinica al termine del trattamento	71
5.11	Sorveglianza post-trattamento e recidive	72
5.11.1	TB e danno funzionale respiratorio a lungo termine	72
5.12	L'infezione tubercolare	74
5.12.1	La diagnosi di ITL	74
5.12.2	Contatti di caso	74
5.12.3	Candidati a farmaci biotecnologici	75
5.12.4	Candidati a trapianto e donatori di organo solido	76
5.12.5	Il paziente con infezione da HIV	76
5.12.6	Schemi di trattamento dell'ITL	76
5.12.7	Monitoraggio durante la terapia e sorveglianza degli eventi avversi	78
5.12.8	Controindicazioni al trattamento dell'ITL	79
5.12.9	Vaccinazione con BCG	79
5.13	Farmaci antitubercolari	81
5.13.1	Farmaci antitubercolari di prima linea	81
5.13.2	Farmaci antitubercolari di seconda linea	85
5.14	Aspetti medico legali della TB	94
5.14.1	Consenso informato e richiesta farmaci antitubercolari di seconda linea	94
5.14.2	Modalità di notifica della tubercolosi	94
5.14.3	Allontanamento del paziente con TB bacillifera	94
5.14.4	Trattamento sanitario obbligatorio	95
5.14.5	Tubercolosi contratta in ambito lavorativo	95
5.14.6	Prestazioni assicurative a tutela dei pazienti con TB	95
6.0	Valutazione, revisione e matrice delle responsabilità del PDTA	96
6.1	Valutazione e revisione del PDTA	96
6.2	Matrice delle responsabilità del PDTA	97
7.0	Allegati	98
Allegato 1.	Indicatori di processo ed esito del PDTA	98
Allegato 2.	Paesi a elevata endemia tubercolare e di ceppi MDR	100
Allegato 3.	Gestione dell'isolamento domiciliare	101
Allegato 4.	Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri	102
Allegato 5.	Criteri per la diagnosi di IRIS TB-associata paradossa e <i>unmasking</i>	105
Allegato 6.	Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Bedaquilina	106
Allegato 7.	Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Delamanid	108
Allegato 8.	Modulo consenso informato al trattamento con regime terapeutico BPaLM e BPaL	110
Allegato 9.	Modulo consenso informato farmaci prescritti fuori scheda tecnica o non registrati in Italia	112
Allegato 10.	Modulo per la richiesta dei farmaci non registrati in Italia	114



1.0 Premessa

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

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

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

1.1 Gruppo di lavoro

Il Comitato di redazione della nona revisione del PDTA è composto da: F. Palmieri (Responsabile), G. Gualano, A. Antinori, A. Cannas, S. Carli, C. Cerva, L. Dell'Arciprete, V. Di Bari, E. Ercoli, P. Faccendini, C. Fontana, D. Goletti, S. Ianniello, A. Mastrobattista, I. Mauceri, A. Mazzarelli, P. Mencarini, A. Mondì, S. Mosti, M. Musso, C. Nisii, C. Pareo, F. Parisotto, V. Puro, G. Rialti, P. Vittozzi, A. Vulcano.

I componenti del gruppo di lavoro Tuberculosis - INMI "L. Spallanzani" 2023 sono: F. Palmieri (Responsabile), G. Gualano (segreteria e coordinamento), A. Antinori, N. Bevilacqua, C. Ciaralli, G. Cuzzi, F. Del Nonno, G. D'Offizi, E. Ercoli, P. Faccendini, C. Fontana, D. Goletti, F. Iacomì, S. Ianniello, M.G. Loira, F. Maggi, A. Marani, S. Mosti, E. Nicastri, A. Mondì, V. Puro, S. Rosati, P. Scanzano, V. Schininà, F. Taglietti, S. Topino, F. Vairo.

Il gruppo di lavoro esterno con funzione di "peer review" è diretto dal dott. E. Girardi.

1.2 Scopo e destinatari del documento

Questo documento descrive il PDTA garantito ai pazienti adulti con infezione/malattia tubercolare che accedono alle unità operative di degenza ordinaria, day hospital e ambulatoriali dell'INMI secondo gli standard internazionali per la cura della TB definiti da OMS, CDC, ATS, ECDC, NICE, IUATLD e dal Ministero della Salute.

Gli obiettivi del PDTA sono:

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

Questo documento non intende sostituire completamente il giudizio di un clinico esperto, tuttavia, l'aderenza al presente PDTA contribuirà ad una maggiore efficacia ed appropriatezza nella cura delle persone con infezione o malattia tubercolare, e di conseguenza ad un maggiore controllo della tubercolosi. Nel PDTA sono trattate solo le situazioni cliniche più comuni che si verificano nella gestione dell'infezione/malattia tubercolare.

2.0 Presentazione dell'argomento

Fino agli anni '80 si è avuta una progressiva riduzione dell'incidenza della TB in Italia, mentre negli ultimi venti anni il trend è stato sostanzialmente stabile. L'attuale situazione epidemiologica è caratterizzata da una bassa incidenza nella



popolazione generale, dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi a rischio e in alcune classi di età, dall'aumento della proporzione di TB in persone immigrate e dall'emergere di ceppi tubercolari multiresistenti. Inoltre, la terapia antiretrovirale ha ridotto ma non annullato l'eccesso di rischio di sviluppare la TB nelle persone con infezione da HIV.

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

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

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

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

3.0 Metodologia

3.1 Ricerca sistematica e selezione delle evidenze scientifiche

La ricerca bibliografica delle evidenze scientifiche per la nona revisione del gennaio 2023 è stata condotta elaborando una strategia specifica per le principali banche dati biomediche e di linee guida/protocolli. Inoltre, è stata effettuata una ricerca sui siti di agenzie sanitarie nazionali e governative e delle principali società scientifiche (italiane ed estere) coinvolte nella gestione delle persone con tubercolosi e infezione tubercolare.

La bibliografia di riferimento è costituita dai documenti dell'OMS, CDC, ATS, ECDC, NICE e del Ministero della Salute. La ricerca bibliografica (da gennaio 2020 a dicembre 2022) è stata condotta considerando l'arco temporale dalla pubblicazione della precedente revisione.

Sono state consultate le seguenti fonti:

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

Tutte le voci bibliografiche sono state esaminate indipendentemente da due componenti del Comitato di redazione del PDTA per valutarne la potenziale eleggibilità. Sono state considerate eleggibili per l'inclusione le linee guida/documenti sulla gestione delle persone con infezione/malattia tubercolare contenenti raccomandazioni chiaramente esplicitate e riconoscibili nel testo. Sulla base delle evidenze per il periodo considerato, derivanti dalla revisione della letteratura, il Comitato di redazione ha formulato la prima bozza di raccomandazioni che sono state



sottoposte al Gruppo di Lavoro. Il Comitato di Redazione ha valutato quindi le osservazioni pervenute ed ha deciso con parere motivato se accoglierle o no. È stata condotta una revisione definitiva dal gruppo *peer review* e quindi è stata formulata la versione finale delle raccomandazioni discusse pubblicamente e ratificate nel corso di un convegno ECM tenutosi presso il Centro Congressi INMI il 15 novembre 2022.

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

La letteratura selezionata per la nona revisione è riportata nella sezione bibliografia par. 3.2.. Il presente documento (Revisione N. 9) sostituisce la versione precedente (gennaio 2020) del PDTA.

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

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



3.2 Bibliografia principale revisione N. 9/Gennaio 2023

- Wang Y, Lin XY, Wen Y. Organizing pneumonia-presenting acute respiratory disyress syndrome because of paradoxical tuberculosis-immune reconstitution disease? *AIDS* 2021; 35: 351-354.
- Caraux-Paz P, Diamantis S, de Wazières B, and Gallien S. Tuberculosis in the Elderly. *J Clin Med* 2021; 10: 5888. doi: 10.3390/jcm10245888.
- Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and targeted drugs: meta-analysis of randomized clinical trials Ji X, Hu L, Wang Y, et al. *Chin Med J* 2022; 135: 409-415.
- Hase I, Gardner Toren K, Hirano H, et al. Pulmonary Tuberculosis in Older Adults: Increased Mortality Related to Tuberculosis Within Two Months of Treatment Initiation. *Drugs Aging* 2021; 38: 807-815.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO).
- Ragan EJ, Kleinman MB, Sweigart B, et al. The impact of alcohol use on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(1):73-82.
- Wang EY, Arrazola RA, Mathema B, et al. The impact of smoking on tuberculosis treatment outcomes: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24: 170-175.
- Gopalan N, Srinivasalu VA, Chinnayan P, et al. Predictors of unfavorable responses to therapy in rifampicin-sensitive pulmonary tuberculosis using an integrated approach of radiological presentation and sputum mycobacterial burden. *PLoS One* 2021; 16: e0257647.
- Laxmeshwar C, Das M, Mathur T, et al. Psychiatric comorbidities among patients with complex drug-resistant tuberculosis in Mumbai, India. *PLoS One* 2022; 17): e0263759.
- Patterson B, Abbara A, Collin S, et al. Predicting drug-induced liver injury from anti-tuberculous medications by early monitoring of liver tests. *J Infect*. 2021;82(2):240-244
- Jones TPW, Dabbaj S, Mandal I, et al. The Blood Neutrophil Count After 1 Month of Treatment Predicts the Radiologic Severity of Lung Disease at Treatment End. *Chest* 2021; 160: 2030-2041.
- Mateyo K, Kerkhoff AD, Dunn I, et al. Clinical and radiographic characteristics of presumptive tuberculosis patients previously treated for tuberculosis in Zambia. *PLoS One* 2022; 17: e0263116
- Kokebu DM, Ahmed S, Moodliar R, et al. Failure or relapse predictors for the STREAM Stage 1 short regimen for RR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(8):753-759
- Choi H, Han K, Jung JH, et al. Long-term mortality of tuberculosis survivors in Korea: a population-based longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2022; ciac411. doi:10.1093/cid/ciac411.
- Hughes G, Bern H, Chiang CY, et al. QT prolongation in the STREAM Stage 1 Trial. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26: 334-340.
- Koele SE, van Beek SW, Maartens G, Brust JCM, Svensson EM. Optimized Loading Dose Strategies for Bedaquiline When Restarting Interrupted Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66(3): e0174921 doi:10.1128/AAC.01749-21
- Keutzer L, Akhondipour Salehabad Y, Davies Forsman L, Simonsson USH. A modeling-based proposal for safe and efficacious reintroduction of bedaquiline after dose interruption: A population pharmacokinetics study. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11(5):628-639.
- Kambili C, Rossenu S, Hoetelmans RMW, Birmingham E, Bakare N. Addressing bedaquiline treatment interruptions in the treatment of drug-resistant TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26: 671-677.
- Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020; 382: 893-902.
- Imperial MZ, Nedelman JR, Conradie F, Savic RM. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2022; 74: 1736-1747.
- Oelofse S, Esmail A, Diacon AH, et al. Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB: a comparison of prospective cohorts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25: 453-460.
- Kempker RR, Smith AGC, Avaliani T, et al. Cycloserine and Linezolid for Tuberculosis Meningitis: Pharmacokinetic Evidence of Potential Usefulness. *Clin Infect Dis* 2022;75(4):682-689.
- De Jager V, Gupte N, Nunes S, et al. Early Bactericidal Activity of Meropenem plus Clavulanate (with or without Rifampin) for Tuberculosis: The COMRADE Randomized, Phase 2A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 1228-1235.
- Cohen KA, Stott KE, Munsamy V, Manson AL, Earl AM, Pym AS. Evidence for Expanding the Role of Streptomycin in the Management of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e00860-20. doi: 10.1128/AAC.00860-20.
- Wrohan I, Redwood L, Ho J, Velen K, Fox GJ. Ototoxicity among multidrug-resistant TB patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25: 23-30.



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

- Linh NN, Viney K, Gegia M, et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100804.
- Peloquin CA, Davies GR. The Treatment of Tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 110: 1455-1466.
- Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1705-1718.
- Akkerman OW, Duarte R, Tiberi S, et al. Clinical standards for drug-susceptible pulmonary TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26: 592-604.
- Kempker RR, Smith AGC, Avaliani T et al. Cycloserine and Linezolid for Tuberculosis Meningitis: Pharmacokinetic Evidence of Potential Usefulness. *Clin Infect Dis* 2022; 75: 682-689.
- Pieterman ED, Van den Berg S, van der Meijden A, et al. Higher Dosing of Rifamycins Does Not Increase Activity against Mycobacterium tuberculosis in the Hollow-Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65: e02255-20.
- Huynh J, Donovan J, Phu NH, et al. Tuberculous meningitis: progress and remaining questions. *Lancet Neurol* 2022; 21: 450-464.
- Van Toorn R, Solomons RS, Seddon JA, et al. Thalidomide Use for Complicated Central Nervous System Tuberculosis in Children: Insights From an Observational Cohort. *Clin Infect Dis* 2021; 72: e136-e145.
- Smith AGC, Gujabidze M, Avaliani T, et al. Clinical outcomes among patients with tuberculous meningitis receiving intensified treatment regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25: 632-639.
- Upton CM, Steele CI, Maartens G, et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid (CSF) in patients with pulmonary tuberculosis (TB). *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 1720-1724.
- Wasserman S, Davis A, Stek C, et al. Plasma Pharmacokinetics of High-Dose Oral versus Intravenous Rifampicin in Patients with Tuberculous Meningitis: a Randomized Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65: e0014021.
- Cresswell FV, Meya DB, Kagimu E, Grint D et al. High-Dose Oral and Intravenous Rifampicin for the treatment of Tuberculous Meningitis in Predominantly Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Ugandan Adults: A Phase II Open-Label Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 876-884.
- Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, et al. Clinical Standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25: 797-813.
- Bergeron A, Mikulska M, De Greef J, et al. Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Infect Dis* 2022; S1473-3099 (22)00227-4.
- Alene KA, Jegnie A, Adane AA. Multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021; 128: 1125-1133.
- Snow K.J., Bekker A., Huang G.K., Graham S.M. Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence. *Paediatr Respir Rev* 2020; 36: 27-32.
- Mirzayev F, Viney K, Linh NN, et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur Respir J* 2021; 57(6):2003300.
- Hui SYA, Lao TT. Tuberculosis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022; S1521-6934(22)00104-3.
- Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and Infant Outcomes Among Pregnant Women Treated for Multidrug/Rifampicin-Resistant Tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 1158-1168.
- Pettit AC, Phillips PP, Kurbatova E, et al. Rifapentine with and without moxifloxacin for pulmonary tuberculosis in people with HIV. *Clin Infect Dis* 2022; ciac707. doi:10.1093/cid/ciac707
- Le V, Pascopella L, Westenhouse J, Barry P. A cross-sectional study of patients with extrapulmonary tuberculosis and normal chest radiographs-what characteristics were associated with sputum culture positivity? *Clin Infect Dis* 2022; ciac338. doi:10.1093/cid/ciac338.
- Araia ZZ, Kibreab F, Kibrom AA, et al. Determinants of unsuccessful tuberculosis treatment outcome in Northern Red Sea region, Eritrea. *PLoS One* 2022; 17: e0273069.
- Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 549-556.
- Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 1670-1678.
- Kendall MA, Lalloo U, Fletcher CV, et al. Safety and Pharmacokinetics of Double-Dose Lopinavir/Ritonavir + Rifampin Versus Lopinavir/Ritonavir+Daily Rifabutin for Treatment of Human Immunodeficiency Virus-Tuberculosis Coinfection. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 706-715.



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

- Ebrahim I, Maartens G, Wiesner L, Orrell C, Smythe W, McIlleron H. Pharmacokinetic profile and safety of adjusted doses of darunavir/ritonavir with rifampicin in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 1019-1025.
- Kawuma AN, Wasmann RE, Dooley KE, Boffito M, Maartens G, Denti P. Population Pharmacokinetic Model and Alternative Dosing Regimens for Dolutegravir Coadministered with Rifampicin. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e0021522. doi:10.1128/aac.00215-22
- Rajoli RKR, Curley P, Chiong J, et al. Predicting Drug-Drug Interactions Between Rifampicin and Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *J Infect Dis* 2019; 219: 1735-1742.
- Tunesi S, Le Dû D, Gualano G, et al. Co-administration of treatment for rifampicin-resistant TB and chronic HCV infection: A TBnet and ESGMYC study *J Infect* 2022; 84: 834-872.
- Naidoo A, Dooley KE, Naidoo K, et al. INSTIs for the management of HIV-associated TB (INSIGHT study): a phase 2b study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of a combination of bicitegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate for the treatment of HIV-1 infection in patients with drug-susceptible tuberculosis on a rifampicin-based treatment regimen: a phase 2b open-label randomized controlled trial *BMJ Open* 2022; 12: e067765. doi:10.1136/bmjopen-2022-067765.
- Kubihal V, Sharma R, Kumar R G Krishna, et al. Imaging update in spinal tuberculosis. *J Clin Orthop Trauma* 2021; 25:101742. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101742.
- Das P, Dixit R, Prakash A, Daga MK, Singh R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of abdominal tuberculosis: a new take on an old disease. *Abdom Radiol (NY)* 2022; 47: 3446-3458.
- Liang S, Ma J, Wang G, et al. The Application of Artificial Intelligence in the Diagnosis and Drug Resistance Prediction of Pulmonary Tuberculosis. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 935080. doi: 10.3389/fmed.2022.935080.
- Tavaziva G, Harris M, Abidi SK, et al. Chest X-ray Analysis With Deep Learning-Based Software as a Triage Test for Pulmonary Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy. *Clin Infect Dis* 2022; 74: 1390-1400.
- Park JH, Choi EJ, Park HS, et al. Treatment of latent tuberculosis infection based on the interferon-gamma releasing assay in allogeneic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2020. pii: ciaa030. doi: 10.1093/cid/ciaa030.
- Lisboa Bastos M, Campbell JR, Oxlade O, et al. Health System Costs of Treating Latent Tuberculosis Infection With Four Months of Rifampin Versus Nine Months of Isoniazid in Different Settings *Ann Intern Med* 2020 doi: 10.7326/M19-3741.
- Cheon J, Kim C, Park EJ, et al. Active tuberculosis risk associated with malignancies: an 18-year retrospective cohort study in Korea *J Thorac Dis* 2020; 12: 4950-4959.
- WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening - systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69: 1-11.
- Wikell A, Jonsson J, Dyrdak R, et al. The impact of borderline Quantiferon-Plus results for latent tuberculosis screening under routine conditions in a low endemic setting. *J Clin Microbiol* 2021; JCM0137021. doi: 10.1128/JCM.01370-21.
- Upton CM, Steele CI, Maartens G, et al. Pharmacokinetics of Bedaquiline in cerebrospinal fluid (CSF) in patients with pulmonary tuberculosis (TB). *J Antimicrob Chemother* 2022; dkac067. doi: 10.1093/jac/dkac067.
- Migliori GB, Wu SJ, Matteelli A, et al. Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26: 190-205.
- Akkerman OW, Duarte R, Tiberi S, et al. Clinical standards for drug-susceptible pulmonary TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26: 592-604.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment. Tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

- Esmail A, Oelofse S, Lombard C, et al. An All-Oral 6-Month Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial (the NEXt Study). *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 1214-1227.
- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 111-115.
- Holmgaard FB, et al. *Clin Infect Dis* 2022 Nov 4; ciac876).
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2022; 387: 2331-2343.
- Goodall RL, Meredith Sk, Nunn AJ, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400: 1858-1860.
- Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *New Engl J Med* 2022; 387: 810-823.
- Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2023; 329: 63-84.
- Giusti E, Masiello L. Il counseling sanitario. Manuale introduttivo per gli operatori della salute. Carocci Faber Editore 2003, Roma.
- Camprubí D, Gomila A, Grijota-Camino MD, et al. Infectiousness of patients with smear-negative pulmonary tuberculosis, assessed by Real-time Polymerase Chain Reaction, Xpert®MTB/RIF. *J Infect* 2020. pii: S0163-4453(20)30026-8.
- Carr W, Kurbatova E, Starks A, Goswami N, Allen L, Winston C. Interim Guidance: 4-Month Rifapentine-Moxifloxacin Regimen for the Treatment of Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 285–289.
- Hong H, Dowdy DW, Dooley KE, et al. Risk of hearing loss among multidrug-resistant tuberculosis patients according to cumulative aminoglycoside dose. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24: 65-72.
- Souleymane MB, Piubello A, Lawan IM, et al. High rifampicin-resistant TB cure rates and prevention of severe ototoxicity after replacing the injectable by linezolid in early stage of hearing loss. *Eur Respir J* 2021; 57: 2002250.
- Dillard LK, Martinez RX, Perez LL, et al. Prevalence of aminoglycoside-induced hearing loss in drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review. *J Infect* 2021; 83: 27-36.
- Akkerman OW. Clinical Relevance of Rifampicin-Moxifloxacin Interaction in Isoniazid-Resistant/Intolerant Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e0182921.
- Brust JCM, Gandhi NR, Wasserman S, et al. Effectiveness and Cardiac Safety of Bedaquiline-Based Therapy for Drug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 2083-2092.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. (Accessibile al sito <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Visitato il 27/12/22).
- WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

3.3 Modifiche al documento nella revisione N. 9 del Gennaio 2023

Sono riportate solo le modifiche che hanno riguardato in modo sostanziale i contenuti dei singoli paragrafi e l'inserimento di nuovi paragrafi.

Paragrafo	Descrizione sintetica delle modifiche
4.3 Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare	<ul style="list-style-type: none"> Sono state aggiornate le definizioni di esito del trattamento
4.4 Resistenza ai farmaci antitubercolari	<ul style="list-style-type: none"> Sono state aggiornate le definizioni di TB pre-XDR e XDR
5.2.1 La diagnosi di TB polmonare	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il paragrafo per la parte radiologica relativamente a: esecuzione dei test molecolare di screening per <i>M. tuberculosis</i> e test per la rilevazione di DNA di Micobatteri, test fenotipici e genotipici di resistenza e il sequenziamento Whole Genome Sequencing (WGS) Aggiornato il paragrafo per la parte radiologica: nel caso di mancata conferma diagnostica microbiologica, la diagnosi di TB polmonare e/o extrapolmonare può essere supportata dall'esecuzione della PET/CT (18F-FDG).
5.2.3 La diagnosi di TB extrapolmonare	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il paragrafo degli esami microbiologici con la richiesta dei test per la rilevazione del DNA di Micobatteri per i campioni non respiratori. Aggiornato il paragrafo per la parte radiologica con l'aggiunta dell'indicazione alla Radiologia interventistica nella diagnosi e trattamento delle localizzazioni osteoarticolari e della RM con sequenze in diffusione DWI per la valutazione del coinvolgimento intestinale, peritoneale, omentale.
5.3.1 Terapia dei nuovi casi HIV-	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il relativo paragrafo riguardo gli schemi terapeutici durata 4 mesi e l'eliminazione dello schema di somministrazione trisettimanale nella fase di continuazione tab. 2.
5.3.2 Terapia dei nuovi casi HIV+ e inizio della ART	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il paragrafo e la tabella 4 per l'uso delle rifamicine in associazione ai farmaci antiretrovirali.
5.4 Terapia della TB extrapolmonare farmacosensibile	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il relativo paragrafo, aggiunto un nuovo paragrafo 5.4.1 sul trattamento della tubercolosi meningea/SNC e aggiornata la tabella 6 sui farmaci antitubercolari nelle infezioni del SNC
5.6.5 Come prevenire gli eventi avversi	<ul style="list-style-type: none"> E' stato aggiunto un nuovo paragrafo
Par. 5.7.3 Gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il relativo paragrafo con la tabella 10 su utilizzo farmaci in gravidanza
5.7.6 Soggetti anziani	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il relativo paragrafo
5.8.2 Terapia della TB RR/MDR	<ul style="list-style-type: none"> E' stato completamente aggiornato il relativo paragrafo con i nuovi schemi terapeutici brevi per la TB MDR/pre-XDR anche sulla base delle nuove linee guida OMS
5.8.3 Terapia della TB XDR	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il relativo paragrafo
5.9 Gestione integrata del paziente con TB	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il relativo paragrafo nella fase di degenza ospedaliera e ambulatoriale
5.10.1 Valutazione iniziale durante il trattamento	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il relativo paragrafo
5.10.3 monitoraggio ambulatoriale	<ul style="list-style-type: none"> Aggiornato il relativo paragrafo: sono state ulteriormente rafforzate le raccomandazioni sul divieto di consumo di alcolici, monitoraggio disturbi psichici e ototossicità da aminoglicosidi

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

5.11 Sorveglianza post-trattamento e recidive	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato il relativo paragrafo
5.11.1 TB e danno funzionale respiratorio a lungo termine	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato il relativo paragrafo con la definizione di patologia polmonare post-tubercolare e l'indicazione alla valutazione funzionale e alla riabilitazione respiratoria
5.12.3 Infezione tubercolare	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato il paragrafo in particolare su: inibitori di JAK2 e di IL-6
5.12.6 Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare	<ul style="list-style-type: none"> • Lo schema di trattamento R 4 mesi è, insieme a H 6 mesi, una delle opzioni di trattamento nei soggetti HIV negativi.
5.12.9 Vaccinazione con BCG Palmieri	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato il relativo paragrafo
5.13.1 Farmaci antitubercolari di prima linea	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato il relativo paragrafo relativamente a: Rifampicina, Etambutolo • Aggiunte le istruzioni per il paziente e alcune condizioni per le quali lo stesso deve informare immediatamente il medico
5.13.2 Farmaci antitubercolari di seconda linea	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato il relativo paragrafo relativamente a: Bedaquilina, Linezolid, Meropenem, Aminoglicosidi, PAS. • Aggiunte le istruzioni per il paziente e alcune condizioni per le quali lo stesso deve informare immediatamente il medico • Aggiunto il paragrafo del Pretomanid
5.14.1 Consenso informato e richiesta farmaci antitubercolari <i>off-label</i> /di seconda linea	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato il relativo paragrafo
Allegato 2	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato l'elenco dei paesi ad elevata endemia tubercolare ed elevata endemia di ceppi MDR
Allegato 4	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornate alcune procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri, in particolare sangue, liquor e campioni bioptici.
Allegato 6	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato il modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Bedaquilina
Allegato 8	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiunto modulo consenso informato trattamento di associazione con regime BPaLM/BPaL
Allegato 9	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiornato il modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con farmaci antitubercolari prescritti fuori scheda tecnica (off-label) o non registrati in Italia



3.4 Abbreviazioni

ABC	Abacavir
ABG	Antibiogramma
aDSM	active TB Drug-Safety Monitoring
Amk	Amikacina
Amx/Clv	Amoxicillina/acido clavulanico
ART	AntiRetroviral Therapy
ATS	American Thoracic Society
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BAL	Lavaggio broncoalveolare
BAAR	Bacilli Alcool-Acido Resistenti
Bdq	Bedaquilina
BTS	British Thoracic Society
c	Cobicistat
CDC	US Centers for Diseases Control and Prevention
Clr	Clarithromycin
Clv	Acido clavulanico
Cfx	Ciprofloxacina
Cfz	Clofazimina
Clr	Claritromicina
Cm	Capreomicina
Cs	Cicloserina
Dlm	Delamanid
DOT	Directly Observed Treatment
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
E	Etambutolo
EA	Evento avverso
EACS	European AIDS Clinical Society
ECDC	European Centres for Disease Prevention and Control
EFV	Efavirenz
Eto	Etionamide
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabina
Eto	Etionamide
E.O.	Esame obiettivo
H	Isoniazide
H ^h	Isoniazide ad alto dosaggio
HIV+	Sierologia positiva per HIVAb
IFN- γ	Interferone-gamma
IGRA	Interferon-Gamma Release Assays
IL-6	Interleukina 6
INSTI	Inibitori dell'integrasi
Ipm	Imipenem/Cilastatina
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome
IT	Infezione Tuberculare
INMI	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" - I.R.C.C.S.
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (The Union)
JAK	Janus chinasi (inibitore delle)
Km	Kanamicina
Lfx	Levofloxacina
LPV	Lopinavir
Lzd	Linezolid



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

MAC	<i>Micobacterium avium</i> complex.
Mfx	Moxifloxacina
MDR	MultiDrug Resistant
Mpm	Meropenem
MVC	Maraviroc
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNRTI	Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa
NRTI	Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa
Ofx	Ofloxacina
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
P	Rifapentina
Pa	Pretomanid
PAS	Acido para-aminosalicilico
PI	Inibitori della proteasi
PI/c	Inibitori della proteasi "boosterizzati" da Cobicistat
PI/r	Inibitori della proteasi "boosterizzati" da Ritonavir
PPD	Purified protein derivative (tubercolina)
Pto	Protionamide
Pre-XDR	Pre-eXtensive Drug-Resistant
R	Rifampicina
RAL	Raltegravir
RFB	Rifabutina
RPV	Rilpivirina
RR	Rifampicin-resistant
RTV	Ritonavir
S	Streptomicina
SNC	Sistema nervoso centrale
TB	Tubercolosi
TAF	Tenofovir alafenamide fumarato
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TNF α	Tumor necrosis factor α
Trd	Terizidone
TST	Tuberculin Skin Test (Test tubercolinico con il metodo Mantoux)
VOT	Video Observed Treatment
XDR	eXtensive Drug-Resistant, tubercolosi estensivamente farmacoresistente
Z	Pirazinamide
3TC	Lamivudina



4.0 Definizioni

4.1. Classificazione Internazionale Standard della tubercolosi

- A. Classe 0 - **Non esposto a *M. tuberculosis*, non evidenza di infezione tubercolare** : soggetto con anamnesi negativa per esposizione a *M. tuberculosis* e test tubercolinico/IGRA negativo (se eseguito).
- B. Classe 1 - **Esposto a *M. tuberculosis*, non evidenza di infezione tubercolare**: soggetto con anamnesi positiva per esposizione a *Mycobacterium tuberculosis* e test tubercolinico/IGRA negativo.
- C. Classe 2 - **Infezione tubercolare** : soggetto cutipositivo al test tubercolinico con il metodo Mantoux (TST) o con positività al test IGRA e assenza di criteri clinici, batteriologici (se eseguiti) e radiografici di TB attiva. E' necessario specificare lo stato del soggetto rispetto al trattamento dell'infezione tubercolare (non trattato, in trattamento, trattamento completato, trattamento non completato).
- D. Classe 3 - **Tubercolosi clinicamente attiva (TB attiva)**: caso di TB polmonare ed extrapolmonare, con procedura diagnostica completata, che risponde ad una delle due seguenti definizioni:

1 Caso accertato di TB

- A. Diagnosi colturale: Isolamento di *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) [almeno 10 colonie in una singola coltura su terreno solido].
- B. Diagnosi microscopica/molecolare o istologica: presenza di
- esame microscopico (diretto) di liquido biologico (escreato, liquor, ecc.) con evidenza di BAAR e positività dei test molecolari (Par. 4.1), o positività dei test molecolari, oppure preparato istologico (p.e. biopsia linfonodale, epatica, ecc.) con evidenza di BAAR e positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici e/o granulomi tubercolari
 - e
 - segni clinici/radiologici suggestivi di TB attiva e/o decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare standard.
- Il riscontro di BAAR da liquidi biologici senza la conferma colturale o del test molecolare non consente di porre diagnosi di caso accertato di TB.
- C. Diagnosi autoptica: evidenza autoptica di TB attiva non diagnosticata in vita.

2. Caso di TB

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

Nella diagnosi di TB attiva deve essere inoltre specificato:

a) Sede della malattia:

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

b) Stato batteriologico:

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

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

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

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

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



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

- febbre da oltre 7 giorni associata a quadro Rx del torace suggestivo di TB: infiltrato apicale (nei soggetti HIV+ in fase di avanzata immunodepressione anche localizzato nei lobi medio-inferiore) o escavazioni o adenopatia ilare o lesioni nodulari/miliari diffuse;
oppure
in assenza di quadro radiologico suggestivo di TB come sopra specificato, la presenza di sintomi/segni compatibili con una TB attiva quali:
 1. tosse persistente da almeno 15 giorni, o
 2. emoftoe associata ad altra sintomatologia respiratoria (p.e. tosse o dolore toracico, senza causa nota) e sistemica compatibile con TB (p.e. febbre o sudorazioni notturne o perdita di peso superiore al 10% del peso ideale negli ultimi 3 mesi o perdita di appetito o astenia intensa, senza causa nota), o
 3. febbre da oltre 7 giorni associata a sudorazioni notturne o ad altra sintomatologia respiratoria e sistemica compatibile con TB,
associati ad almeno due delle seguenti condizioni:
 - fattori di rischio: p.e. contatti stretti recenti di TB attiva, immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 2) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, residenti ed impiegati in comunità ad alto rischio (p.e. prigionie, case d'accoglienza per senzatetto), soggetti con esiti fibrotici all'Rx torace compatibili con pregressa TB;
 - patologie o condizioni favorevoli (elevato rischio di progressione da ITL a TB attiva): p.e. HIV o altro stato immunodepressivo (soggetti che assumono cronicamente farmaci immunosoppressori), diabete mellito scompensato, silicosi, gastrectomia o by-pass digiuno-ileale, malnutrizione-calorica ponderale superiore al 10% del peso corporeo ideale, leucemia, linfoma, insufficienza renale cronica, carcinoma della testa, del collo o del polmone, tossicodipendenza per via ev o abuso di cocaina per via endonasale, abuso alcolico cronico;
 - precedente episodio di TB;
 - storia documentata (negli ultimi due anni) di positività al TST/IGRA senza adeguato trattamento dell'ITL.

4.2. Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare

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

4.3. Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare

- A. **Guarigione:** Caso di TB confermato microbiologicamente che ha completato il trattamento con evidenza di risposta microbiologica senza evidenza di fallimento.

Per risposta microbiologica si intende la situazione di un paziente con TB microbiologicamente confermata dove almeno due colture consecutive (sia per TB sensibile ai farmaci sia per TB MDR) prelevate ad almeno 7 giorni di distanza una dall'altra, sono negative. Per fallimento si intende la situazione in cui almeno due colture consecutive (sia per TB sensibile ai farmaci sia per TB MDR) o esami microscopici dell'espettorato (solo per TB sensibile ai farmaci) prelevate ad almeno 7 giorni di distanza una dall'altra, risultano positive sia dopo la conversione (negativizzazione) microbiologica o in pazienti senza conferma microbiologica della TB.

Nella TB sensibile ai farmaci con diagnosi solo microscopica l'OMS considera una "risposta microbiologica" anche la negatività di due esami microscopici dell'espettorato prelevati ad almeno 7 giorni di distanza uno dall'altro.

B. Trattamento completato: Un paziente che ha completato il trattamento secondo le linee guida locali (Par. 5.3, 5.4 e 5.8) e nel quale l'esito non rientra nelle definizioni di guarigione o fallimento.

C. Fallimento terapeutico: Un caso di TB il cui regime terapeutico ha necessitato di essere terminato prima del completamento o modificato definitivamente verso un nuovo regime terapeutico.

I motivi per una modifica definitiva del regime terapeutico sono:

- mancata risposta clinica e/o microbiologica (vedi Par. 4.3.A);
- reazioni avverse a farmaci;
- evidenza di ulteriore resistenza ai farmaci del regime.

D. Perso al follow-up: paziente che non inizia o interrompe il trattamento per almeno 2 mesi consecutivi

E. Decesso: paziente che muore prima o nel corso del trattamento antitubercolare o, se non trattato, con diagnosi autoptica di TB.

F. Non valutabile: paziente per il quale non è possibile definire o non è conosciuto l'esito: comprende anche i casi di pazienti trasferiti ad altro Centri prima del completamento del ciclo terapeutico. Non comprende i pazienti persi al follow-up.

G. Successo terapeutico: somma dei pazienti con esito guarigione e trattamento completato

H. Successo terapeutico sostenuto: caso di TB rivalutato dopo 6 mesi (sia per TB sensibile ai farmaci sia per TB MDR) e dopo 12 mesi (solo per TB MDR) dall'esito successo terapeutico, vivente e senza recidiva di TB.

4.4. Resistenza ai farmaci antitubercolari

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

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

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

TB MDR: Tuberculosis multifarmaco-resistente, ossia TB causata da *M. tuberculosis* resistente contemporaneamente ad almeno H e R.

Sono da considerare ad aumentato rischio di TB MDR:

- tutti i soggetti precedentemente trattati per almeno un mese con farmaci antitubercolari;
- i soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione di un caso resistente a R o MDR;
- soggetti provenienti (nati o residenti da almeno un anno) da paesi ad elevata endemia di ceppi MDR o ad elevata endemia tubercolare (Allegato 2); vanno considerati a rischio anche i soggetti, nati in paesi ad alta endemia e residenti da anni in Italia, che si recano per periodi prolungati nel paese d'origine.

TB pre-XDR: TB causata da *M. tuberculosis* resistente a H e R (MDR) ed anche a un fluorochinolone.

TB XDR: Tuberculosis estensivamente farmaco-resistente, ossia TB causata da *M. tuberculosis* resistente a H e R (MDR) e anche ad un fluorochinolone e ad uno/due dei farmaci del gruppo A (Bedaquilina, Linezolid).

4.5. Gravità della malattia tubercolare

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

L'OMS definisce gravi le seguenti forme di TB extrapolmonare: in particolare la forma meningea, disseminata/miliare, osteoarticolare, pericardica; poi peritoneale, pleurica estesa o bilaterale, intestinale, urinaria/genitale; meno gravi sono definite le forme linfonodali (adulto), pleurica monolaterale, 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.



5.0 Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale

5.1. Misure di isolamento respiratorio

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

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

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

L'isolamento respiratorio va attuato [Indicatore 1 - allegato 1] nei casi di TB polmonare/laringea accertati e nei casi sospetti (Par. 4.1 F) ossia nei pazienti in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione, con trattamento antitubercolare in atto o meno, fino al completamento delle procedure diagnostiche.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

5.1.2. Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio

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

L'isolamento respiratorio può essere sospeso quando il paziente è da considerarsi non più contagioso [Indicatore 2 - allegato 1] e cioè quando vi è un'evidente risposta clinica e batteriologica al trattamento antitubercolare, ovvero quando nei pazienti bacilliferi si verificano le seguenti condizioni:

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

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

Nei pazienti con TB attiva ed esami microscopici negativi per BAAR, che hanno iniziato il trattamento antitubercolare su base clinica (Par. 4.1.D.3) o sulla base della positività dei soli test molecolari, ai fini della sospensione dell'isolamento respiratorio sono necessarie solo le condizioni 1 e 2, ossia una documentata risposta clinica al trattamento (p.e. scomparsa della febbre) e l'assunzione della terapia antitubercolare efficace per un periodo di almeno 2 settimane.

Nei casi sospetti (Par. 4.1 F) in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione ma il clinico decide di non iniziare il trattamento antitubercolare, l'isolamento respiratorio può essere sospeso quando si hanno due esami microscopici negativi da espettorato spontaneo, ottenuti a distanza di almeno 8 ore uno dall'altro (di cui uno del primo mattino), o da espettorato indotto e un test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare negativo [Indicatore 3 - allegato 1].

Infine, l'isolamento respiratorio può essere sospeso quando la diagnosi di TB è stata esclusa, oppure quando il clinico ha posto una diagnosi alternativa che giustifica la sintomatologia del paziente [Indicatore 4 - allegato 1]; in questi casi nella cartella clinica è riportata la sospensione del trattamento antitubercolare (se in atto) e/o delle procedure diagnostiche per tubercolosi (p.e. ricerca BAAR nell'espettorato).

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

Gestione delle visite ambulatoriali dei pazienti dimessi in isolamento respiratorio domiciliare

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

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

Vedi allegato 3 Gestione dell'isolamento domiciliare.



5.1.3. Criteri per l'attuazione dell'isolamento domiciliare dei pazienti bacilliferi

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

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

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

Procedura di attuazione dell'isolamento domiciliare

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

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

Vedi allegato 3 Gestione dell'isolamento domiciliare.



5.2 La diagnosi di TB polmonare ed extrapolmonare

5.2.1 La diagnosi di TB polmonare

Esami microbiologici

La localizzazione polmonare rappresenta la presentazione clinica più frequente della TB attiva; le forme polmonari con esame microscopico diretto dell'espettorato positivo per BAAR sono le più importanti fonti di infezione per la collettività.

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

Campioni respiratori

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

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

Il medico richiederà [Indicatore 6 - allegato 1]:

- su un campione (generalmente sul primo e preferibilmente su quello del mattino) test molecolare di screening per *M. tuberculosis* (di seguito denominato test molecolare [sigla IC]); attualmente rilevazione del DNA di *M. tuberculosis complex* associata a eventuale dato di resistenza genotipica a rifampicina e isoniazide (se test molecolare positivo), esame microscopico ed esame colturale per micobatteri;
- sull'altro (generalmente il secondo) campione l'esame microscopico da solo.

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

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

Il personale infermieristico, prima di inviare il campione in Laboratorio, deve verificare l'idoneità del campione stesso, facendo attenzione che si tratti di espettorato e non di saliva o altre secrezioni non idonee. Nell'orario di chiusura del laboratorio il campione va conservato fino al momento dell'invio in laboratorio in frigorifero (+4°). Il personale di laboratorio indica nel referto dell'esame microscopico l'evenienza della non idoneità del campione (p.e. campione salivare) e, a meno che non riceva specifiche richieste dal reparto, avvierà comunque il test di molecolare e colturale, qualora richiesti. Il campione salivare va comunque ripetuto.

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

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

1. Espettorato indotto: due campioni ottenuti in due giorni diversi sul primo dei quali richiedere test molecolare (IC), esame microscopico ed esame colturale per micobatteri;
Nei pazienti con sospetta TB che non sono in grado di produrre un campione idoneo di espettorato o con esame microscopico dell'espettorato negativo per BAAR (p.e. i casi di forte sospetto clinico di TB, par. 4.1.F), la procedura dell'espettorato indotto è valida e da preferire in prima istanza rispetto al lavaggio broncoalveolare, in quanto l'esame dell'espettorato indotto ha resa diagnostica simile, è meno impegnativo per il paziente e lo espone a minori rischi.
2. Endoscopia bronchiale con esecuzione di broncoaspirato o lavaggio broncoalveolare (eseguito nel sito di malattia): un campione sul quale richiedere test molecolare (IC), esame microscopico ed esame colturale per micobatteri. In casi selezionati (rapida disponibilità dell'esame istologico in attesa della coltura) può essere valutata in corso di fibrobroncosopia l'esecuzione della biopsia transbronchiale da esaminare con test di amplificazione degli acidi nucleici e coltura per micobatteri.
Nei soggetti nei quali è necessario eseguire una fibrobroncosopia può essere raccolto un secondo campione di espettorato spontaneo post-broncosopia (se il paziente è in grado di produrlo) per esame microscopico.



3. Solo ed esclusivamente nei casi in cui non sia possibile ottenere un campione idoneo con le precedenti procedure si può ricorrere all'aspirato gastrico: due campioni ottenuti in giorni diversi sul primo dei quali richiedere test di amplificazione degli acidi nucleici (attualmente per la rilevazione di DNA di Micobatteri, sia *M. tuberculosis complex* che micobatteri non tubercolari; [sigla MTBRT]), esame microscopico ed esame colturale per micobatteri.

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

- comunica immediatamente per via telefonica la risposta al reparto, che provvederà a non inviare ulteriori campioni nei giorni successivi (l'orario della segnalazione di espettorato BAAR+ deve essere riportato nel diario clinico del paziente; il laboratorio annoterà la data e il nome del medico a cui è stata effettuata la comunicazione);
- esegue (in genere sul primo dei campioni positivi per BAAR), esame colturale con metodo rapido automatizzato e/o con metodo classico anche ai fini della successiva esecuzione dell'antibiogramma e del sequenziamento genomico Whole Genome Sequencing (WGS) per la rilevazione di mutazioni associate a resistenza;
- esegue, in caso di assenza di diagnosi precedenti, e/o a seguito di colloquio con il responsabile clinico del caso, l'identificazione di specie con metodi molecolari.

In caso di esame microscopico diretto negativo per BAAR e test molecolare positivo, il Laboratorio:

- comunica immediatamente per via telefonica la risposta al reparto;
- esegue il test di resistenza genotipica per rifampicina e isoniazide;
- esegue esame colturale con metodo rapido automatizzato.

In caso di esame microscopico diretto positivo per BAAR e test molecolare negativo, il Laboratorio:

- esegue il test la rilevazione di DNA di Micobatteri, sia *M. tuberculosis complex* che micobatteri non tubercolari (MTBRT) ed esame colturale.

Emocolture per micobatteri

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

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

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

Interpretazione dei test di amplificazione degli acidi nucleici per *M. tuberculosis*:

- se il campione respiratorio è positivo al test di amplificazione degli acidi nucleici in un paziente con quadro clinico-radiologico compatibile la diagnosi di TB attiva è confermata;
- se il campione respiratorio è negativo al test di amplificazione degli acidi nucleici per *M. tuberculosis*, considerare che la negatività del test molecolare nei soggetti con esami microscopici diretti negativi per BAAR riduce la probabilità ma non esclude completamente la diagnosi di TB; la decisione di iniziare il trattamento antitubercolare e di proseguire l'isolamento respiratorio (Par. 2.2), in assenza di altra diagnosi, si deve basare sul giudizio del clinico che andrà opportunamente riportato in cartella;
- se il campione respiratorio è negativo al test molecolare per *M. tuberculosis* e l'esame microscopico diretto è positivo per BAAR, considerare la diagnosi di malattia da micobatteri non tubercolari. In questi casi il Laboratorio procederà autonomamente all'esecuzione del test la rilevazione di DNA di Micobatteri, sia *M. tuberculosis complex* che micobatteri non tubercolari (MTBRT) ed esame colturale e ad eventuali altri approfondimenti diagnostici (identificazione molecolare di specie e antibiogramma).

La ricerca di *M. tuberculosis* con metodiche di diagnostica molecolare (test per la rilevazione di DNA di *M. tuberculosis*) non è giustificata per il controllo dell'efficacia della terapia antitubercolare. Il riscontro di positività dei test molecolari (in particolare test Xpert® MTB/RIF Ultra) in corso di terapia efficace e al termine di un esito favorevole non costituisce di per sé criterio di fallimento e l'interpretazione del test e l'eventuale diagnosi di TB attiva deve basarsi sul giudizio clinico (vedi par. 5.11).

Test genotipici di resistenza

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

Il medico richiede il test di resistenza genotipica per rifampicina e isoniazide nei seguenti casi:

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

Nei casi di positività dei test di resistenza genotipica per rifampicina (e per rifampicina e isoniazide) il medico deve richiedere, in attesa del test fenotipico (con metodo MGIT), mediante contatto telefonico con il laboratorio di Microbiologia, l'esecuzione del test di resistenza genotipica ai farmaci di seconda linea (attualmente il Laboratorio ha a disposizione un test molecolare solo per la valutazione della resistenza ai fluorochinoloni e farmaci iniettabili [sigla ResRIF]).

Sui ceppi di MTB isolati (generalmente sul primo campione), viene effettuato il sequenziamento dell'intero genoma Whole Genome Sequencing (WGS) con metodica NGS, al fine di rilevare mutazioni associate a resistenza.

In caso di discordanza tra l'antibiogramma fenotipico e la predizione di resistenza ottenuta con il WGS, il laboratorio eseguirà una ulteriore verifica sulle mutazioni rilevate tramite sequenziamento. In particolare, si conoscono numerose mutazioni sul gene rpoB fortemente associate a resistenza alla Rifampicina ("disputed mutations"), in ceppi che risultano sensibili all'antibiogramma fenotipico eseguito con metodo rapido fluorimetrico (MGIT). In questo caso è da considerarsi attendibile, ai fini dell'implementazione della terapia, il risultato dell'analisi genomica.

Nei casi di ceppi RR/MDR o nei casi nei quali si rileva una discordanza tra test di resistenza genotipico e test fenotipico il medico dell'UOC MIAR può richiedere al Laboratorio la determinazione dell'ABG mediante analisi WGS su ulteriore coltura.

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

Test fenotipici di resistenza

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

Sui ceppi RR/MDR/XDR si esegue il test di farmacosensibilità fenotipico per i farmaci del gruppo A, B, e C OMS (Linezolid, Bedaquilina, Moxifloxacina, Levofloxacina, Cicloserina, Clofazamina, Amikacina, PAS, Etionamide) utilizzando colture su terreno liquido (attualmente il Laboratorio utilizza il test MGIT 960/EpiCenter TB eXiST). I ceppi isolati sono inviati, quando richiesto, al laboratorio di riferimento nazionale.

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

Esami radiologici

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

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

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

Limitato il ruolo dell'ecografia toracica nell'adulto che trova indicazione in particolare nel bambino (non oggetto di questo PDTA) nella diagnosi di linfadenopatie mediastiniche.

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

- per identificare la presenza di adenopatie ilomediastiniche sospettate alla radiografia standard del torace o dall'evidenza di allargamento della carena alla broncoscopia e nell'emoftoe massiva per valutare l'esecuzione dell'embolizzazione delle arterie bronchiali (TC mdc);



- per la diagnosi differenziale con altre patologie polmonari (alcune delle quali possono presentarsi anche in associazione alla TB) quali neoplasie, ascessi, infezioni fungine, fibrosi polmonari, malattie interstiziali (TC con /senza mdc o HRCT);
- nei pazienti con Rx torace negativo e forte sospetto clinico di TB (TC senza mdc) (Par. 4.1.F).

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

Nel caso di mancata conferma diagnostica microbiologica, la diagnosi di TB polmonare e, in particolare, extrapolmonare può essere supportata dall'esecuzione della PET/CT (18F-FDG).

I sistemi di intelligenza artificiale (AI) possono supportare sia la fase diagnostica (CAD; computer-aided detection software) con il miglioramento della sensibilità e della specificità della diagnosi Rx sia, attraverso i nuovi sviluppi della radiomica, aprire nuove prospettive nello studio funzionale della patologia.

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

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

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

5.2.2. La diagnosi di TB polmonare nei casi con esami microbiologici negativi

In un caso di sospetta TB polmonare, l'assenza di conferma microbiologica non esclude la diagnosi clinica di TB attiva.

Infatti, varie cause possono essere all'origine di un mancato isolamento: bassa popolazione micobatterica, campione inadeguato, variazioni temporali nel numero di BAAR espettorati, crescita eccessiva di altri microrganismi, errori nella processazione del campione, ecc.

La decisione di iniziare il trattamento antitubercolare nei casi con esami microbiologici negativi (Par. 4.1.D.2) si basa principalmente sul giudizio clinico derivante dalla specifica esperienza e competenza e dalla valutazione di una serie di elementi quali:

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

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

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

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

Nella scelta del trattamento antibiotico empirico si raccomanda di evitare antibiotici dotati di attività antimicobatterica (in particolare fluorochinoloni, e poi macrolidi), poichè sono stati segnalati in letteratura casi di ritardata diagnosi di TB (pazienti con esami microscopici negativi ed esame colturale positivo) in soggetti trattati empiricamente con fluorochinoloni per sospette polmoniti comunitarie, che hanno presentato un iniziale miglioramento del quadro clinico-radiologico.

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

Decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare



Nei casi di forte sospetto clinico di tubercolosi (par. 4.1.F, p.e. esami dell'espettorato negativi per BAAR compreso esame molecolare, fattori di rischio/patologie favorenti TB, segni clinici e radiologici compatibili con TB e positività TST e/o IGRA) nei quali il clinico decida di iniziare la terapia antitubercolare (di norma entro una settimana dall'inizio delle procedure diagnostiche [Indicatore 8 - allegato 1]), al termine dei primi due mesi di trattamento (o prima a giudizio del clinico) deve essere eseguita una valutazione clinica con Rx/TC torace:

- a) Nei soggetti nei quali dopo 2 mesi di terapia standard con i quattro farmaci:
 - 1) le colture si dimostrino negative, e
 - 2) siano state escluse diagnosi alternative, e
 - 3) si ottenga una risposta clinico-radiologica al trattamento (valutare anche aumento del peso),
si può completare il trattamento di 6 mesi secondo gli schemi della tabella 2; valutare nel singolo caso l'eventuale schema durata 4 mesi (2HRZE/2HR).
- b) Nei soggetti nei quali dopo 2 mesi di terapia standard con 4 farmaci non si ottenga una risposta clinico-radiologica e le colture risultino negative, vanno ulteriormente ricercate diagnosi alternative (compresa una TB non attiva; Par. 4.1.E) e il trattamento va sospeso.
- c) Nei casi in cui dopo 2 mesi di terapia con 4 farmaci le colture risultino positive il trattamento antitubercolare va completato secondo gli schemi della tabella 2.

Decisione da parte del clinico di non iniziare il trattamento antitubercolare

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

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

5.2.3 La diagnosi di TB extrapolmonare

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

Esami microbiologici

Nella diagnosi di sospetta TB extrapolmonare il medico deve sempre considerare l'esecuzione di biopsie e/o agoaspirati nel sito d'infezione.

Nei casi di sospetta localizzazione extrapolmonare, il medico deve richiedere inizialmente per i campioni non respiratori del distretto anatomico interessato (liquor, liquido pleurico, liquido peritoneale, liquido pericardico, ascessi, urine, aspirato di linfonodo, biopsie, tessuti paraffinati e sangue) il test per la rilevazione del DNA di Micobatteri (Real-Time PCR; unico test validato su campioni non respiratori), sia di *M. tuberculosis complex* che micobatteri non tubercolari (sigla MTBRT) ed esame colturale.

La ricerca di micobatteri nelle urine deve essere richiesta solo nei casi di sospetta localizzazione genito-urinaria

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

Nella meningite tubercolare la resa diagnostica dell'esame microscopico e colturale del liquor aumenta con il numero di rachicentesi eseguite e la quantità liquor prelevato (almeno 6 ml, teoricamente 8-10 ml) e si riduce significativamente dopo l'inizio del trattamento. Se esame chimico-fisico del liquor compatibile con meningite TB ma negatività degli esami microscopico e molecolare, ripetere rachicentesi (entro 24-48 ore). Nella meningite tubercolare (urgenza infettivologica) un ritardo diagnostico e terapeutico è associato a un'elevata mortalità e/o sequele neurologiche.

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



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

La decisione di iniziare il trattamento antitubercolare in caso di positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici da campioni non respiratori si deve basare sul giudizio del clinico; la negatività dei test molecolari su campioni non respiratori (in particolare liquido pleurico, liquor, urine) non esclude a priori la diagnosi di TB extrapolmonare.

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

Esami radiologici

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

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

Tabella 1 - Tecniche di imaging indicate nella diagnosi di TB extrapolmonare

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



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

Fegato, milza, pancreas e surreni	TC addome mdc / RM addome mdc US	L'esame consente di identificare alterazioni dimensionali e lesioni focali. US è la tecnica di imaging nel follow up delle localizzazioni identificate con TC, qualora la sede e le caratteristiche strutturali rappresentino parametri accessibili alla metodica.
Pelvi	US RM	US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale RM è la metodica di elezione.

5.2.4. La diagnosi immunologica

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

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

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

5.3 Terapia della TB polmonare farmacosensibile negli adulti

5.3.1 Terapia dei nuovi casi HIV-

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

Nei nuovi casi di TB, sia nei soggetti HIV+ sia HIV-, si raccomanda (schema terapeutico 1 Tab. 2) il trattamento nella fase iniziale o intensiva (durata 8 settimane) con H, R, Z e E [indicatore 10 - allegato 1] con somministrazione giornaliera dei farmaci, seguito nella fase di continuazione (durata 18 settimane) da H e R sempre con somministrazione giornaliera per complessive 26 settimane (6 mesi) di terapia.

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

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

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

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

L'utilizzo del fluorochinolone al posto dei farmaci antitubercolari di prima linea deve avvenire solo in caso di stretta necessità, documentando adeguatamente in cartella clinica e nella scheda di dimissione le motivazioni che hanno indotto all'introduzione del fluorochinolone.

Lo schema terapeutico da utilizzare, in caso di obbligata sostituzione di farmaci per intolleranza/reazione avversa, è riportato nel Par. 5.8.

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

- sia disponibile il solo isolamento colturale senza il risultato del test di sensibilità farmacologica, o
- persista la positività dell'esame microscopico, o
- non vi sia un'evidente risposta clinica alla terapia (rivalutare eventuale resistenza ai farmaci),

lo schema terapeutico iniziale con H, R, Z e E può essere continuato per un ulteriore mese (terzo) sino alla conferma della sensibilità di *M. tuberculosis* ai farmaci di prima linea o della negativizzazione microscopico dell'espettorato; in questi casi valutare il prolungamento del trattamento complessivo fino a 9 mesi al fine di ridurre il rischio di recidive.

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

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

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

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

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

È stato recentemente pubblicato uno studio in aperto randomizzato controllato su 2516 soggetti con TB polmonare farmacosensibile (93,1% coltura positiva) che ha confrontato il trattamento standard di 6 mesi con due schemi di trattamento della durata di 4 mesi con Rifapentina (P) al dosaggio di 1200 mg/die (P non è disponibile in Italia): in uno R veniva sostituita con Rifapentina e nell'altro, oltre R sostituita con Rifapentina, E era sostituito con Mfx (2HPMfxZ/2HPMfx). Nei soggetti adulti non affetti da forme complicate di TB extrapolmonare e/o infezione da HIV con CD4+ <100 cellule/ml il regime durata 4 mesi con Rifapentina e Mfx si è dimostrato non inferiore in termini di esito favorevole vs il regime standard durata di 6 mesi. Gli EA di grado 3/4 sono stati 19,3% nel gruppo con trattamento standard 6 mesi, 18,8% nel gruppo rifapentina-Mfx e 14,3% nel gruppo rifapentina. Il regime 2HPMfxZ/2HPMfx è stato approvato negli USA come alternativa al regime standard di 6 mesi da utilizzare solo nei pazienti che pesano più di 40 Kg e nei pazienti > 12 anni con TB polmonare farmacosensibile.

Durata complessiva in caso di interruzioni



Il trattamento si intende completato con l'assunzione del totale delle dosi (Tab. 2), pari a 182 nello schema con durata di 6 mesi e somministrazione giornaliera dei farmaci. In caso di interruzioni (tossicità o non aderenza) l'assunzione del totale delle dosi deve essere completata entro 9 mesi dall'inizio della terapia (in particolare la fase iniziale deve essere completata entro tre mesi e la fase di continuazione entro 6 mesi): in caso contrario il soggetto va considerato perso al follow-up (Par. 4.1.O).

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

Nei bambini/adolescenti (3 mesi-16 anni, non oggetto di questo PDTA) l'OMS raccomanda nei casi di TB polmonare farmacosensibile non cavitaria anche lo schema durata 4 mesi 2HRZE/2HR.

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

FASE INIZIALE/INTENSIVA		FASE DI CONTINUAZIONE		Dosi totali
FARMACI	Frequenza e durata	Farmaci	Frequenza e durata ^a	
Isoniazide Rifampicina ^b Pirazinamide Etambutolo	Giornaliera per 8 settimane	Isoniazide Rifampicina	Giornaliera per 18 settimane	182

^a La durata del trattamento va prolungata a 9 mesi complessivi (39 settimane) nei casi in cui al termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento antitubercolare (H, R, Z, E) persista la positività delle colture.

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

5.3.2 Terapia nei nuovi casi HIV+ e inizio della ART

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

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

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

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

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



In pazienti con TB del sistema nervoso centrale la ART dovrebbe essere iniziata al termine della fase iniziale (8 settimane) della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta iniziale dei linfociti CD4+. . Alcuni esperti raccomandano un inizio più precoce della ART (dopo due settimane) a condizione di assicurare un monitoraggio attivo e continuo degli effetti collaterali dei farmaci e degli eventi avversi neurologici.

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

Tenendo conto delle suddette considerazioni, vengono attualmente consigliate per l'inizio della terapia antiretrovirale nella tubercolosi HIV-associata le indicazioni riportate in tabella 3.

Nei soggetti HIV+ gli schemi di terapia antitubercolare sono sovrapponibili a quelli dei soggetti HIV- (par. 5.3.1). Nei nuovi casi di TB farmacosensibile HIV-associata si raccomanda (schema terapeutico 1 Tab. 2) il trattamento nella fase iniziale o intensiva (durata 8 settimane) con H, R, Z e E [indicatore 10 - allegato 1] con somministrazione giornaliera dei farmaci, seguito nella fase di continuazione (durata 18 settimane) da H e R sempre con somministrazione giornaliera per complessive 26 settimane (6 mesi) di terapia. Un recente trial clinico ha dimostrato la non-inferiorità di un regime giornaliero contenente rifapentina (non disponibile in Italia) e moxifloxacinina della durata di 4 mesi rispetto al regime standard della durata di 6 mesi sia nella popolazione generale sia nel sottogruppo HIV+ (193/2516 soggetti arruolati) (vedi par. 5.3.1).

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

È raccomandato l'inizio della terapia antitubercolare solo dopo aver raccolto almeno un campione biologico valido (par. 5.2.1). In tutti i pazienti con infezione da HIV e sospetta tubercolosi o con tubercolosi a localizzazione extra-polmonare è raccomandato raccogliere, anche in assenza di segni radiologici all'RX torace, campioni respiratori validi per escludere TB polmonare. Infatti l'infezione da HIV, è insieme al coinvolgimento multiorgano della tubercolosi, un fattore di rischio per isolamento di *M. tuberculosis* all'esame colturale dell'espettorato in soggetti con imaging del torace negativo.

Nei soggetti HIV+ è raccomandato lo schema di somministrazione giornaliera delle rifamicine (R/RFB) per l'intero ciclo terapeutico. L'infezione da HIV è uno dei fattori predittivi di fallimento della terapia antitubercolare. Le interruzioni della terapia antitubercolare nei pazienti HIV+ possono avvenire a causa di effetti collaterali dei farmaci o eventi avversi gravi. Se la causa dell'interruzione del trattamento è, invece, stata la scarsa aderenza, dovrebbe essere considerata la DOT.

Tabella 3 - Raccomandazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale nella tubercolosi HIV-associata

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

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

- **Preferito:**
 - Efavirenz con Rifampicina, associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir alafenamide (TAF^f).
- **Alternativo:**
 - Raltegravir BID con Rifampicina, associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir alafenamide (TAF^f).
 - Dolutegravir BID con Rifampicina, associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir alafenamide (TAF^f).
- **Opzionale:**
 - Darunavir/r con Rifabutina associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir alafenamide (TAF).

^a Nonostante EFV non sia raccomandato nell'ambito di un regime di prima linea nel paziente naïve, è il farmaco che ha mostrato i dati più robusti in termini di efficacia e sicurezza in trial clinici randomizzati in pazienti con TB HIV-associata. Se TB resistente a isoniazide è consigliato utilizzare rifampicina rispetto a rifabutina. **Non sono al momento disponibili dati sull'efficacia di terapie antiretrovirali duplice (es. dolutegravir/lamivudina o cabotegravir/rilpivirina) in pazienti che ricevono terapia antitubercolare, pertanto, BHIVA sconsiglia il loro utilizzo nella pratica clinica quotidiana sino alla disponibilità di ulteriori dati a supporto.**

^b In caso di inizio della ART nei primi mesi (in particolare primi 2 mesi) della terapia antitubercolare monitorare la possibile frequente insorgenza della sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (soprattutto nei soggetti con CD4+ < 100/mm³) e degli effetti collaterali da farmaci. La profilassi con prednisone nelle prime 4 settimane di ART (40 mg/die OS per le prime due settimane e 20 mg/die nelle successive 2 settimane) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di IRIS TB-associata in uno studio randomizzato placebo-controllato in pazienti che iniziano ART con conta di CD4+ <100 cellule/mm³, e va pertanto considerata.

^c Devono trascorrere almeno due settimane dall'assunzione dell'ultima dose di rifampicina prima di poter somministrare PI e/o NNRTI e/o INSTI non utilizzabili contemporaneamente alla rifampicina o prima di poter tornare al dosaggio regolare di DTG 50 mg/die in quanto l'effetto di induzione persiste anche dopo la sospensione del farmaco (washout sistema citocromo P450).

^d Nei soggetti con meningite tubercolare iniziare la ART dopo 2 mesi dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta iniziale dei CD4. **Alcuni esperti raccomandano un inizio più precoce della ART (dopo due settimane) a condizione di assicurare un monitoraggio attivo e continuo degli effetti collaterali dei farmaci e degli eventi avversi neurologici.** Nelle donne in gravidanza iniziare la ART il più precocemente possibile.



^e Va rilevato che l'immunoricostituzione indotta da una ART efficace può nei primi mesi dall'inizio della stessa slatentizzare una TB subclinica (non diagnosticata in precedenza) ("IRIS TB-associata *unmasking*"; vedi par. 5.3.3). Prima dell'inizio della ART deve essere sempre eseguita un'accurata valutazione dei segni/sintomi compatibili con la TB insieme all'esecuzione delle procedure diagnostiche al fine di escludere una TB attiva occulta/ *unmasking* (o una micobatteriosi una micobatteriosi non tubercolare). Nei soggetti in valutazione per IRIS TB-associata *unmasking* deve essere posta particolare cautela nel revocare la misura dell'isolamento respiratorio.

^f Per utilizzo TAF vedi nota b Tab. 14.

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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

Farmaco antiretrovirale	Uso con Rifabutina	Dosaggio mg/die		Uso con Rifampicina	Dosaggio mg/die	
		Rifabutina	Antiretrovirale		Rifampicina	Antiretrovirale
INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA (NNRTI)						
Nevirapina (NVP) Generico	SI	300 ^c	Invariato	NO	—	—
Efavirenz (EFV) Generico	SI	450 ^d	Invariato	SI	600	600 ^e
Etravirina (ETR) INTELENCE	SI ^f	300	Invariato	NO	—	—
Rilpivirina (RPV) EDURANT	SI	300	50	NO	—	—
Rilpivirina (RPV) EVIPLERA	SI ^g	300	RPV 25 + 25 ^g	NO	—	—
Doravirina (DOR) PIFELTRO ^h	SI	300	100x2	NO	—	—
INIBITORI DELLE PROTEASIⁱ						
Con booster di Ritonavir (PI/r): Atazanavir (ATV/r) REYATAZ; Darunavir (DRV/r) PREZISTA; Lopinavir (LPV/r) KALETRA	SI	150 ^l	Invariato ^l	SI (solo per LPV/r) ^m	600	800/200 ^m
Con booster di Cobicistat (PI/c): Atazanavir (ATV/c) EVOTAZ; Darunavir (DRV/c) REZOLSTA	NO ⁿ	—	—	NO	—	—
INIBITORI DELL'INTEGRASI (INSTI)						
Raltegravir (RAL) ISENTRESS	SI	300	invariato	SI ^o	600	800x2/die ^o
Elvitegravir (EVG)/cobicistat (c): STRIBILD, GENVOYA	NO ^p	—	—	NO	—	—
Dolutegravir (DTG): TIVICAY	SI	300	invariato	SI ^q	600	50x2/die ^r
Dolutegravir (DTG): TRIUMEQ	SI	300	invariato	SI ^q	600	DTG 50 + 50/die ^s
Bictegravir (BIC) BIKTARVY ^t	NO	—	—	NO	—	—
Cabotegravir/Rilpivirina (CAB/RPV-LA)	NO ^u	—	—	NO	—	—
ANTAGONISTI DEL CO-RECELTTORE CCR5						
Maraviroc (MVC) CELSENTRI	SI ^v	300	—	NO ^v	—	—
Inibitori attachment gp120						
Fostemsavir (FTR) RUKOBIA	SI	150-300 ^z	invariato	NO	—	—



- ^a Gli aggiustamenti posologici sopraindicati derivano da studi clinici nella maggioranza non controllati. E' comunque raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e viro-immunologico.
- ^b Gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa - NRTI (Zidovudina, Lamivudina, Abacavir, Emtricitabina, Tenofovir disoproxil fumarato-TDF) e gli inibitori della fusione (Enfuvirtide T-20) possono essere utilizzati con Rifampicina o Rifabutina sia singolarmente sia in associazione tra di loro senza nessuna modificazione del loro dosaggio o del dosaggio delle rifamicine. L'associazione di Tenofovir alafenamide fumarato (TAF) con le rifamicine, in particolare Rifampicina, è sconsigliata per l'effetto di induzione di queste ultime sulla glicoproteina con conseguente potenziale riduzione di livelli plasmatici di TAF. **Un recente studio condotto su volontari sani ha, tuttavia, mostrato che la concentrazione del tenofovir difosfato intracellulare (forma attiva del farmaco) sono risultate maggiori nei soggetti che assumevano TAF/3TC in associazione con rifampicina rispetto a coloro che assumevano TDF da solo. Questo risultato suggerisce la possibilità di somministrare TAF in associazione a rifampicina senza aggiustamenti del dosaggio. Tuttavia, il dato necessita di conferma sull'efficacia clinico-virologica e sui parametri farmacocinetici da studi più ampi e su popolazione che assume ART e terapia antitubercolare completa. Nei casi in cui l'impiego di TAF sia assolutamente necessario, solo in assenza di alternative valide, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico-virologico.**
- ^c Maggiore incidenza di rash e leucopenia vs EFV. Aumentata tossicità epatica: si raccomanda il frequente (ogni 2-4 settimane) monitoraggio degli esami di funzionalità epatica. Dosaggio settimanale Rifabutina: 300 mg per 3 volte alla settimana con DOT. L'uso di Nevirapina è sconsigliato nelle donne con $CD4 > 250/mm^3$ e negli uomini con $CD4 > 400/mm^3$ (elevata tossicità epatica). È consigliato valutare altre opzioni terapeutiche.
- ^d Alcuni esperti consigliano Rifabutina al dosaggio di 600 mg/die. Dosaggio settimanale Rifabutina: 600 mg per 3 volte alla settimana con DOT (valido solo se EFV non è associato a PI). È raccomandato uno stretto monitoraggio per i possibili effetti tossici da RFB: p.e. uveiti o neutropenia o aumento ALT.
- ^e **EFV può essere prescritto alla dose standard di 600 mg con la rifampicina indipendentemente da etnia e peso. L'aumento del dosaggio del farmaco sulla base del peso non è più raccomandato.** EFV non può essere somministrato con le rifamicine insieme ad altri NNRTI o PI/c o PI/r o InI.
- ^f L'associazione ETR/RFB deve essere utilizzata con cautela ed in assenza di alternative valide. L'uso di ETR con RFB in associazione ad altri PI/r è sconsigliato.
- ^g EVIPLERA (Rilpivirina in associazione fissa con emtricitabina e TDF). L'associazione RPV/RFB deve essere utilizzata con cautela ed in assenza di alternative valide; in questi casi si raccomanda di assumere una compressa aggiuntiva da 25 mg di Rilpivirina al giorno in contemporanea a EVIPLERA. È raccomandata l'esecuzione del TDM. La co-somministrazione di ODEFSEY (Rilpivirina in associazione fissa con Emtricitabina e TAF) con le rifamicine è controindicata.
- ^h DELSTRIGO (Doravirina in associazione fissa con Lamivudina e TDF): con Rifabutina somministrare una dose al giorno da 100 mg di Doravirina circa 12 ore dopo DELSTRIGO, da continuare per almeno due settimane dopo la sospensione di Rifabutina. Dopo la sospensione di R attendere 4 settimane prima di iniziare Doravirina.
- ⁱ Alcune associazioni tra classi di farmaci antiretrovirali, quali PI/r o PI/c + INSTI o NNRTI, con le rifamicine sono di norma sconsigliate (escluso EVG in associazione con PI/r e RFB). Nei casi in cui l'impiego sia assolutamente necessario, solo in assenza di alternative valide, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico/virologico e di TDM.
- ^l Dosaggio settimanale Rifabutina: 300 mg per 3 volte alla settimana con DOT. È consigliata l'esecuzione del TDM di PI/r e rifabutina. È raccomandato uno stretto monitoraggio per i possibili effetti tossici da RFB: p.e. uveiti o neutropenia o aumento ALT.
- ^m **La co-somministrazione di rifampicina riduce le concentrazioni degli inibitori delle proteasi di più del 75%, di conseguenza, l'associazione è generalmente controindicata. Tuttavia, per LPV/r, sono stati effettuati tentativi basati sull'utilizzo di una dose raddoppiata del farmaco (800/200 mg bid) o di un "superboosting" di ritonavir (400/400 mg bid) in associazione alla rifampicina. L'uso di una dose raddoppiata di LPV/r (800/200 mg bid) in associazione alla rifampicina ha dimostrato buona tollerabilità e buoni risultati in termini di parametri farmacocinetici e risposta alla terapia antitubercolare anche se la soppressione virologica è risultata subottimale. Alcuni esperti considerano questa strategia una possibile alternativa nei casi in cui sia necessario usare una ART contenente PI. In caso di utilizzo di questa strategia terapeutica si raccomanda frequente monitoraggio della funzionalità epatica e della risposta virologica. Un recente trial clinico ha valutato anche l'utilizzo di dose raddoppiata di DRV/r (1600/200 qd o 800/100 bid) in associazione a rifampicina ma lo studio è stato interrotto precocemente per l'alto tasso di epatotossicità e la riduzione significativa delle concentrazioni di DRV nel gruppo qd. Pertanto, l'utilizzo di DRV/r, anche con aggiustamento del dosaggio, in associazione alla rifampicina, non è raccomandato.**
- ⁿ Allo stato attuale l'associazione ATV/c o DRV/c con rifabutina non è raccomandata. Alcuni esperti suggeriscono, in assenza di alternative valide, l'uso di rifabutina con PI boosterato con cobicistat al dosaggio di 150 mg x3/settimana (invece di 150 mg/die) per ridurre il rischio di tossicità da rifabutina; in questi casi è raccomandato, oltre TDM, uno



stretto monitoraggio virologico e dei possibili effetti tossici da RFB (p.e. uveiti, neutropenia, aumento ALT). La co-somministrazione di SYMTUZA (DRV/c in associazione con Emtricitabina e TAF) con le rifamicine è controindicata.

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

^p STRIBILD: EVG/c in associazione fissa con Tenofovir (TDF) e Emtricitabina. GENVOYA: EVG/c in associazione fissa con Tenofovir (TAF) e Emtricitabina. L'associazione di Tenofovir alafenamide fumarato (TAF) con le rifamicine, in particolare Rifampicina, è sconsigliata. EACS consente l'associazione di STRIBILD con RFB, se non alternative valide, al dosaggio di 150 mg tre volte la settimana (BHIVA al dosaggio di 150 mg/die): in questi casi si raccomanda uno stretto monitoraggio virologico e dei possibili effetti tossici da RFB.

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

^r Quando co-somministrato con rifampicina, il dosaggio di DTG va raddoppiato a 50 mg bid. **Un recente studio basato su modelli farmacocinetici di popolazione ha mostrato che anche il dosaggio di DTG 100 mg qd in co-somministrazione con rifampicina raggiunge target di concentrazione adeguati. L'efficacia e la tollerabilità in-vivo di questo dosaggio necessitano valutazione nel contesto di trials clinici su soggetti con co-infezione HIV/TB.**

^s Poiché la dose di DTG è 50 mg due volte al giorno quando cosomministrato con rifampicina, la cosomministrazione di rifampicina con TRIUMEQ non è raccomandata; se non alternative valide aggiungere DTG (TIVICAY) 50 mg/die.

^t Allo stato attuale BIKTARVY (Bictegravir in associazione fissa con Emtricitabina e TAF) è controindicato con le rifamicine. **E' in corso uno studio randomizzato in aperto per valutare l'efficacia antiretrovirale di Bictegravir in associazione fissa con Emtricitabina e TAF al dosaggio di due cpr al giorno in pazienti con TB farmacosensibile che assumono rifampicina vs DTG/TDF/3TC.**

^u La co-somministrazione di Cabotegravir/Rilpivirina con rifampicina/rifabutina determina una significativa riduzione delle concentrazioni, pertanto è sconsigliata. Le linee guida EACS non riportano interazioni per la co-somministrazione di Cabotegravir orale e rifabutina mentre la co-somministrazione con rifampicina è controindicata.

^v Se MVC utilizzato con RFB e Fosamprenavir/r (debole induttore o inibitore del citocromo CYP3A) dosaggio 300 mg x 2/die; se MVC utilizzato con RFB e un PI/r potente inibitore del citocromo CYP3A (quali Atazanavir/r o Darunavir/r) dosaggio 150 mg x 2/die. L'associazione di MVC con rifampicina dovrebbe essere considerata con cautela e solo in assenza di alternative valide (è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio): se MVC utilizzato con R ed un debole inibitore del citocromo CYP3A (p.e. Fosamprenavir/r) dosaggio 600 mg x 2/die; non utilizzare MVC con R ed un potente inibitore del citocromo CYP3A (quali Atazanavir/r o Darunavir/r). Non utilizzare MVC in associazione a R e Efavirenz

^z Se utilizzato con PI senza booster di Ritonavir RFB 300 mg/die; se utilizzato con PI con booster di Ritonavir RFB 150 mg/die.



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

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

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

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

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

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

- numero di linfociti CD4+ < 50/mm³ prima dell’inizio della ART,
- risposta viro-immunologica alla ART (elevata viremia HIV pre-ART e significativa riduzione in ART),
- breve intervallo di tempo (<30 giorni) tra l’inizio della terapia antitubercolare e della ART,
- gravità della malattia tubercolare (localizzazione disseminata o extrapolmonare),
- conversione del test tubercolinico documentato in precedenza negativo.

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

La diagnosi di IRIS è principalmente una diagnosi clinica: il sospetto iniziale nasce dall’osservazione di manifestazioni cliniche “impreviste e/o insolite”.

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

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

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

La IRIS TB-associata è una sindrome di solito autolimitante: nella maggioranza dei casi dura 1-6 settimane. Le manifestazioni cliniche più comuni sono: ricomparsa della febbre (57-87% dei casi); comparsa o aggravamento di una linfadenopatia (70% dei casi): intratoracica, e poi addominale, cervicale, ascellare, sopraclavare e inguinale; peggioramento della sintomatologia respiratoria (nel 28% dei casi con ricomparsa della tosse e/o dispnea) fino a quadri di ARDS; dolore addominale; aggravamento del quadro radiologico polmonare (in particolare infiltrati, versamenti pleurici, comparsa di cavitazioni, ecc.) o addominale (linfadenopatie, ascessi retroperitoneali). Inoltre, sono riportati in letteratura: peggioramento clinico di TB cutanea, forme neurologiche (12% dei casi: aumento delle dimensioni di tubercolomi cerebrali, meningiti, mieloradicopatie), comparsa di sierositi (pleurite, pericardite, peritoniti con o senza versamento), ipercalcemia, ascessi intraddominali (milza, fegato) e m. psoas, perforazione



intestinale, parotite, orchiepididimite, IRA, artrite. È stata inoltre descritta in soggetti con AIDS una forma radiologica di TB non comune come la "polmonite organizzativa".

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

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

La risposta ai corticosteroidi non conferma la diagnosi di IRIS e prima dell'uso va esclusa una possibile resistenza ai farmaci antitubercolari. Valutare sempre la necessità del drenaggio chirurgico nelle forme ascessuali.

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

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

5.4 Terapia della TB extrapolmonare farmacosensibile

I principi di base della terapia antitubercolare delle forme polmonari (Par. 5.3) sono validi anche per le forme extrapolmonari, sebbene gli studi clinici controllati randomizzati che hanno valutato il trattamento in queste ultime forme siano meno numerosi rispetto a quelli delle forme polmonari. Il trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacosensibile prevede nella fase iniziale (durata 2 mesi) l'associazione di 4 farmaci (H, R, Z e E), seguito dalla fase di continuazione (durata 4-7 mesi) dall'associazione di H e R per complessivi 6-9 mesi di terapia (con l'eccezione delle forme riportate nella tabella 5 nelle quali la fase di continuazione viene protratta per 10 mesi). Per la raccolta dei campioni biologici da siti extrapolmonari vedi allegato 4. **La durata complessiva del trattamento riportata nella tab. 5 deve essere rivalutata in base ai dati clinici, microbiologici e di imaging.**

Tabella 5 - Trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacosensibile degli adulti

Localizzazione	Durata complessiva della terapia in mesi	Note
Linfonodale	6 ^a	Possibile beneficio dal drenaggio linfonodale. Valutare anche micobatteri atipici.
Osteoarticolare	9 (12 mesi HIV+) ^b	Valutazione chirurgica nella forma vertebrale se compressione midollare o instabilità della colonna vertebrale.
Pleurica	6	Empiema tubercolare richiede drenaggio pleurico (spesso con approccio chirurgico tradizionale o videoassistito) ed una durata maggiore della terapia.
Pericardica	6	Dosaggio prednisolone: iniziare con 60 mg/die (adulti) scalando progressivamente fino a sospendere dopo 2-3 settimane.
Meningea/SNC	12	vedi par. 5.4.1 e par. 5.5 vedi Tab. 6 per l'uso dei farmaci nella TB meningea/SNC
Malattia disseminata (compresa forma miliare)	9 (12 mesi HIV+) ^b	Escludere localizzazione SNC per la durata della terapia. Nella localizzazione epatica sono frequenti le alterazioni degli esami di funzionalità epatica. Alcuni esperti suggeriscono l'uso di corticosteroidi nelle forme con insufficienza respiratoria
Genitourinaria	6	Se ostruzione ureterale/idronefrosi procedure chirurgiche; nefrectomia in casi particolari.
Peritoneale/intestinale	6	Dati non conclusivi sull'efficacia dei corticosteroidi nella riduzione delle complicazioni fibrotiche.
Cutanea	6	

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

^b alcuni esperti raccomandano una durata complessiva di 12 mesi nella tubercolosi spinale con complicanze neurologiche e nella tubercolosi disseminata nei soggetti HIV-. L'estensione della durata della terapia a 12 mesi nelle forme osteoarticolare e disseminata dei soggetti HIV+ si basa su opinioni di esperti. NICE raccomanda una durata di 6 mesi nella tubercolosi spinale senza interessamento del SNC. Alcuni esperti suggeriscono l'uso preoperatorio del drenaggio percutaneo tramite catetere nella TB spinale con ascesso del muscolo psoas al fine di aumentare l'efficacia della terapia medica, ridurre il trauma chirurgico e le complicanze post operatorie.

5.4.1 Terapia della tubercolosi meningea/SNC

Nella meningite tubercolare (urgenza infettivologica) un ritardo diagnostico e terapeutico è associato ad un'elevata mortalità e/o sequele neurologiche; di conseguenza nei casi sospetti il trattamento empirico deve essere iniziato il più precocemente possibile senza attendere la conferma dei test molecolari o microbiologici, o anche se negativi.

In un trial clinico di fase II randomizzato in doppio cieco è stata valutata l'efficacia di R ad alte dosi (fino a 30 mg/Kg/die OS nel primo mese) con conseguente aumento della concentrazione a livello del liquor: nei 20 soggetti trattati con 30 mg/Kg è stata osservata una riduzione della mortalità vs 40 soggetti trattati con 10-20 mg/Kg/die senza aumento degli eventi avversi di grado 3 o 4. Un ulteriore trial di fase II nella meningite tubercolare, di recente pubblicazione, ha documentato come le linee guida internazionali attuali comportino delle concentrazioni subterapeutiche di R nel liquor, mentre elevati dosaggi somministrati per via endovenosa ed orale (rispettivamente 20 mg/Kg e 35mg/Kg) oltre ad essere sicuri comportano rispetto allo *standard of care* un incremento della concentrazione liquorale di 6 e 8 volte, superando la MIC per la R. Attualmente sono in corso numerosi trials di fase 3 sull'uso di R ad alte dosi (30-35 mg/Kg); anche H somministrata ad alte dosi (10 mg/Kg) è oggetto di studio in un trial randomizzato. Stante le attuali evidenze di letteratura disponibili il Comitato di redazione raccomanda condizionatamente l'utilizzo della R ad alte dosi (20 mg/Kg/die), in assenza di controindicazioni, almeno nel primo mese di terapia della meningite tubercolare (previo consenso informato).

L'OMS raccomanda la sostituzione nello schema terapeutico di E con S; CDC/ATS e NICE raccomandano lo schema iniziale standard con E come quarto farmaco.

Alcuni esperti suggeriscono l'uso nei primi 2 mesi della Lfx. Un recente studio osservazionale prospettico ha mostrato un basso tasso di mortalità e di disabilità neurologica con un regime terapeutico intensificato (Lfx e un farmaco iniettabile al posto di E) nella TB meningea sensibile, e con l'utilizzo di Lzd e carbapenemi nella TB MDR.

Per quanto riguarda la terapia adiuvante antinfiammatoria nella TB meningea/SNC sono in corso 3 trials volti a definire il ruolo dell'aspirina nei pazienti affetti da meningite tubercolare. Dati clinici preesistenti mostrano infatti una potenziale riduzione della mortalità e del tasso di infarti cerebrali ad elevati dosaggi (1 gr/die).

Sono invece necessari studi clinici randomizzati per definire il ruolo di un'altra terapia adiuvante, la talidomide. La sua azione immunomodulante è stata studiata sia in modelli animali che in pazienti affetti da meningite tubercolare, con risultati contrastanti.

L'efficacia della terapia corticosteroidica adiuvante nel ridurre la mortalità della meningite tubercolare è ormai comprovata, e si rimanda al paragrafo 5.5 per il dosaggio.

Considerare la terapia chirurgica in caso di ipertensione endocranica.

CDC/ATS considerano la ripetizione dell'esame chimico-fisico del liquor quale monitoraggio dell'efficacia terapeutica nelle fasi iniziali; PCR-DNA è rilevabile su liquor fino ad un mese dopo l'inizio del trattamento.

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

Tabella 6 - Farmaci antitubercolari nelle infezioni del SNC

Farmaco	Passaggio attraverso la barriera emato-liquorale (% livelli sierici)
Isoniazide	Buono (20-100%)
Rifampicina	Sufficiente; meningite (10-20%); aumento concentrazione liquorale se somministrata ad alte dosi (vedi par. 5.4.1)
Rifabutina	Buono (30-70%)
Pirazinamide	Buono (75-100%)
Etambutolo	Sufficiente solo nella meningite (4-64%)
Fluorochinoloni (Lfx, Mfx)	Meningite (50-90%). Buono (Lfx 75 %)
Bedaquilina	Esperienza limitata nella meningite tubercolare. Sono riportati dati in letteratura di insufficienti livelli di Bdq nel liquor; necessari ulteriori studi.
Cicloserina	Buono (50-100%), meningite (80-100%)
Clofazimina	Esperienza molto limitata nella meningite tubercolare. Sono riportati dati in letteratura di insufficienti livelli di Cfz nel liquor
Linezolid	Buono (50-75%)
Imipenem/Cilastatina Meropenem	Sufficiente (10-20%). Sia Imipenem che Meropenem raggiungono concentrazioni apprezzabili nel liquor ma Meropenem è ritenuto essere meno neurotossico (convulsioni); la neurotossicità si manifesta soprattutto in caso di insufficienza renale.
Amoxicillina/ Clavulanato	Sufficiente solo nella meningite
Aminoglicosidi	Insufficiente; per via intratecale efficacia non dimostrata



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

(S, Amk)	
Delamanid/Pretomanid	Esperienza molto limitata nella meningite tubercolare; sono riportati dati in letteratura di insufficienti livelli di DIm nel liquor.
Etionamide Protionamide	Buono (100%)
PAS	Sufficiente solo nella meningite (10-50%)



5.5 Terapia corticosteroidea nella TB

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

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

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

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

Nella meningite tubercolare (vedi Par. 5.4.1) l'uso dei corticosteroidi in aggiunta alla terapia specifica è associato ad una riduzione significativa della mortalità (soprattutto nei bambini) e delle sequele neurologiche rispetto alla sola terapia antitubercolare.

Dosaggio desametasone nella meningite tubercolare degli adulti:

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

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

Nella pericardite tubercolare l'uso dei corticosteroidi è associato alla riduzione significativa della mortalità e ad una minore tendenza alla cronicizzazione della pericardite a 24 mesi di follow-up (oltre che riduzione, non significativa, del ricorso a ripetute pericardiocentesi) nei confronti della sola terapia antitubercolare: anche in questa metanalisi gli autori evidenziano la scarsa dimensione del campione esaminato.

CDC/ATS suggeriscono l'utilizzo dei corticosteroidi nella pericardite tubercolare solo nelle forme ad alto rischio di complicanze infiammatorie quali versamento moderato con un'elevata quota di cellule/marcatori infiammatori nel liquido pericardico o nelle forme con segni precoci di pericardite costrittiva. NICE supporta invece un utilizzo standard di prednisolone (equivalente al prednisone) al dosaggio di seguito riportato nella tabella 5.



5.6 Farmacovigilanza e gestione clinica degli eventi avversi ai farmaci antitubercolari

5.6.1 Monitoraggio e gestione attivi degli eventi avversi (aDSM)

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

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

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

5.6.2 Epatite da farmaci

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

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

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

Occorre escludere altre cause di epatite acuta e l'uso di altri farmaci non antitubercolari o sostanze potenzialmente epatotossiche quali integratori (anche a base di erbe). L'assunzione di alcolici durante il trattamento deve essere abolita. I pazienti vanno informati sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere tempestivamente contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta (astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine ipercromiche). In caso di epatite fulminante va valutata la trapiantabilità del paziente. I casi di epatite fulminante attribuita ai farmaci antitubercolari, in qualunque fase della terapia sopraggiungano, sembrano avere un esito peggiore di quello osservato nelle forme associate a epatite acuta virale. Il meccanismo patogenetico sottostante non è ancora del tutto chiaro.

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

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

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

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

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

- Epatite asintomatica: se transaminasi superiori a 5 volte o bilirubinemia superiore a 2 volte i valori normali nei soggetti senza fattori di rischio.

Valutare nelle forme gravi di epatite (transaminasi superiori a 10 volte i valori normali) anche glicemia e TP. In generale, l'epatite dovuta a farmaci si risolve con l'interruzione del farmaco sospetto.

Schema di reintroduzione dopo un episodio di epatotossicità

Reintrodurre i farmaci potenzialmente epatotossici dopo normalizzazione delle transaminasi e bilirubina nei pazienti con epatopatia/fattori di rischio per epatite tossica; negli altri soggetti reintrodurre i farmaci potenzialmente epatotossici dopo riduzione delle transaminasi al di sotto di due volte i valori normali, normalizzazione della bilirubina e significativo miglioramento della sintomatologia, se presente. E, S e cicloserina possono continuare a essere assunti.

Se l'epatite è stata grave (transaminasi superiori a 10 volte i valori normali) non reintrodurre Z (vedi tab. 12).

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

Prevalente danno epatocellulare se solo ALT > 5 volte il valore normale o rapporto ALT/ALP > 5. Prevalente danno colestatico se solo ALP > 2 volte il valore normale o rapporto ALT/ALP < 2. *Pattern* misto se rapporto ALT/ALP tra 2 e 5. Schema di reintroduzione sequenziale dei farmaci a dosaggio pieno (si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio):

- Danno epatocellulare: E (se sospeso) → R → H → Z; aggiungere un farmaco ogni 5 giorni (se non aumento transaminasi). Valutare reintroduzione di Z in base alla gravità dell'epatite (eventuale sostituzione con S o Mfx/Lfx).
- Danno colestatico: E (se sospeso) → H → Z → R; aggiungere un farmaco ogni 5 giorni (se non aumento transaminasi o bilirubina). Valutare reintroduzione di Z in base alla gravità dell'epatite (eventuale sostituzione con S o Mfx/Lfx).
- Se malattia tubercolare grave mantenere E + S + Lfx durante l'epatite.

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

5.6.3 Reazioni allergiche

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

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

Reintroduzione (tabella 7) con il seguente modo (1 → 5): iniziare con R e se non reazioni, dopo un giorno di dosaggio pieno aggiungere H, poi se non reazioni aggiungere Z; se la reazione non si ripresenta presumere l'E, se precedentemente somministrato, responsabile della reazione e continuare il trattamento senza E, sostituendolo.

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

Tabella 7 - Ripristino della terapia antitubercolare dopo un episodio di ipersensibilità

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

5.6.4 Gestione degli altri eventi avversi

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

Tabella 8 - Gestione degli eventi avversi più comuni ai farmaci antitubercolari

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



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

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

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

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



5.6.5 Come prevenire gli eventi avversi

La terapia della TB MDR può durare fino a 20-24 mesi e richiede la somministrazione di più antimicobatterici contemporaneamente. L'uso prolungato dei farmaci antitubercolari può associarsi alla comparsa di EA anche gravi, con possibilità di sequele permanenti e invalidanti. Non solo, la comparsa degli effetti secondari dei farmaci si associa spesso ai casi di abbandono della terapia o alla mancata aderenza al trattamento da parte del paziente, con rischio di fallimento terapeutico.

Da un punto di vista generale, occorre che il medico si attenga ai protocolli standardizzati di terapia, ai dosaggi dei farmaci da prescrivere e sappia adattare il trattamento alle caratteristiche del paziente, alla sua anamnesi farmacologica dettagliata e alle comorbidità presentate (vedi par. 5.10).

Per ogni farmaco antitubercolare in uso nei casi di TB sensibile e resistente è fondamentale che l'èquipe che supervisiona la gestione del caso (medico e infermiere TB Case manager) informi adeguatamente il paziente, tra l'altro (vedi par. 5.10.1), sulla modalità di assunzione, sui possibili eventi avversi e sui comportamenti da adottare per ridurre il rischio degli stessi (vedi par. 5.13: istruzioni per il paziente). In questo modo il paziente impara a gestire la sua terapia ed a contattare attivamente l'èquipe in caso di bisogno. Va ricordato che l'èquipe medico-infermieristica deve ricercare attivamente, intervistando il paziente e visitandolo, la comparsa di eventuali eventi avversi al fine di evidenziarne precocemente l'insorgenza (ancora in fase asintomatica/ subclinica), in modo da prevenire le reazioni gravi con conseguenti effetti positivi sull'esito della terapia.



5.7 Gestione della TB in condizioni cliniche particolari

5.7.1 Epatite e cirrosi

L'epatotossicità in corso di terapia antitubercolare è più frequente nei pazienti affetti da infezione cronica virale da HBV, HCV e nei pazienti con infezione HIV; in questi pazienti è opportuno considerare l'uso di antivirali, i quali, bloccando la replicazione di HBV/HCV, riducono l'intensa citolisi e la disfunzione epatica e quindi il rischio di interrompere il trattamento per la tossicità epatica da antitubercolari. Ridurre il rischio di effetti collaterali epatici in questi pazienti trattando l'infezione cronica virale è fondamentale per completare un regime terapeutico prolungato.

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

Nei soggetti con epatopatia cronica HCV-associata in generale è consigliato completare prima la terapia antitubercolare poiché la co-somministrazione di rifampicina (induttore del citocromo P-450) con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta per HCV è controindicata. La decisione va comunque discussa caso per caso. **Recenti evidenze suggeriscono che la co-somministrazione dei nuovi antivirali ad azione diretta e dei farmaci antitubercolari di seconda linea per le forme MDR/XDR è sicura e consigliata per contenere l'epatotossicità e la progressione della malattia epatica.**

Per le interazioni farmacologiche con la ART vedi tabella 4.

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

- Se R non può essere introdotta: terapia per la TB RR (tab. 12), valutando caso per caso;
- Se H non può essere introdotta: vedi tabella 12 (R+E+Lfx+Amk per 2 mesi, poi R+ E+Lfx per 10 mesi);
- Se Z non può essere introdotta: R+H+E per 2 mesi, poi R+H per 7 mesi; R+H+E+S per 2 mesi, poi R+H per 6 mesi.

E' consigliato l'uso di Lfx al posto di Mfx nei pazienti con cirrosi epatica (parere di esperti). Non vi è alcuna differenza nel trattamento delle forme polmonari o extra-polmonari nella scelta dei farmaci, anche se nelle localizzazioni ossee o del sistema nervoso centrale il trattamento generalmente deve essere prolungato talvolta fino a 18 mesi. Dati certi nei pazienti cirrotici non sono tuttavia disponibili.

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

L'assunzione di alcolici durante il trattamento deve essere abolita. **Una recente revisione sistematica ha confermato come l'uso di alcolici è associato ad un outcome peggiore (morte e fallimento terapeutico) sia nelle forme farmaco sensibili che in quelle resistenti ai farmaci.** I pazienti vanno informati sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere tempestivamente contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano una riacutizzazione dell'epatopatia (ad esempio astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine ipercromiche).

Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta non iatrogena

Escludere l'uso di farmaci non tubercolari e di integratori (anche a base di erbe) potenzialmente epatotossici.

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

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

5.7.2 Insufficienza renale

Il rischio di tubercolosi nel paziente uremico è 7-15 volte più elevato che nella popolazione generale. Nei pazienti con insufficienza renale è in generale raccomandato l'aumento dell'intervallo tra le dosi dei farmaci antitubercolari piuttosto che la riduzione delle dosi dei farmaci stessi (per il rischio di avere così una concentrazione di picco troppo bassa). Di conseguenza, nei pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min (stadio 4 malattia renale cronica) si consigliano le modificazioni nella frequenza della somministrazione e/o del dosaggio riportate nella tabella 9.

Nei soggetti in emodialisi (rischio aumentato di TB) è raccomandata l'assunzione dei farmaci antitubercolari (soprattutto se con indicazione alla somministrazione trisettimanale come E o Z) dopo la seduta di emodialisi. Nei pazienti in emodialisi è consigliato il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci, in particolare di etambutolo e aminoglicosidi tra quelli di prima linea (concentrazione di picco ad 1 ora dalla somministrazione e concentrazione a valle prima della successiva somministrazione).



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

Tabella 9 - Frequenza e dosaggio dei farmaci antitubercolari nell'insufficienza renale

Farmaco	Frequenza e dosaggio
Isoniazide	Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato
Rifampicina	Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato
Rifabutina	Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato
Pirazinamide	Dosaggio standard (tab. 16) tre volte alla settimana
Etambutolo	Dosaggio standard (tab. 16) tre volte alla settimana
Levofloxacina	Dosaggio standard tre volte alla settimana
Moxifloxacina	Frequenza e dosaggio giornaliero invariato
Bedaquilina	Utilizzare con cautela se clearance creatinina <30 ml/min (le concentrazioni possono essere aumentate: valutare rischio/beneficio). Poiché bedaquilina è altamente legata alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere rimossa in modo significativo dal plasma per mezzo di emodialisi o dialisi peritoneale.
Linezolid	Frequenza e dosaggio giornaliero invariato
Cicloserina	500 mg tre volte alla settimana
Clofazimina	Frequenza e dosaggio giornaliero invariato
Meropenem/Imipenem	500 mg due volte al giorno
Streptomina	Dosaggio standard due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Amikacina	Dosaggio standard due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Delamanid	Non utilizzare se clearance creatinina <30 ml/min
Pretomanid	La sicurezza e l'efficacia di pretomanid in popolazioni con compromissione renale non sono state stabilite. L'uso in pazienti con compromissione renale non è raccomandato.
Etionamide/Protionamide	250-500 mg al giorno
PAS	4 g due volte al giorno

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

5.7.3 Gravidanza

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

La TB rappresenta la 3° causa di morte tra le donne in gravidanza. La diagnosi precoce può essere difficile per la comparsa di sintomi aspecifici e spesso attribuibili alla gravidanza stessa. L'impatto della TB sull'andamento della gravidanza è influenzato da molti fattori quali: la diagnosi precoce, l'eventuale disseminazione della malattia tubercolare, l'andamento della gravidanza al momento della diagnosi, la coinfezione HIV, la farmacoresistenza. La diagnosi precoce è la chiave per migliorare l'outcome della madre e del nascituro in quanto consente di trattare la malattia quando si trova in una fase meno avanzata. Iniziare il trattamento nel primo trimestre della gravidanza è associato ad un outcome migliore. Attualmente però non esistono linee guida ufficiali sullo screening della tubercolosi in gravidanza; va rilevato che durante la gravidanza e nel puerperio è descritto nelle donne provenienti da paesi ad elevata endemia un aumentato rischio di TB.

Tra le complicanze più frequenti si riportano: scarso accrescimento del feto, basso peso alla nascita, aumento degli aborti spontanei e non ultimo un aumento della mortalità materna e neonatale. La diffusione transplacentare del micobatterio e/o l'aspirazione di fluido amniotico contaminato, sebbene siano eventi rari, possono determinare un'infezione congenita, che è fatale in circa il 50% dei casi.

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

OMS, BTS e IUATLD considerano l'uso dei farmaci di prima linea nella TB in gravidanza efficace e sicuro per la mamma e il feto; solo ATS/CDC sconsigliano l'uso della pirazinamide che riservano alle forme MDR o nei casi di coinfezione HIV

suggerendo un regime terapeutico con HRE per almeno 6 mesi. Il supplemento di vitamina K prima del parto è indicato per prevenire il rischio di anemia emolitica da esposizione alla rifampicina (Fitomenadione 10 mg/die OS, se non controindicazioni). In gravidanza è controindicato l'utilizzo di iniettabili, Eto/Pto e Delamanid (vedi tab. 10). Sebbene Lfx e Mfx siano stati utilizzati nella TB MDR in gravidanza, il loro uso non può essere raccomandato di routine. Nei casi di TB MDR la scelta del regime terapeutico individualizzato andrà fatta tenendo conto del rapporto rischio/beneficio per l'eventuale possibile teratogenicità e comunque previa informazione e consenso informato *ad hoc*: utilizzare un regime con almeno 4 farmaci efficaci più la pirazinamide. **L'uso della Bedaquilina è stato associato a scarso accrescimento fetale.**

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

 Tabella 10 - Uso dei farmaci antitubercolari in gravidanza^a

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

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

5.7.4 Trapianto di organo solido

Nei paesi industrializzati l'incidenza di TB in soggetti sottoposti a trapianto di organo solido varia dal 1,2% al 6,4%, mentre sale al 12% nei paesi ad alta endemia. Il rischio di TB è sostanzialmente aumentato nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido con un'incidenza di almeno 4 volte quella della popolazione generale. Nei trapiantati di



organo solido la riattivazione di una ITL acquisita in passato è il meccanismo più frequentemente responsabile dell'insorgenza di una TB attiva nei paesi a bassa incidenza, anche se non sono infrequenti casi di trasmissione da donatore o malattia post-trapianto favorita dalla terapia immunosoppressiva. La malattia insorge nella maggioranza dei casi nel primo anno dal trapianto (mediana 9 mesi; range 0,5-13 mesi, la maggior parte degli studi riportano mediane di 8-14 mesi) anche se sono descritti casi a più di due anni dallo stesso. Il rischio di infezione trasmessa da donatore è maggiore nei trapianti di polmone, ma sono descritti anche casi di TB trasmessa da donatori di rene e fegato, mentre sembra inferiore nei riceventi di trapianto di midollo osseo.

La TB nel paziente trapiantato è correlata alla maggiore probabilità di perdita del graft e ad un aumento della mortalità. La mortalità associata allo sviluppo di TB attiva post-trapianto raggiunge valori compresi tra il 20% e il 30%, con tassi di perdita dell'organo trapiantato del 15%. Fattori di rischio per una mortalità più elevata sono le forme disseminate, il rigetto dell'organo trapiantato o la somministrazione di immunoglobuline anti linfociti T. Il fattore di rischio principale di riattivazione in questi pazienti è la terapia immunosoppressiva richiesta per impedire un possibile rigetto. I fattori di rischio associati a TB nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido sono l'età, il trapianto di polmone, alcuni immunosoppressori come le immunoglobuline anti linfociti T e, nel trapianto di rene, una storia prolungata di emodialisi pretrapianto e HCV positività. La localizzazione più frequente della TB è quella polmonare (76%), seguita dalle extrapolmonari che possono colpire ogni organo (30%) e dalle forme disseminate (16%). La presentazione radiologica può variare da una radiografia del torace normale alla presenza di opacità interstiziali e/o consolidamenti lobari; le lesioni cavitari sono meno comuni rispetto alla popolazione immunocompetente. In alcune casistiche è stata riscontrata una correlazione tra l'organo trapiantato ed il pattern radiologico. Nel trapianto di polmone e di cuore il pattern più frequente è la presenza di cavitazione o l'aspetto "tree-in-bud"; il trapianto di rene invece presenta più frequentemente un coinvolgimento miliareforme e/o la presenza di linfadenopatie mediastiniche. Nei soggetti trapiantati la TB si può associare ad altre infezioni (Citomegalovirus, *Nocardia spp*, *Apergillus spp*, polmoniti batteriche, ecc.). La sintomatologia è spesso atipica e nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido con febbre di natura da determinare deve essere sempre sospettata la TB. I segni e i sintomi della insufficienza d'organo terminale che rende necessario il trapianto possono essere confusi con le proteiformi manifestazioni della TB. Nel trapiantato sono più frequenti presentazioni cliniche atipiche come piomiositi, ulcere cutanee, tenosinoviti e, nella TB trasmessa da donatore, la localizzazione di malattia può interessare l'organo trapiantato oppure manifestarsi come infezione del sito chirurgico.

Terapia della TB nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo

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

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

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

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

Nei pazienti trapiantati è stata rilevata un'elevata incidenza di effetti collaterali, quali neuropatia periferica, gotta e, in particolare, tossicità epatica (più frequentemente con gli schemi a 4 farmaci, nei trapiantati di fegato o rene e con l'uso di Z nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato); l'ipertransaminasemia è spesso transitoria e quasi mai si accompagna ad iperbilirubinemia. È stato recentemente riportato un tasso di epatotossicità da terapia antitubercolare nei trapianti di organo del 20%, fino ad arrivare al 27,5% nei trapianti di fegato, per tale ragione è necessario monitorare con attenzione la funzionalità epatica in questi pazienti.

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

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

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

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

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

Tabella 11 - Schemi raccomandati per la TB nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo

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

5.7.5 TB nei soggetti in trattamento con farmaci biotecnologici

In tutti i soggetti che devono assumere farmaci ad azione anti-TNF α (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, ecc.), inibitori di JAK (Baricitinib, Tofacitinib) o inibitori di IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab) deve essere eseguita una valutazione rischio di riattivazione della TB e del rischio derivato dal farmaco biotecnologico da utilizzare. È raccomandato lo screening dell'ITL (vedi par. 5.12.3).

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

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

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

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

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

In caso di terapia con inibitori di JAK il farmaco va sospeso ed iniziata la terapia antitubercolare; valutare eventuale tossicità epatica (eventuale sostituzione Z con Mfx). Tofacitinib è metabolizzato dall'isoenzima CYP3A4 e R riduce l'esposizione a Tofacitinib del 75%; di conseguenza la co-somministrazione di R con Tofacitinib è sconsigliata.

La co-somministrazione di Baricitinib con R non ha determinato variazioni clinicamente significative dell'esposizione a Baricitinib e quindi il farmaco, dopo valutazione reumatologica, può essere ripreso.



5.7.6 Soggetti anziani

La popolazione anziana (> 65 anni) è a maggior rischio di riattivazione di ITL rispetto alla popolazione generale per aumentata suscettibilità legata al progressivo peggioramento delle condizioni generali (fisiche, sociali e psicologiche) e del sistema immunitario determinate dal processo di invecchiamento; vanno inoltre considerati come fattori di rischio la vita all'interno di Case di cura per lungodegenti o altri setting geriatrici.

Inoltre, nel soggetto anziano sono spesso presenti patologie favorevoli la TB quali ad esempio diabete mellito, malnutrizione, neoplasie, insufficienza renale cronica, o terapie immunosoppressive in atto; alcune di queste, in particolare quelle polmonari come BPCO o carcinoma broncogeno, oltre a favorire possono, per la sintomatologia sovrapponibile, mascherare la presenza della TB e ritardarne la diagnosi. La TB è la causa infettiva di febbre di origine sconosciuta più frequente nell'anziano e come causa di febbre di origine sconosciuta nell'anziano è più frequente rispetto al giovane adulto (12% vs 2%).

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

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

- una maggiore frequenza (anche se non significativa) di forme subcliniche (mantenere un elevato indice di sospetto diagnostico);
- presenza di co-morbidità come fattore confondente la diagnosi;
- maggiore frequenza di forme extrapolmonari;
- maggiore frequenza di quadri radiologici atipici (infiltrato lobi medio-inferiori, quadri interstizio-miliariformi, pleurite) con presenza di segni radiologici di malattie pregresse o concomitanti che possono confondere il quadro radiologico;
- maggiore difficoltà nella raccolta di alcuni campioni biologici (espettorato, urine) e minore frequenza di casi BAAR+ (differenziare da micobatteri atipici);
- minore positività al TST (ridotta risposta T) e maggior tasso di risultati indeterminati ai test IGRA; nei soggetti >70 anni è consigliata l'esecuzione del test IGRA; inoltre il TST è di difficile esecuzione sulla cute degli anziani;
- collaborazione talora inadeguata nell'indagine anamnestica e nell'esame obiettivo.

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

Inoltre, possono essere presenti problemi terapeutici derivanti da scarsa compliance, comorbidità e maggiori interazioni farmacologiche connesse ad altre terapie. Le reazioni avverse ai farmaci sono più frequenti (in particolare tossicità epatica) e sono legate ad una minore efficienza della clearance renale ed epatica dei farmaci. Di conseguenza nel soggetto anziano è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio. Tutte queste condizioni determinano un'aumentata mortalità della TB nella fascia di età > 65 anni.

Dal momento che la pirazinamide è il farmaco maggiormente responsabile di tossicità nell'anziano, bisogna valutare attentamente il beneficio del prescriverla nei casi di tubercolosi di moderata gravità, in particolare nei pazienti di età superiore ai 75 anni. Va segnalato che le linee guida ATS non consigliano l'utilizzo di pirazinamide nella prima fase di terapia, preferendo l'utilizzo di soli tre farmaci, ad eccezione delle forme cavitare con numerose forme AAR sull'espettorato, nei quali casi è preferibile l'utilizzo del quarto farmaco (pirazinamide o fluorochinolone Lfx). D'altra parte in un recente studio randomizzato aperto in pazienti affetti da TB con più di 80 anni è emerso che il regime standard a 4 farmaci contenente Z non è associato ad un tasso di epatotossicità maggiore rispetto al regime a tre farmaci (R, H, E); inoltre il regime a 4 farmaci ha consentito una considerevole riduzione del tempo di conversione della coltura.

5.7.7 Terminalità e cure palliative

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

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

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

- accertato e prolungato fallimento terapeutico definito da persistente positività degli esami microscopici e colturali nei precedenti 12 mesi di terapia antitubercolare adeguata e regolarmente assunta;



- impossibilità di proseguire un'adeguata terapia anche utilizzando tutti i farmaci antitubercolari di seconda linea.
- Dovranno essere inoltre presenti:
- progressivo peggioramento clinico con gravi condizioni generali (indice di Karnofsky < 50%), continuo calo ponderale (perdita peso > 10% negli ultimi 6 mesi)
 - insufficienza respiratoria (PaO_2/FiO_2 con FiO_2 certa ≤ 250 o $PaO_2 < 60$ mmHg con 3 L/min O_2)
 - forma radiologica molto avanzata senza possibilità di intervento chirurgico.

Quando il clinico ha stabilito la presenza di un insuccesso insuperabile della cura, dopo adeguato counselling e supporto psicologico alla famiglia e al paziente, e con il consenso di quest'ultimo, deve prendere in considerazione la sospensione della terapia antitubercolare e l'introduzione, se non già presenti, delle cure palliative (ossigeno, morfina, supporto nutrizionale, ecc.). In particolare, la morfina, sia nelle formulazioni orali che iniettabili, deve essere sempre accessibile per tutti i pazienti con dispnea terminale, o in coloro i quali soffrono di dolore di intensità moderata/grave associato a malattia neoplastica.

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

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



5.8 Terapia della TB resistente ai farmaci

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

Sono considerati probabilmente resistenti ai farmaci antitubercolari:

- i casi già trattati (Par. 4.1.H-1.I);
- i soggetti provenienti (nati o residenti da almeno un anno) da paesi ad elevata endemia di ceppi MDR o ad elevata endemia tubercolare (Allegato 2);
- i soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione a caso resistente ai farmaci/MDR o a caso di TB con espettorato ancora positivo per BAAR dopo due mesi di adeguata terapia antitubercolare;
- i soggetti residenti in ambienti confinati (prigioni, ospedali, rifugi per senzatetto) dove è stata documentata una trasmissione di *M. tuberculosis* resistente ai farmaci.

Nei suddetti casi è raccomandata l'esecuzione dei test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea quali isoniazide (Par. 5.2.1) [Indicatore 13 – allegato 1]. La positività del test genotipico di resistenza va confermata, se possibile, con test di resistenza fenotipico.

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

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

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

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

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

Informare il paziente sulla forma di TB resistente ai farmaci (Par. 5.10.1) e valutare l'aderenza alla terapia che, almeno nella fase iniziale, deve essere somministrata con DOT [Indicatore 14 – allegato 1]. La DOT, in caso di dimissione del paziente, può essere raccomandata sino alla disponibilità dei risultati dell'antibiogramma: se la poliresistenza è confermata il paziente deve continuare la DOT, mentre in caso contrario si riconsidera l'opportunità di passare all'autosomministrazione dei farmaci.

TB resistente a Isoniazide

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

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

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

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

Controindicazioni all'utilizzo dello schema R E Z Lfx:

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

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

Casi particolari:

- In casi selezionati l'interpretazione del test di resistenza molecolare ai geni che codificano per la resistenza a H (*KatG* o *InhA*) potranno permettere l'introduzione di H ad alte dosi. Tale scelta potrà avvenire solo dopo consultazione con i medici dell'UOC MIAR e motivando specificatamente la scelta nella documentazione clinica.
- In casi selezionati (forme cavitarie o parenchimali bilaterali o positività dell'esame diretto o colturale al termine del terzo mese) potrà essere considerato il prolungamento della terapia oltre il sesto mese. In tali casi è raccomandata l'intensificazione del monitoraggio degli eventi avversi. In caso di positività dell'esame diretto o colturale dopo 2

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

mesi dall'inizio del trattamento ripetere test di resistenza genotipica per rifampicina, se resistenza trattare come TB MDR (Par. 5.8.2).

- **Forme extrapolmonari: lo schema si applica anche alle forme di TB extrapolmonari. In casi selezionati (forme extrapolmonari gravi; vedi par. 4.5) potrà essere considerato il prolungamento della terapia oltre il sesto mese; in tali casi è comunque raccomandata la consultazione con i medici dell'UOC MIAR.**

TB poliresistente

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

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

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

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

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

^b **R può ridurre la biodisponibilità di Mfx, prediligere Lfx.**

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

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



5.8.2 Terapia della TB RR/MDR/pre-XDR

In considerazione della complessità della gestione clinica del paziente con TB RR/MDR/XDR tutte le linee guida raccomandano che il trattamento sia gestito da clinici con specifiche competenze ed esperienza. Dal 2014 l'INMI è l'unico centro della Regione Lazio autorizzato alla prescrizione dei "nuovi farmaci" (Bdq, Dlm, Pretomanida). Al fine di garantire appropriati standard di trattamento in queste particolari forme di TB la UOC di riferimento aziendale per la gestione delle forme di TB RR/MDR/XDR è individuata nella UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio.

Nei casi di TB MDR una gestione clinica inappropriata potrebbe avere conseguenze per la vita del paziente, stante l'elevata proporzione di inefficacia della terapia (fino al 50% dei casi utilizzando anche i farmaci di seconda linea) e l'elevata mortalità (soprattutto nei soggetti HIV+) associate a questa forma di TB.

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

Le linee guida dell'OMS 2020 per il trattamento della TB RR/MDR, oltre il regime di trattamento individualizzato 18-20 mesi (*Longer*), raccomandavano nei pazienti eligibili il trattamento breve Shorter 9 mesi basato esclusivamente su farmaci somministrati per via orale (sostituzione iniettabili Amikacina/Streptomina con Bedaquilina) e nei soggetti con TB pre-XDR l'OMS segnalava il possibile utilizzo del regime BPAL (Bdq-Pretomanid-Lzd) 6-9 mesi all'interno di programmi di ricerca (se non possibile regime longer), sottolineando la necessità di ulteriori evidenze di efficacia e, soprattutto, di sicurezza; infatti, solo il 15% dei 109 pazienti con TB MDR-XDR arruolati in SudAfrica nello studio Nix-TB aveva completato il trattamento con Linezolid al dosaggio di 1200/die a causa di eventi avversi (neuropatia periferica 81% dei soggetti, tossicità ematologica 48%, in prevalenza anemia).

Da allora numerose nuove evidenze provenienti da programmi nazionali e da studi pubblicati, di seguito succintamente riassunte, si sono rese disponibili per cui nel dicembre 2022 l'OMS ha pubblicato l'aggiornamento delle linee guida sul trattamento della TB resistente ai farmaci.

Regime completamente orale 9 mesi

Nel regime breve (*shorter*) 9-11 mesi completamente per via orale sulla base dei dati provenienti dal programma TB del Sud Africa, che hanno mostrato un'equivalenza in termini di efficacia e sicurezza, l'etionamide nei primi 4 mesi è stata sostituita da Linezolid al dosaggio di 600 mg/die nei primi due mesi (4-6 Bdq[6 m]-Mfx/Lfx-Cfz-Z-E-Hⁿ-Lzd [2m]) / 5 Lfx-Cfz-Z-E). Lo schema era applicabile anche ai soggetti con malattia HIV/AIDS.

Nello studio multicentrico STREAM 2 (588 pazienti con TB RR/MDR arruolati) entrambi i regimi contenenti Bdq, un regime completamente orale di 9 mesi (4 Bdq-Hⁿ-Pto-Cfz-E-Lfx-Z/5 Cfz-E-Lfx-Z-Bdq) e un regime di 6 mesi con 8 settimane di iniettabile di seconda linea (4 Bdq-Hⁿ-Pto-Cfz-E-Lfx-Z/5 Cfz-E-Lfx-Z-Bdq), hanno avuto un'efficacia superiore rispetto a un regime contenente iniettabili di 9 mesi, con un minor numero di casi di perdita dell'udito e pochissime acquisizioni della resistenza fenotipica ai farmaci core.

Anche lo studio NExT in aperto randomizzato su 93 casi TB polmonare RR/MDR in SudAfrica (55% HIV; CD4 158/mmc) ha confrontato i regimi OMS Longer (soggetti arruolati fino al 2016) e poi Shorter 9-11 mesi con l'iniettabile (Km-Mfx/Lfx-Cfz-E-Z-Eto/Hⁿ) vs un regime completamente per via orale 6-9 mesi contenente i 3 farmaci del gruppo A OMS (Bdq-Lzd600-Lfx-Z-Eto/Hⁿ). Dopo 24 mesi dall'inizio terapia il regime completamente per via orale con Bdq-Lzd600-Lfx (Gruppo A OMS) ha mostrato un successo terapeutico maggiore vs regime Shorter con iniettabile (51% vs 22,7%), minore sostituzione di un farmaco per tossicità (34,7% vs 65,9%) e maggiore quota di eventi avversi grado 3 (55,4% vs 32,7% del regime Shorter OMS).

L'insieme di questi dati hanno ulteriormente confermato che nei pazienti con TB RR/MDR senza resistenza ai fluorochinoloni e senza precedente esposizione a farmaci di seconda linea possono essere efficacemente utilizzati regimi brevi Shorter di 9 mesi completamente per via orale invece dei regimi individualizzati *longer*.

Nuovi regimi brevi a 6 mesi

In considerazione dell'elevata quota di eventi avversi da Linezolid al dosaggio di 1200 mg/die riscontrata nello studio Nix-TB, lo studio multicentrico ZeNIX, pubblicato nel settembre 2022, ha testato lo stesso regime BPAL con Bdq e Pretomanid a dosaggio standard e con Lzd con diversi dosaggi e durata (1200 o 600 mg/die per 26 o 9 settimane). Gli adattamenti della dose hanno mostrato una diversa tossicità e un'efficacia sostanzialmente simile. Il rapporto rischio/beneficio nei 4 gruppi di somministrazione di Lzd si dimostrava a favore del dosaggio di 600 mg/die per 26 settimane sia in termini di efficacia sia di minore incidenza di EA e di riduzione o sospensione di Lzd (successo terapeutico 91%, neuropatia periferica 24%, tossicità ematologica 2%, riduzione della dose/interruzione Lzd 13%).

TB PRACTECAL è uno studio randomizzato di non inferiorità multicentrico sponsorizzato da Medici senza Frontiere, in aperto con un design multistadio adattivo i cui risultati, presentati per la prima volta alla conferenza The Union 2021 (al momento non ancora pubblicati), documentano la potenza dei farmaci utilizzati nello studio Nix-TB e ZeNIX. 507



pazienti con TB RR-MDR, valutati in termini di outcome favorevole e eventi avversi di grado 3/4 a 72 settimane di follow-up (analisi intention-to-treat), sono stati suddivisi in 4 gruppi di trattamento: standard of care (SOC) OMS 9-24 mesi vs Bdq e Pretomanid a dosaggio standard per 24 settimane con l'aggiunta di Lzd 600 mg/die (gruppo BPAL), Lzd e Clofazimina (gruppo BPaLC), Lzd e Mfx (gruppo BPaLM).

Il regime BPaLM ha mostrato il maggiore successo terapeutico (88,3%) e la minore frequenza eventi avversi di grado 3/4 (23%) rispetto agli altri regimi brevi BPaL e BPaLC che comunque hanno mostrato un'elevata efficacia (rispettivamente 86,5% e 76,5%), e al gruppo di controllo SOC OMS (59,1% con 48% di EA)

Le prove fornite dagli studi TB-PRACTECAL e ZeNIX hanno determinato le nuove raccomandazioni OMS nel documento breve di maggio 2022 per l'uso programmatico dei due regimi BPaL e BPaLM, comprendenti bedaquilina, pretomanid e linezolid senza o con moxifloxacin, per la durata di 6 mesi.

I dati dello studio ZeNIX hanno permesso di identificare la dose di Lzd di 600 mg al giorno quale miglior equilibrio in termini di efficacia e sicurezza nei pazienti di età superiore ai 14 anni, con la possibilità di una riduzione della dose in caso di tossicità o scarsa tollerabilità.

I regimi BPaL e BPaLM durata 6 mesi hanno mostrato nei suddetti studi un elevato successo terapeutico. Le evidenze disponibili suggeriscono che questi regimi possono essere utilizzati nei pazienti con TB RR/MDR e con TB pre-XDR (solo regime BPaL) non trattati in precedenza per più di un mese con i farmaci dello schema, indipendentemente dal loro stato HIV. Le prove disponibili sono limitate a pazienti di età superiore a 14 anni e non vi sono dati sull'uso di questi regimi durante la gravidanza o nelle forme gravi di TB extrapolmonare (ad es. miliare e SNC).

Sono stati anche valutati nuovi dati sulla sicurezza di pretomanid basati su valutazioni ormonali in quattro studi clinici e un'indagine sulla fertilità maschile; questi dati suggeriscono che gli effetti avversi sulla fertilità maschile umana sono improbabili; è comunque in corso uno studio per valutare lo sperma negli uomini sottoposti a trattamento che include pretomanid.

5.8.2.1 Terapia della TB RR/MDR

La scelta del regime terapeutico della TB RR/MDR/pre-XDR deve essere presa attraverso un processo decisionale informato che include: le preferenze del paziente, il giudizio clinico, i risultati dei test di resistenza, gli eventuali precedenti trattamenti, il rischio di eventi avversi e la gravità e localizzazione della TB in un'ottica di "patient centered management".

Nei casi di sospetta/accertata TB RR/MDR il medico prima di iniziare la terapia deve richiedere, in attesa del test fenotipico, l'esecuzione del test di resistenza genotipica ai farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e, attualmente, farmaci iniettabili di seconda linea) ed iniziare tempestivamente il trattamento. Nei pazienti con TB RR/MDR/XDR la terapia deve essere somministrata, almeno nella fase iniziale, con DOT [Indicatore 14 – allegato 1]. È raccomandato il controllo mensile dell'esame microscopico e colturale dell'espettorato. In tutti i regimi per la TB RR-MDR si raccomandano le attività di monitoraggio attivo degli eventi avversi (vedi par. 5.6.4), delle eventuali interazioni farmacologiche e dei farmaci che prolungano QTc o che incrementano i livelli serotoninergici (vedi par. 5.13.2).

Scelta del regime di trattamento nella TB RR/MDR:

- Preferito: Regime BPaLM
- Alternativo: Regime completamente orale 9 mesi (*Shorter 2022*)
- Opzionale: Regime individualizzato *Longer*

Regime BPaLM (Bedaquilina, Pretomanid, Linezolid, Moxifloxacin)

È il regime di trattamento di prima scelta nelle forme di TB RR/MDR (durata 6 mesi).

Criteri di esclusione: resistenza ai fluorochinoloni; età <14 anni; precedente assunzione per più di un mese di Bedaquilina, Pretomanid/Delamanid o Linezolid; allergia nota ad uno dei farmaci impiegati nel regime; gravidanza e/o allattamento; forme extrapolmonari gravi (disseminata/miliare, SNC, osteoarticolare; vedi par. 4.5). OMS raccomanda una particolare sorveglianza nei soggetti HIV+ con conta dei CD4+ inferiore a 100/mm³ (popolazione poco rappresentata negli studi).

Dosaggio dei farmaci (durata 26 settimane): pretomanid 200 mg una volta al giorno, bedaquilina 400 mg una volta al giorno per le prime 2 settimane (giorni 1-14) e poi 200 mg tre volte a settimana, linezolid 600 mg al giorno e moxifloxacin 400 mg al giorno.

È raccomandata l'esecuzione del test genotipico di resistenza ai fluorochinoloni, che non deve ritardare l'inizio del trattamento, e la rivalutazione dell'efficacia dei farmaci dopo acquisizione del test di resistenza fenotipico o WGS. In



caso di riscontro di resistenza ai fluorochinoloni il paziente dovrà passare al regime BPAL; di riscontro di resistenza a Bdq, Lzd o Pa il paziente dovrà passare al regime di trattamento individualizzato *Longer*.

La durata va prolungata a 9 mesi se coltura positiva o reversione (ri-positivizzazione) colturale tra 4° e 6° mese di trattamento. In caso di sospensione superiore alle due settimane consecutive o sospensione complessiva superiore alle quattro settimane il paziente dovrà passare al regime di trattamento individualizzato *Longer*.

Per il programma dei controlli dei pazienti in trattamento con BPALM vedi scheda di monitoraggio tabella 18.

Schema riassuntivo regime BPALM: 6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx

Regime completamente orale 9 mesi (*Shorter 2022*)

Il regime completamente orale 9 mesi (*Shorter*) è un regime alternativo nella TB RR/MDR (durata 9-11 mesi) rispetto al regime BPALM.

Criteri di esclusione: resistenza ai fluorochinoloni; forme polmonari molto avanzate (cavitaria o parenchimale bilaterale); forme extrapolmonari gravi (disseminata/miliare, SNC, osteoarticolare); precedente assunzione per più di un mese di Fluorochinoloni, Bedaquilina, Etionamide, Linezolid o Clofazimina.

Nel caso di comparsa durante il trattamento di anche solo una di una di queste condizioni il paziente dovrà passare al regime di trattamento individualizzato *Longer*.

Il regime completamente orale 9 mesi non è modificabile nella scelta dei farmaci (non sono possibili sostituzioni con altri farmaci oltre quelli riportati nello schema, esclusa quella di Lzd con Eto/Pto per 4 mesi) né nella durata (ad eccezione della fase intensiva se persistenza BAAR+ nell'espettorato).

Il regime breve *shorter* prevede una fase intensiva e una fase di continuazione per complessivi 9-11 mesi:

– **Fase intensiva** (4 mesi esclusa Bdq 6 mesi, somministrazione giornaliera DOT): Bedaquilina (6 mesi), Linezolid (per 2 mesi), Pirazinamide, Clofazimina Etambutolo, Moxifloxacina/Levofloxacina e Isoniazide ad alto dosaggio (H^h: dosaggio 10 mg/Kg, massimo 600 mg/die).

– **Fase di continuazione** (5 mesi): Pirazinamide, Moxifloxacina/Levofloxacina, Clofazimina e Etambutolo.

Schema riassuntivo: 4–6 Bdq_(6m)- Lzd_(2m)-Lfx/Mfx -Cfz-Z-E-H^h / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

La fase intensiva può essere prolungata da 4 a 6 mesi in caso di mancata negativizzazione dell'espettorato al termine del quarto mese; in questi casi la fase di continuazione dovrà durare comunque 5 mesi e Bdq prolungata a 9 mesi. In caso di positività dell'espettorato al termine del sesto mese o di peggioramento delle condizioni cliniche durante il trattamento o perdita al follow-up, il paziente dovrà passare al regime di trattamento individualizzato *Longer*.

La sostituzione di Eto/Pto nei primi 4 mesi con Lzd per 2 mesi è considerata equivalente in termini di efficacia e sicurezza. Poiché bedaquilina e fluorochinoloni sono la spina dorsale del regime, è fondamentale monitorare l'eventuale insorgenza di resistenza a questi farmaci durante il trattamento se non vi è dimostrata negativizzazione colturale entro il sesto mese. Considerare la mutazione gene *InhA* associato alla resistenza a H: se MIC bassa (<1 mg/l), H alto dosaggio efficace per H ma non per Etionamide; se mutazione gene *katG* anche H alto dosaggio non efficace (passare al regime *Longer*).

In caso di sospensione superiore a due mesi il paziente dovrà passare al regime di trattamento individualizzato *Longer*.

In tutti i regimi per la TB RR-MDR si raccomandano le attività di monitoraggio attivo degli eventi avversi (vedi par. 5.6.4), delle eventuali interazioni farmacologiche e dei farmaci che prolungano QTc o che incrementano i livelli serotoninergici (vedi par. 5.13.2).

Regime individualizzato *Longer*

Si applica a tutte le forme di TB XDR ed ai casi di TB RR/MDR/pre-XDR con fallimento terapeutico o non elegibili ai regimi di trattamento di 6-9 mesi come nelle forme extrapolmonari gravi, nei casi di resistenza addizionale o di intolleranza (durata 18-20 mesi).

La composizione dello schema terapeutico dovrà tenere conto dell'utilizzo di farmaci in base alla prioritizzazione (Tab. 13) e alla dimostrata efficacia (intesa come documentata sensibilità o elevata probabilità di sensibilità del ceppo). Il numero minimo di farmaci da impiegare nella fase iniziale deve tenere conto, oltre che dell'efficacia, della possibilità che uno o più farmaci vengano interrotti durante il trattamento stesso per eventi avversi.

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

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

Il comitato di redazione in considerazione dell'uso di Bdq per soli 6 mesi, della possibile sospensione di Lzd per eventi avversi prima del termine del trattamento e della non disponibilità dei test di resistenza per uno o più

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

farmaci del gruppo A e B nella fase iniziale, ritiene appropriato l'inizio della fase intensiva con l'associazione di almeno 5 farmaci.

- **Fase di continuazione** per raggiungere una durata complessiva della terapia di almeno 15-17 mesi dopo la conversione dell'esame colturale. In questa fase di trattamento devono essere utilizzati almeno 4 farmaci efficaci (se Bdq interrotta) (durata totale 18-20 mesi).
- È raccomandato il controllo mensile dell'esame microscopico e colturale dell'espettorato.
- Una durata complessiva della terapia di almeno 15-17 mesi dopo la conversione dell'esame colturale si applica anche nei soggetti già trattati.

Schema riassuntivo 18 Bdq_(6 m)-Lfx (o Mfx)-Lzd-Cfz-Cs (se dimostrata sensibilità ai farmaci del gruppo A e B)

Tabella 13 - Prioritizzazione OMS dei farmaci (in ordine di più favorevole rapporto rischio/beneficio) da includere nel regime di trattamento individualizzato *Longer*

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

Condizioni particolari:

- **TB RR:** la gestione delle forme di TB resistenti a R ricalca quella dei pazienti MDR. Spetta al clinico, sulla base dei risultati del test di resistenza genotipico e fenotipico, la possibilità di introdurre nello schema terapeutico H ad alte dosi. Tale opportunità, sebbene H^h non sia inclusa nei Gruppi A-C OMS data la rarità del suo utilizzo in regimi *longer*, è raccomandata dal Comitato di Redazione nei pazienti con TB RR e documentata sensibilità del ceppo a H. H^h è un dosaggio (10–15 mg/kg) relativamente sicuro (0,5% di neurotossicità di grado 3 o 4 in 1006 pazienti in studi multicentrici osservazionali).
- **Infezione da HIV:** lo schema terapeutico e la durata del trattamento nei casi di TB MDR è identico nei soggetti HIV- e nei soggetti HIV+, compresa l'eventuale scelta dei regimi di trattamento brevi. Particolare attenzione andrà posta nella valutazione delle interazioni farmacologiche con la ART (vedi tab. 4); per le interazioni della ART con Bdq e Pa vedi par. 5.13.2.
- **Forme extrapulmonari e/o del SNC:** le raccomandazioni dello schema terapeutico del regime *longer* sono applicabili anche a queste condizioni. Aggiustamenti terapeutici potranno essere guidati dal test di farmacosenibilità e dalla localizzazione di malattia. Nel caso di coinvolgimento del SNC dovranno essere privilegiati farmaci noti per le capacità di penetrare la barriera ematoencefalica (Fluorochinoloni, Eto/Pto, Cs, Lzd, Imp, H^h se suscettibile) in ogni caso o in caso di infiammazione meningea (Amk, S) (vedi tab. 6).
- L'utilizzo di Bedaquilina oltre i sei mesi è *off-label* e deve essere considerato in casi selezionati: ad es. quando non è possibile raggiungere, per tossicità, un numero minimo di farmaci efficaci; si raccomanda il monitoraggio e la gestione attiva degli eventi avversi (par. 5.6.4).
- Al momento la somministrazione concomitante di Bdq e Dlm non è consigliata da alcuna raccomandazione, anche considerando l'esperienza limitata. Comunque, il prolungamento medio del QTc sembra non significativo: una

recente metanalisi di 13 studi su 1031 pazienti ha rilevato un prolungamento del QTc (≥ 500 ms or ≥ 60 ms dal baseline) nel 7,8% (IC 95%: 4,1-11,6) dei casi.

- Gravidanza: l'amikacina, la streptomina, protionamide e etionamide sono generalmente controindicati durante la gravidanza. Sebbene la conoscenza degli effetti di Bdq e Dlm sulla gravidanza è ancora occasionale, uno studio in Sud Africa su 58 madri ha mostrato una riduzione di peso fetale alla nascita, che tuttavia è stata recuperata nel primo anno di vita.

5.8.2.2 Terapia della TB pre-XDR

La scelta del regime terapeutico della TB pre-XDR/XDR deve essere presa attraverso un processo decisionale informato che include: le preferenze del paziente, il giudizio clinico, i risultati dei test di resistenza, gli eventuali precedenti trattamenti, il rischio di eventi avversi e la gravità e localizzazione della TB in un'ottica di "patient centered management".

Scelta del regime di trattamento nella TB pre-XDR

- Preferito: Regime BPaL
- Alternativo: Regime individualizzato *Longer* (vedi sopra)

È parere di questo Comitato di redazione che la scelta del regime BPaL nei soggetti con TB pre-XDR vada attentamente ponderata considerando i fattori sopra citati, i criteri di esclusione e i limitati dati di letteratura disponibili.

Regime BPaL (Bedaquilina, Pretomanid, Linezolid)

Si applica alle forme di TB pre-XDR (MDR con resistenza ai Fluorochinoloni) (durata 6-9 mesi).

Criteri di esclusione: età <14 anni; precedente assunzione per più di un mese di Bedaquilina o Linezolid; gravidanza e/o allattamento; forme extrapulmonari gravi (disseminata/miliare, SNC, osteoarticolare, pericardica; vedi par. 4.5).

OMS raccomanda un'attenta sorveglianza nei soggetti HIV+ con conta dei CD4+ inferiore a 100/mm³ (poco rappresentati negli studi).

Dosaggio dei farmaci (durata 26 settimane): pretomanid 200 mg una volta al giorno, bedaquilina 400 mg una volta al giorno per le prime 2 settimane (giorni 1-14) e poi a 200 mg tre volte a settimana e linezolid 600 mg al giorno. Non sono consentite modifiche della dose di bedaquilina e pretomanid. L'interruzione massima permessa del regime è di 35 gg.

La durata va prolungata a 9 mesi se coltura positiva o reversione (ri-positivizzazione) colturale tra 4° e 6° mese di trattamento e nei casi con ridotta risposta al trattamento.

E' raccomandata l'esecuzione del test genotipico di resistenza ai fluorochinoloni e la rivalutazione dell'efficacia dei farmaci dopo acquisizione del test di resistenza fenotipico o WGS. È raccomandato il controllo mensile dell'esame microscopico e colturale dell'espettorato.

Per il programma dei controlli dei pazienti in trattamento con BPaL vedi scheda di monitoraggio tabella 18.

Schema riassuntivo regime BPaL: 6–9 Bdq-Pa-Lzd

5.8.3 Terapia della TB XDR

Allo stato attuale per il trattamento della TB XDR (causata da un ceppo MDR resistente anche a un fluorochinolone e ad uno/due dei farmaci del gruppo A Bdq/Lzd), stante l'assenza di sperimentazioni controllate, valgono in termini generali le indicazioni fornite per la TB RR/MDR, seguendo esclusivamente il regime di trattamento individualizzato con una differenza sulla durata del trattamento e il non utilizzo dei fluorochinoloni e degli altri farmaci del gruppo A.

Nella TB XDR la durata complessiva del trattamento dovrà essere di almeno 18 mesi dopo la conversione dell'esame colturale. Nella scelta dei farmaci vanno seguiti i principi riportati per il regime individualizzato *Longer* della TB RR/MDR al fine di raggiungere nello schema terapeutico iniziale un numero di almeno 5 farmaci efficaci; nella TB XDR e nelle forme pre-XDR con fallimento terapeutico o non elegibili ai regimi brevi è possibile ipotizzare, sulla base del parere di esperti, l'inclusione nello schema terapeutico di Pretomanid.

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

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

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



5.8.4 Terapia chirurgica nella TB MDR/XDR

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

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

Va sempre valutata l'estensione della malattia (non indicazioni alla pneumonectomia), la funzione polmonare residua e la disponibilità di almeno 4-5 farmaci efficaci.

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



5.9 Gestione integrata del paziente con TB

Terapia DOT

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

La DOT è raccomandata:

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

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

Case management del paziente con TB

Il case management è un processo collaborativo che comporta l'impegno in prima persona del paziente nel processo di cura, in un percorso virtuoso che prevede la valutazione periodica dei bisogni di salute, economici, sociali e psicologici dei pazienti, facilitando l'accesso alle cure, in un'approccio *patient centered*. Per TB *Case management* si intende l'intera gestione del caso sospetto o accertato di TB compresa la sorveglianza post-trattamento, tenendo in considerazione sia i bisogni clinici sia sociosanitari, con un approccio multidisciplinare.

Il TB Case manager è chi all'interno dell'équipe multidisciplinare supervisiona la gestione del caso di TB. Il TB *Case manager* che ha in cura un paziente con TB si assume un'importante responsabilità di sanità pubblica; egli deve assicurare non solo la prescrizione di un'adeguata terapia, ma anche accertare l'aderenza del paziente al trattamento antitubercolare sino al suo completamento e documentarne l'esito.

Nell'ottica di una gestione integrata il medico e l'infermiere costituiscono un team di case management, ciascuno per le proprie competenze. Valutano con approccio multidisciplinare/multiprofessionale i bisogni complessivi di cura del paziente, disegnando un percorso articolato volto ad ottenere maggiore aderenza, minimizzando la possibilità di eventi avversi gravi e di perdita al follow up. Il percorso di cura della malattia tubercolare deve essere sostenuto da un'alleanza terapeutica che si instaura tra il paziente ed il personale infermieristico e medico. Dal 1994 l'Istituto Superiore di Sanità ha introdotto la pratica del counseling in ambito socio-sanitario con il Programma di interventi per la lotta contro l'AIDS. Il counseling medico ed infermieristico vede integrarsi alla diagnosi fisica, alla prescrizione di farmaci ed esami specialistici, le abilità comunicative specifiche di tale strumento, finalizzate a prendersi cura del paziente come persona.

Gestione integrata del paziente nella fase di degenza ospedaliera

L'équipe multidisciplinare che ha in cura un paziente con TB deve garantire:

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

Fanno parte integrante del corretto trattamento antitubercolare un'adeguata informazione sulla malattia (Par. 5.10.1) anche attraverso un mediatore linguistico culturale, l'educazione del paziente al corretto regime alimentare, all'assunzione puntuale della terapia e la continua supervisione del trattamento antitubercolare da parte del personale infermieristico, che rappresenta il primo punto di riferimento per esprimere bisogni e criticità. Uno studio randomizzato ha mostrato che l'educazione sanitaria da parte di personale infermieristico favorisce il completamento della terapia, mentre non vi è prova che ciò accada quando lo stesso compito viene svolto da personale medico.

La presenza di un mediatore linguistico culturale favorisce una corretta comunicazione tra l'operatore sanitario e l'utenza straniera rendendo più efficace tutta la gestione della malattia in presenza di un paziente immigrato. E' necessario richiedere il consenso sia all'utente sia all'operatore sanitario per la presenza del mediatore linguistico culturale, che dovrà mantenere la riservatezza su dati sensibili dei quali verrà a conoscenza. Egli certifica che il paziente abbia compreso l'iter diagnostico, l'osservanza dell'isolamento respiratorio e partecipa all'anamnesi collaborando con



l'operatore sanitario nell'interpretazione dei sintomi e dei bisogni espressi. Il mediatore linguistico culturale si accerta che il paziente abbia compreso la diagnosi e la modalità di assunzione dei farmaci, e al momento della dimissione ribadisce l'importanza dell'aderenza alla terapia e del follow-up.

L'infermiere case manager al momento del ricovero:

- identifica la persona assistita (secondo la Pr. Osp. n.46/2021) e gli fa indossare il braccialetto identificativo;
- consegna al paziente un documento dattiloscritto contenente informazioni utili e alcune regole da seguire durante la degenza in ospedale, compresa la necessità di rispettare l'isolamento respiratorio;
- valuta lo stato nutrizionale del paziente con il calcolo del BMI, e poiché malnutrizione e TB sono strettamente correlate, predispone per il paziente un vitto ipernutritivo con supplemento a pranzo e a cena, tenendo conto anche delle credenze religiose e culturali, e ordina eventuali integratori alimentari;
- identifica il paziente fragile, che presenta le criticità di un paziente con probabile dimissione difficile, compilando l'apposita scheda di valutazione (secondo la Pr. Osp. N°8/2019) e, se individuata una dimissione difficile, inviando la stessa scheda al servizio sociale;
- rileva i parametri vitali e valuta il dolore attraverso scale "validate" (NRS, VAS, VRS);
- valuta il rischio di cadute compilando l'apposita scheda tecnica di valutazione multidisciplinare presente nella cartella informatizzata (secondo la Pr. Osp. N.33/2020) e, se individua un rischio elevato, attiva le misure di prevenzione da caduta più opportune alla situazione (spondine, letto ad altezza minima da terra ed eventuale sorveglianza attiva);
- valuta il rischio da lesioni da pressione (secondo la Pr. Osp. 09/2019) e/o la presenza di linfadeniti tubercolari da trattare adeguatamente, programmandone il piano di assistenza;
- esegue gli esami ematochimici, l'ECG e, ove necessario l'emogasanalisi arteriosa: il paziente con TB, a causa della riduzione del volume polmonare o della presenza di secrezioni dense e viscose può presentare insufficienza respiratoria e necessitare di ossigenoterapia.

Durante la degenza l'infermiere deve:

- educare il paziente su come assumere il trattamento antitubercolare e in seguito valutarne l'aderenza (p.e. chiedere al paziente quali e quante compresse ha assunto ed il loro aspetto esterno, se rispetta gli orari di somministrazione dei farmaci antitubercolari, ecc.). Durante la fase iniziale del trattamento antitubercolare in cui è raccomandata l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia antitubercolare (DOT), l'infermiere deve controllare direttamente al letto del paziente che egli assuma le compresse dei farmaci antitubercolari; la terapia somministrata al paziente lasciando a egli le compresse, senza verificarne l'assunzione, si deve considerare come autosomministrata.
- cercare delle opzioni per ridurre l'impatto psicosociale di un isolamento prolungato, per es. assicurando al paziente il libero accesso ad Internet e assicurandosi che abbia a disposizione un telefono ed un televisore;
- informare il paziente sugli effetti collaterali della terapia e sulla possibilità che le urine e le feci possano presentare un'evidente ipercromia, associata all'assunzione della rifampicina;
- informare il paziente sulle corrette procedure operative (vedi allegato 4) per la raccolta dei campioni microbiologici: il paziente va istruito preventivamente sulle modalità della raccolta e sulla necessità di ottenere un adeguato volume di espettorato, anche ripetendo più volte l'atto dell'espettorazione; in particolare va spiegato che campioni di saliva o di secrezioni nasali o faringee non sono utilizzabili; il materiale richiesto è invece rappresentato da ciò che viene espulso dalle vie aeree in seguito a colpi di tosse profonda. Prima di inviarlo in laboratorio, controllerà il campione per evitare di inviare campioni esclusivamente salivari ed eventualmente informerà il personale medico per la richiesta di espettorato indotto. Nel caso in cui si presentasse la necessità di avere in tempi brevi un espettorato indotto, vi è la possibilità di eseguirlo nella stanza del paziente, nel rispetto delle dovute procedure; in presenza di pazienti poco collaboranti l'infermiere può effettuare un tracheoaspirato direttamente a letto del paziente. Se il paziente presenta emottisi od emoftoe, l'infermiere attiva un controllo dell'espettorato che rimane in visione per poter valutare l'entità del sanguinamento e la frequenza dello stesso, fino a completa remissione;
- collaborare col personale medico nell'arruolare e sottoporre i pazienti, previo consenso degli stessi, ad indagini di laboratorio (esami ematici, raccolta di espettorato, esecuzione di tamponi rettali, ecc.), secondo i protocolli dei vari studi di ricerca attivi nel nostro istituto;
- istruire il paziente e i visitatori sulle norme igieniche da osservare e sulla corretta gestione dell'isolamento respiratorio. Educa quindi i visitatori sul corretto utilizzo del filtrante facciale, sulla sua durata e ne regola l'accesso alla stanza di degenza a un solo visitatore alla volta;
- fare educazione sanitaria al paziente, soprattutto sulla necessità di non assumere alcolici e di smettere di fumare: il consumo di alcool è associato ad outcome sfavorevole di malattia mentre il fumo ad un ritardo nella negativizzazione dell'espettorato.



Nella cartella infermieristica va riportato: data d'inizio, modalità e tempi di somministrazione della terapia antitubercolare; il peso corporeo (controllo settimanale); la valutazione della sintomatologia correlata alla TB (tosse, sudorazioni notturne, dolore toracico, emoftoe, ecc.) e le modificazioni nel corso del ricovero; gli eventuali effetti collaterali dei farmaci; la raccolta dei campioni biologici per la ricerca dei micobatteri, nonché gli esami ematochimici.

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

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

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

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

Il percorso di guarigione del paziente con TB prosegue dopo il ricovero con la sua presa in carico presso **l'Ambulatorio Presi in Carico (APC) dell'UOC MIAR**. Qui, un'equipe multidisciplinare formata da medici ed infermieri "esperti" e competenti, lavora in maniera coordinata per facilitare il percorso di cura e favorire l'appropriatezza e la personalizzazione delle risposte ai bisogni.

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

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

Il paziente viene istruito sull'importanza dell'aderenza alla terapia e sulla necessità di rispettare lo schema di prescrizione e informato su eventuali conseguenze dell'interruzione della terapia stessa. Successivamente viene sviluppato un piano di assistenza individuale condiviso con il paziente e, attraverso un programma flessibile di appuntamenti per esami di laboratorio e diagnostici e visite mediche, si cerca di organizzare visite ed esami e di andare incontro alle sue esigenze in modo da motivarlo a proseguire il trattamento con continuità.

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

In alcuni casi si rende necessaria la DOT anche a livello ambulatoriale (pazienti con TB farmaco resistente e in quelli con particolare vulnerabilità sociale).

Nell'APC inoltre l'infermiere inoltre deve:

- compilare il modulo di triage COVID-19 per un'identificazione precoce dei pazienti sintomatici e la pronta separazione dagli altri pazienti;
- misurare la temperatura corporea ai pazienti;
- adottare anche le precauzioni da contatto, indossando ad es. camice, guanti e visiera durante l'esecuzione degli esami ematochimici;
- promuovere l'igiene delle mani con la predisposizione di cartelli informativi sul corretto lavaggio e invitando i pazienti a disinfettarsi le mani con soluzione idroalcolica in gel o liquida, tramite dispenser collocati in posizioni idonee;
- far rispettare ai pazienti la distanza di sicurezza di almeno un metro dalle altre persone;
- far rispettare l'orario dell'appuntamento, onde evitare assembramenti;
- implementare l'utilizzo di percorsi dedicati tra cui ad es. utilizzare la stanza a pressione negativa per pazienti con TB MDR che debbano eseguire medicazioni, terapia endovenosa, ECG per misurazione QTc, ecc.

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

- adeguata informazione/educazione del paziente da parte del personale sanitario, informazioni sui criteri di esenzione per patologia, interviste centrate sul paziente, materiale informativo personalizzato basato sulle evidenze,
- presenza di un mediatore linguistico culturale che favorisce una corretta comunicazione tra l'operatore sanitario e l'utenza straniera rendendo più efficace tutta la gestione della malattia in presenza di un paziente immigrato,
- assistenza sociale e psicologica e sostegno anche a familiari/caregiver,
- incentivi economici e facilitazioni per aiutare il paziente a seguire lo schema terapeutico,



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

- supervisione da parte di uno staff clinico di "esperti" nella cura della TB,
- DOT visite domiciliari,
- esame delle urine random e altri sistemi per monitorare l'aderenza alla terapia quali conteggio delle compresse,
- uso di reminder (in particolare nei confronti dei pazienti inadempienti): lettere/avvisi/messaggi per via postale o telefonica (telefonate/SMS) per ricordare gli appuntamenti fissati e/o quelli non rispettati; applicazioni che utilizzano un linguaggio appropriato, ecc.
- VOT (Video Observed Treatment) è l'osservazione a mezzo video dell'assunzione della terapia: un video registrato con un smartphone/tablet PC dal paziente mentre lo stesso assume la terapia e poi trasmesso alla struttura di cura. I pazienti si filmano mentre assumono i farmaci e il personale di assistenza li osserva in remoto, garantendo anche il follow-up quando i pazienti hanno bisogno di assistenza supplementare. In un trial randomizzato la VOT ha mostrato una maggiore efficacia rispetto alla DOT nell'assunzione della terapia. Rispetto alla DOT i vantaggi per il paziente, che deve essere fornito di un telefono cellulare con traffico dati per l'opzione VOT, sono: maggiore flessibilità su quando e dove assumere la terapia, consente di risparmiare tempo e conferisce alle persone un ruolo più attivo nel percorso di cura. Per la struttura che ha in carico il paziente si registra una maggiore attività assistenziale (il personale può occuparsi di un maggior numero di pazienti al giorno), un risparmio di risorse e una minore esposizione alla TB degli operatori sanitari.

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



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

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

5.10.1 Valutazione iniziale

Competenze del medico

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

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

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

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

- sulla malattia e sulla sua modalità di trasmissione;
- sulle condizioni cliniche, sulla prognosi e sulla terapia prescritta (nome, dosaggio, modalità di assunzione e possibili effetti collaterali dei farmaci);
- sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta (astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine scure), o di altre possibili reazioni avverse correlate alla terapia antitubercolare in atto;
- sulla durata della terapia e sulla necessità di completare il trattamento per ottenere la guarigione;
- sui rischi della non corretta o incompleta assunzione dei farmaci e sulla possibilità in caso di mancata guarigione di contagiare altre persone;
- sul pericolo di insorgenza della farmaco-resistenza per una non corretta o incompleta assunzione dei farmaci;
- sulla finalità dell'isolamento respiratorio e le sue modalità di attuazione (Par. 2);
- le donne fertili devono essere informate che la gravidanza durante il trattamento antitubercolare va sconsigliata per la impossibilità di escludere effetti teratogeni sul nascituro;
- le donne che assumono contraccettivi orali vanno informate sulle interazioni tra questi farmaci e la terapia antitubercolare (ad esempio va detto che la rifampicina aumenta il metabolismo di estrogeni e progestinici e ne riduce l'effetto contraccettivo) ed eventualmente vanno indirizzate per consulto al ginecologo curante. Se presentano vomito dopo l'assunzione della terapia antitubercolare è consigliabile assumere i contraccettivi a distanza di ore dall'assunzione dei farmaci antitubercolari; nella TB MDR è raccomandato l'uso di doppi metodi di contraccettazione;
- sulla necessità di coprire la bocca ed il naso con un fazzoletto quando tossisce o starnutisce;
- su come produrre un espettorato valido (Allegato 4);
- se fumatore, sulla necessità di smettere di fumare (il fumo di tabacco è un fattore di rischio per ITL e, soprattutto, TB attiva; inoltre il fumo riduce i tassi di cura, aumenta il rischio di recidive, oltre che essere associato a forme più gravi di TB);
- che l'assunzione di alcolici durante il trattamento della TB deve essere abolita, in particolare nei soggetti con fattori di rischio per epatite tossica e che l'abuso alcolico è significativamente associato a forme cavitari e **ad outcome**



sfavorevole di malattia. E' consigliato riportare in cartella clinica l'informazione data al paziente sul divieto assoluto di assumere alcolici (vino, birra, superalcolici) durante il trattamento ed accertarsi che lo stesso abbia ben compreso;

- sulla possibilità di partecipare o meno a studi sulla TB senza alcuna significativa modifica dell'efficacia della cura antitubercolare;

Il paziente ha la responsabilità di:

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

Il medico richiede all'ingresso i seguenti esami:

- **Esami ematochimici di routine al tempo 0 (vedi tab. 14):** emocromo completo con piastrine, azotemia, creatininemia, glicemia (eventuale emoglobina glicosilata), elettroliti, transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia, albumina, PCR. ECG. Eseguire test di gravidanza nelle donne in età fertile. **Nelle forme polmonari molto avanzate (par. 4.5) o in presenza di segni e/o sintomi suggestivi di tromboembolia polmonare richiedere Dimer test.**
- Ricerca di anticorpi anti-HIV (si ricorda che nei soggetti affetti da TB attiva o sospetta con sierologia per HIV non nota il test deve essere offerto [indicatore 9 – allegato 1];
- test tubercolinico e/o test IGRA (se non eseguito precedentemente e documentato);
- test sierologici per HBV e HCV (HBsAg, HBsAb, HBcAbIgG, HCVAb) nei soggetti: tossicodipendenti anche pregressi, HIV+, immigrati da Africa-Asia-Europa Est, emodializzati, con anamnesi di patologia epatica/epatopatia di n.d.d.
- profilo glucidico, se paziente diabetico: è importante il controllo di possibili patologie concomitanti quali il diabete mellito il cui scompenso durante la TB attiva può essere associato a una tardiva negativizzazione delle colture;
- nel sospetto di malattia disseminata richiedere, oltre alla emocoltura, una consulenza oculistica: la presenza di noduli della corioide suggerisce una forma miliare;
- considerare, se indicato, un supporto psicologico;
- se il soggetto è HIV+ aggiungere: sottopopolazioni linfocitarie, HIV-RNA.

Medico e infermiere riportano nella cartella clinica ed infermieristica del paziente con chiarezza (tracciabilità dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali):

- l'inizio dell'isolamento respiratorio;
- la data d'inizio del trattamento antitubercolare: nei casi di TB bacillifera il trattamento va iniziato entro un giorno dalla comunicazione dell'esame microscopico/molecolare;
- gli esami microscopici (orario della segnalazione di espettorato BAAR+), colturali e i test di farmacosenibilità (eseguire procedure in Par. 5.2.1);
- il referto dell'esame radiografico del torace (da eseguire anche nei casi ad esclusiva localizzazione extrapolmonare) ed eventuale TC (Par. 5.2.1);
- l'esito dei campioni microbiologici o istologici prelevati dalle sedi di possibile localizzazione di TB extrapolmonare con i referti degli ulteriori esami radiologici eventualmente effettuati;
- altezza e peso iniziale del paziente. Il peso corporeo sarà riportato con rilievo settimanale. Nei soggetti con TB attiva è in generale raccomandato un supplemento nutrizionale/energetico e in particolare nei soggetti con calo ponderale superiore al 10% del peso corporeo ideale o bassi valori di albumina sierica; infatti, un basso valore sierico dell'albumina (< 2,7 g/dl) è stato associato ad un'aumentata mortalità. Una recente *review* Cochrane ha dimostrato che un supplemento nutrizionale può migliorare il recupero del peso nei pazienti con TB attiva, ma non influenza gli esiti di malattia;
- il giudizio sull'aderenza al trattamento antitubercolare (fondamentale il controllo infermieristico) con l'impostazione dell'eventuale DOT (par. 5.9);
- la ricerca attiva e la valutazione di eventuali effetti collaterali dei farmaci.

5.10.2 Monitoraggio durante la degenza ospedaliera

Controllo esami ematochimici dopo 1 e 2 settimane dall'inizio della terapia (Tab. 14): emocromo completo con piastrine, glicemia, creatininemia, elettroliti, transaminasi, gammaGT, bilirubinemia, uricemia (se terapia in atto con E/Z). Nei soggetti con fattori di rischio per epatite tossica il monitoraggio degli esami funzionalità epatica sarà più frequente. Effettuare un controllo della funzionalità renale più approfondito attraverso la clearance della creatinina nei soggetti con problemi renali, diabete mellito e negli adulti > di 60 anni.

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

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

- se 3 espettorati risultano negativi l'esame viene ripetuto solo in caso di sospetto fallimento terapeutico.

Nelle forme accertate di TB polmonare l'esame colturale dell'espettorato deve essere sempre ripetuto al termine del secondo mese di trattamento al fine di decidere l'eventuale prolungamento della fase di continuazione della terapia (vedi Par. 8.2) [Indicatore 15 - allegato 1]. Nel paziente ancora bacillifero al termine del secondo mese di trattamento appropriato ripetere anche test di resistenza genotipico. Ripetere l'esame colturale ogni due mesi sino a conversione documentata (coltura negativa) di due esami colturali, uno dei quali a fine trattamento (nei casi farmacosensibili). Nelle forme di TB polmonare RR/MDR/XDR l'esame colturale dell'espettorato deve essere ripetuto ogni mese fino a documentazione di tre esami colturali negativi a distanza di 30 giorni uno dall'altro raccolti dopo la fase intensiva (primi 8 mesi) del trattamento "convenzionale".

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

Tabella 14 - Schema dei controlli standard durante la degenza ordinaria ^a

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

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

^b Eseguire test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare solo sul primo campione di espettorato (Par. 5.2.1). Coltura e test di amplificazione degli acidi nucleici nelle eventuali localizzazioni extrapolmonari.

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

^d Schema A: emocromo completo con piastrine, creatininemia, glicemia, elettroliti (Na, K, Ca), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, ALP, uricemia, PCR, ECG. Eseguire solo al tempo 0: albumina, test gravidanza nelle donne in età fertile. Se indicato: emocoltura per micobatteri (Par. 5.2.1), TST/test IGRA ed emoglobina glicosilata. Offerta test per la ricerca di anticorpi anti-HIV. Se soggetto HIV+ aggiungere sottopopolazioni linfocitarie e HIV-RNA (continuare con le scadenze previste dagli attuali protocolli) e valutare eventuale insorgenza IRIS.

^e Schema B: emocromo completo con piastrine, creatininemia, glicemia, elettroliti (Na, K, Ca), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia. Se segni di tossicità ai farmaci o fattori di rischio per epatite tossica monitoraggio più stretto degli esami di funzionalità epatica (vedi Par. 5.6.2).

^f Se il paziente assume S o altri aminoglicosidi esaminare la funzione uditiva (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari) e, nel dubbio di danni, effettuare l'esame audiometrico (vedi Par. 5.13.2); se il paziente assume E controllare acuità visiva e visione dei colori rosso e verde (separatamente per ogni occhio).



- g Acquisire risposta ABG MGIT e, se ceppo sensibile e ancora BAAR+, eseguire test molecolare di resistenza per rifampicina e altri farmaci di prima linea; se ceppo resistente reimpostare lo schema terapeutico e valutare esecuzione ABG per i farmaci seconda linea. Per ripetizione esame colturale vedi Par. 5.10.3.
- h Terapia direttamente osservata (se non già praticata); verificare l'appropriato dosaggio dei farmaci, le interazioni farmacologiche, un eventuale malassorbimento intestinale (esame delle feci); modificare eventualmente la terapia antitubercolare in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili, comunque aggiungendo sempre almeno 2 nuovi farmaci sensibili all'antibiogramma; prolungare la durata standard della terapia antitubercolare; escludere diagnosi alternativa.

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

- rivalutare l'aderenza alla terapia (intervistare il paziente; par. 5.9); se il paziente non è aderente, intensificare il controllo infermieristico sull'assunzione dei farmaci ricorrendo alla DOT che va pianificata anche dopo la negativizzazione dell'espettorato nei controlli sino al termine del trattamento;
- acquisire risposta test resistenza MGIT su campione iniziale; se sensibile, eseguire il test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea su ultimo campione (Par. 5.2.1). In tutti i casi di TB RR/MDR è raccomandato, in attesa del risultato del test fenotipico, il test di resistenza genotipica per i farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e farmaci iniettabili di seconda linea);
- verificare l'appropriato dosaggio dei farmaci e le eventuali interazioni farmacologiche;
- modificare eventualmente la terapia antitubercolare in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili, comunque aggiungendo sempre almeno 2 nuovi farmaci sensibili all'antibiogramma;
- prolungare la durata standard della terapia antitubercolare (vedi Par. 5.3.1);
- escludere diagnosi alternativa.

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

- rivalutare l'aderenza alla terapia (intervistare il paziente; par. 5.9), intensificare il controllo infermieristico e praticare la DOT;
- acquisire risposta test resistenza MGIT su campione iniziale; se sensibile, sospettare TB causata da ceppi MDR ed eseguire il test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea su ultimo campione (se non già eseguito; Par. 5.2.1). Ripetere test fenotipico di resistenza se esame colturale è ancora positivo dopo 3 mesi di trattamento con farmaci risultati sensibili all'antibiogramma iniziale. In tutti i casi di TB RR/MDR è raccomandato, in attesa del risultato del test fenotipico, il test di resistenza genotipica per i farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e farmaci iniettabili di seconda linea
- modificare la terapia in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili; comunque aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci verso i quali il ceppo è sensibile, e prolungare la durata standard della terapia;
- se il paziente è aderente alla terapia, valutare un malassorbimento dei farmaci antitubercolari (esame chimico-fisico feci).

Utilizzo del TDM

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

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

5.10.3 Monitoraggio ambulatoriale sino al termine del trattamento

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

Protocollo da applicare a: soggetti con TB attiva in trattamento antitubercolare. Nelle forme di TB polmonare RR/MDR/XDR oltre gli esami colturali mensili, fare riferimento ai controlli previsti per i farmaci di seconda linea (Par. 5.13.2).

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



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

- controllo del peso corporeo: un aumento ponderale durante il trattamento antitubercolare è indice di miglioramento clinico; tra le persone con basso peso corporeo - definito come una riduzione superiore al 10% del peso corporeo ideale - al momento della diagnosi di TB, un recupero del peso inferiore al 5% del peso corporeo ideale al termine della fase iniziale del trattamento è stato associato a un aumentato rischio di recidiva;
- valutazione del miglioramento di sintomi e segni della TB in base alla sua sede di localizzazione e degli eventuali nuovi rilievi anomali;
- **ricerca attiva degli eventi avversi ai farmaci, compreso il riconoscimento dell'eventuale comparsa di disturbi psichici e considerare il supporto più indicato (valutazione psichiatrica/supporto psicologico), soprattutto nei pazienti con TB MDR;**
- valutazione dell'aderenza al trattamento. Se si assume Z controllo dell'uricemia (l'elevazione dei valori ematici può essere considerata un marker surrogato di compliance del paziente); eventuale ricerca metaboliti urinari H;
- considerare, se indicato, un supporto psicologico;
- ottenere dal laboratorio i risultati del test di farmacosenibilità sul ceppo iniziale ed eventuali test successivi (nei casi ancora bacilliferi al 2° e 3° mese di trattamento) e rivalutare la terapia non appena disponibili i risultati;
- eseguire radiografia del torace al termine della fase iniziale del trattamento e successivamente ogni 2 mesi sino alla negatività delle lesioni polmonari documentate in fase acuta; l'esame viene ripetuto a fine trattamento. Secondo giudizio clinico, l'esecuzione dell'Rx torace prima delle 8 settimane di terapia per il controllo della TB polmonare è indicata solo se sussistono giustificati motivi quali ad esempio, un peggioramento dello stato clinico; **la persistenza di una conta elevata dei neutrofili dopo un mese di terapia sembra essere un fattore correlato a sequele radiologiche polmonari della TB.** Nelle forme extrapolmonari valutare Rx e le altre tecniche di imaging (tab. 1) con la stessa periodicità;
- esami ematochimici da praticare ogni mese nei primi quattro mesi della terapia e poi ogni due mesi: emocromo completo con piastrine, glicemia, creatininemia (se terapia con aminoglicosidi controllo mensile con elettroliti), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, ALP, uricemia (se terapia in atto con E/Z). Se segni di tossicità ai farmaci eseguire controlli più ravvicinati (1 o 2 settimane; in caso di incremento delle transaminasi, aumento del rischio di tossicità epatica anche a lungo termine). Se fattori di rischio per epatite tossica il controllo deve essere almeno ogni 2 settimane (vedi Par. 5.6.2 per frequenza controlli);
- se il paziente assume E controllare acuità visiva e visione dei colori rosso e verde (separatamente per ogni occhio) ogni mese. Esame del visus almeno ogni 3 mesi se assume E da più di due mesi e nei casi di insufficienza renale;
- se il paziente assume S o altri aminoglicosidi valutare almeno mensilmente la sensibilità uditiva (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari); nel sospetto e nei casi in cui il trattamento si prolunghi oltre il primo mese è consigliabile effettuare un controllo audiometrico mensile (vedi Par. 5.13.2). Controllare la funzionalità renale (clearance della creatinina) nei soggetti con problemi renali, diabete mellito e nei soggetti anziani;
- per i soggetti HIV+ continuare il programma di controllo alle date previste dagli attuali protocolli e praticare, se indicate, profilassi delle infezioni opportunistiche (cotrimossazolo);
- valutare eventuale IRIS; escludere fallimento terapeutico.
- Se la diagnosi è basata sulla coltura eseguire un esame colturale (anche da eventuali localizzazioni extrapolmonari) al termine del secondo mese di trattamento. La positività delle colture al termine del secondo mese di terapia costituisce un fattore di rischio per le recidive e rende necessario il prolungamento della fase di continuazione della terapia. Ripetere la coltura ogni due mesi (se precedente positiva) sino a conversione documentata (coltura negativa) di due esami colturali, uno dei quali a fine trattamento (nei casi farmacosenibili).
- Nelle forme di TB polmonare RR/MDR/XDR l'esame colturale dell'espettorato deve essere ripetuto ogni mese fino a documentazione di due esami colturali negativi a distanza almeno una settimana uno dall'altro.
- **Nei soggetti con TB polmonare bacillifera che in corso di terapia efficace negativizzano l'esame microscopico può persistere la positività degli esami molecolari che non devono essere richiesti per il controllo dell'efficacia della terapia antitubercolare e non costituiscono di per sé criterio di fallimento (vedi par. 5.11).**
- Si raccomanda la compilazione delle schede trattamento TB/TB MDR (vedi allegati 5-6 protocollo TB rev. 7/2017).

Ruolo della radiologia nel follow-up della TB polmonare

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

Anche in caso di diagnosi clinica di TB (Par. 4.1.D.2) nel follow-up si raccomanda in primo luogo l'esecuzione del Rx torace. Oltre che nei casi di Rx torace nella norma al tempo 0, l'indicazione eventuale alla TC del torace andrà considerata, sulla base della valutazione clinica, adeguatamente documentata in cartella (p.e. persistenza della sintomatologia accompagnata da mancato miglioramento del quadro radiologico e/o peggioramento del quadro radiologico), o su indicazione dello specialista radiologo, al quale andrà debitamente segnalato nella richiesta il quadro clinico e la necessità di confronto per un'eventuale diagnosi differenziale.



5.10.4 Valutazione clinica al termine del trattamento

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

Il medico deve prescrivere:

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

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



5.11 Sorveglianza post-trattamento e recidive

I dati derivanti da studi controllati hanno dimostrato che numerosi fattori sono associati a una maggiore incidenza di recidive post-trattamento: cavitazioni all’Rx standard del torace e persistenza delle lesioni cavitari al termine del trattamento, esame colturale positivo al termine della fase iniziale di trattamento, basso peso corporeo (definito come una riduzione superiore al 10% del peso corporeo ideale) al momento della diagnosi di TB e un recupero del peso inferiore al 5% del peso corporeo ideale al termine della fase iniziale del trattamento, ridotta durata di somministrazione della rifampicina (2-3 mesi vs 5-6 mesi nei soggetti HIV+). **Viceversa un miglioramento radiologico delle lesioni iniziali superiore al 50% e la conversione dell’esame batterioscopico al termine della fase di induzione sono fattori prognostici per un outcome favorevole.**

Il paziente deve essere informato del fatto che necessita di una rivalutazione clinica nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva (p.e. tosse persistente da due settimane, perdita di peso senza causa apparente, febbre prolungata, sudorazioni notturne, dolore toracico di nuova insorgenza, emoftoe, ecc. - Par. 4.1.F).

Va segnalato che i pazienti con recente trattamento per TB possono presentare una positività dei test molecolari (in particolare test Xpert® MTB/RIF Ultra) a distanza di mesi dal completamento di una terapia efficace: in questi casi (falsa positività documentata dall’esame colturale negativo e dall’assenza di segni clinico-radiologici di malattia) l’interpretazione del test e l’eventuale diagnosi di TB attiva devono basarsi sul giudizio clinico.

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

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

Se il paziente è HIV+ o immunocompromesso o è affetto da TB farmacoresistente non RR/MDR va eseguita una sorveglianza post-trattamento dopo tre mesi dal termine del trattamento antitubercolare e successivamente ogni 6 mesi per un ulteriore anno con visita e rilevazione eventuale sintomatologia e peso corporeo.

Se localizzazione polmonare eseguire Rx torace al primo controllo (ripetere se variazioni vs precedente esame); se TB polmonare accertata eseguire esame colturale espettorato e test di farmacosenibilità (solo al primo controllo). Se localizzazione extrapolmonare: esame colturale e antibiogramma (solo al primo controllo), con le altre tecniche di imaging (Tab. 1).

Se il paziente è affetto da TB RR/MDR/XDR (sia esso HIV+ o HIV-) la suddetta valutazione, dopo la prima a tre mesi dal termine del trattamento antitubercolare, deve essere **eseguita ogni 4 mesi [Indicatore 19 - allegato 1] per i successivi due anni. Nei pazienti con TB MDR in trattamento con regime *shorter* i fattori associati a probabile o accertato fallimento/relapse sono: sesso maschile, esame batterioscopico positivo per numerosi BAAR al baseline, la mancata negativizzazione dell’espettorato a due mesi dall’inizio della terapia e la coinfezione con HIV.**

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 **e che devono essere eliminati i fattori di rischio modificabili (fumo e assunzione di alcol) correlati con l’aumento del rischio di mortalità a lungo termine anche dopo la guarigione, come evidenziato dagli studi di popolazione su pazienti sopravvissuti alla TB.**

Infine, in tutti i casi, in particolare nelle forme polmonari estese, deve essere valutata l’eventuale presenza di una patologia polmonare post-tubercolare al fine di programmare una riabilitazione respiratoria (vedi par. 5.11.1)

5.11.1 TB e danno funzionale respiratorio a lungo termine

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

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



Nel Primo Simposio Internazionale sulle patologie post-tubercolari è stata riconosciuta la condizione di patologia polmonare post-tubercolare (PTLD - Post TB Lung Disease) come: "Evidenza di anomalie croniche respiratorie, con o senza sintomi, attribuibile almeno in parte ad una precedente tubercolosi polmonare".

Alcuni studi hanno dimostrato una certa efficacia della riabilitazione respiratoria sui pazienti con danni polmonari ostruttivi e restrittivi causati dalla TB, con miglioramento di parametri funzionali e qualità della vita (miglioramento post-riabilitazione del FEV1, del test del cammino e scala della dispnea di Borg). Un panel di esperti a livello mondiale ha ribadito, con un documento condiviso, la necessità di valutare gli eventuali postumi di una TB polmonare trattata con criteri standardizzati per poter successivamente indirizzare i pazienti a programmi di riabilitazione respiratoria e valutarne poi la risposta clinico-funzionale.

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

Si raccomanda di eseguire nei soggetti con patologia polmonare post-tubercolare, insieme a educazione respiratoria e counselling, la valutazione della funzione respiratoria (spirometria globale; DLCO; test del cammino in sei minuti).



5.12 Infezione tubercolare

5.12.1 La diagnosi di infezione tubercolare

Soggetti da sottoporre a screening

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

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

Lo screening deve essere inoltre considerato nei seguenti soggetti:

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

Test tubercolinico

Per lo screening dei soggetti non vaccinati con BCG deve essere utilizzato il test tubercolinico con il metodo Mantoux (TST). Il test tubercolinico consiste nell’iniezione intradermica di 0,1 ml di soluzione contenente 5 UI di PPD-S. La lettura va eseguita tra 48 e 72 ore dall’iniezione (l’autolettura non è attendibile). La lettura deve essere registrata in millimetri, riportando il diametro maggiore dell’infiltrato, anche quando l’esame è negativo (p.e. riportare “4 mm” e non “negativo”).

L’intradermoreazione tubercolinica deve considerarsi positiva (soggetto cutipositivo) nei soggetti con anamnesi negativa per TB, se il diametro dell’infiltrato cutaneo (area di indurimento, non dell’eritema) è uguale o superiore a:

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

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

2. 10 mm nei: soggetti immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 2) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, tossicodipendenti per via ev, residenti ed impiegati in comunità ad alto rischio (p.e. prigionieri, 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 superiore al 10% del peso corporeo ideale, leucemia, linfoma, mieloma, insufficienza renale cronica, cancro della testa e del collo, del polmone, dell’esofago o del pancreas), soggetti esposti a rischio professionale, bambini di età inferiore ai 5 anni e adolescenti esposti a soggetti ad alto rischio di TB.

3. 15 mm: nei soggetti senza fattori di rischio per infezione tubercolare.

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

Effetto booster

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

Test IGRA

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



risposta agli antigeni specifici di *M. tuberculosis*, disponibili in commercio sono il QuantiFERON®-TB Gold Plus (metodo ELISA su sangue intero) e il T-SPOT.TB® (metodo ELISPOT su cellule mononucleate del sangue). Presso l'INMI è disponibile il test QuantiFERON®-TB Gold Plus, che si affianca al TST nella diagnosi di ITL.

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

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

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

Alcune pubblicazioni e recenti linee guida sulla diagnosi di ITL suggeriscono l'uso dei test IGRA vs TST anche sulla base della loro disponibilità e su dati di analisi economica (reddito pro capite del paese); infatti, va considerato che il costo del test QuantiFERON®-TB Gold Plus è notevolmente superiore al TST.

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

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

5.12.2 Contatti di caso

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

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

Il trattamento dell'ITL, dopo aver escluso la presenza di una TB attiva ed un precedente trattamento antitubercolare completato, è raccomandato nei soggetti che risultino positivi al TST o al test IGRA.

5.12.3 Candidati a farmaci biotecnologici

I soggetti in trattamento con farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF-α (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, ecc.) hanno un rischio relativo di TB attiva aumentato di 1,6-25,1 volte vs soggetti non trattati (maggiore per Infliximab e Adalimumab rispetto ai pazienti trattati con Etanercept). **Analogamente il rischio di TB attiva è presente con l'assunzione di inibitori di JAK (Tofacitinib [rischio dose-dipendente], Baricitinib) e, in minor misura, di inibitori di IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab).** La riattivazione della TB nei pazienti che assumono farmaci inibitori del TNF-α si verifica più spesso nel primo semestre di trattamento con una maggiore frequenza di forme extrapulmonari, **mentre con gli inibitori di JAK la mediana di insorgenza è 15,6 mesi.**

In tutti i soggetti che devono assumere farmaci ad azione anti-TNFα, inibitori di JAK e inibitori di IL-6 deve essere eseguita una valutazione del rischio di riattivazione della TB e del rischio derivato dal farmaco biotecnologico da utilizzare. E' raccomandato lo screening dell'ITL utilizzando, contemporaneamente al TST, un test IGRA al fine di aumentare la sensibilità diagnostica. Il TST è considerato positivo se ≥ 5 mm (alcuni esperti considerano ≥ 10 mm).). Prima di iniziare la terapia con biologico, eseguire comunque un Rx del torace anche se il paziente ha un test TST/IGRA negativi.

Nei soggetti con indicazione al trattamento dell'ITL (dopo aver escluso TB attiva) in cui si programmi la terapia con farmaci anti-TNFα si raccomanda che il trattamento con il farmaco biologico inizi dopo almeno un mese di trattamento dell'ITL. Se lo screening non è stato eseguito al basale, sospendere il farmaco anti-TNFα e quindi riprendere la terapia con il farmaco biologico dopo almeno un mese dall'inizio del trattamento dell'ITL.

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

Tutti i pazienti che assumono farmaci anti-TNFα, in particolare quelli non trattati per ITL, devono essere strettamente sorvegliati durante il trattamento per valutare la possibile comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva: anamnesi tubercolare, clinica (la soppressione del TNFα può mascherare i sintomi di un'infezione quali la febbre), diagnostica per immagini e microbiologica (compresi test molecolari). Durante il trattamento con farmaci anti-TNFα lo



screening per TB attiva deve essere ripetuto con frequenza annuale, almeno fino a un anno dal termine del trattamento. Il paziente deve essere adeguatamente informato del fatto che necessita di una valutazione clinica immediata nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva (Par. 4.1.F).

5.12.4 Candidati a trapianto e donatori di organo solido

I soggetti candidati a trapianto di organo solido devono eseguire lo screening dell'ITL nell'ambito della valutazione per l'inserimento in lista d'attesa. Nei soggetti candidati/sottoposti a trapianto di organo solido, in considerazione dell'elevata percentuale di soggetti anergici, è raccomandata l'esecuzione di entrambi i test, il TST (da ripetere, se negativo, dopo 1-2 settimane) ed il test IGRA (vedi par. 5.12.1), che presenta in questi soggetti un'elevata quota di risultati indeterminati.

Nei soggetti candidati/sottoposti a trapianto i fattori associati a un aumentato rischio di riattivazione di TB sono: provenienza da paesi a elevata endemia (Allegato 2); storia di pregressa TB o esposizione a soggetti con TB attiva; recente acquisizione di ITL; presenza di lesioni compatibili con pregressa TB all'Rx torace; ricevere dosi più elevate di immunosoppressori (p.e. rigetto), IRC in emodialisi (trapianto di rene).

La TB può essere trasmessa con il trapianto di organi quali rene, polmone e fegato; di conseguenza, i donatori viventi devono eseguire lo screening di ITL ed eventualmente, se positivi, iniziare la terapia.

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

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

5.12.5 Il paziente con infezione da HIV

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

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

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

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

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

Nei soggetti HIV+ anergici con elevato rischio di ITL (p.e. soggetti senza fissa dimora, soggetti reclusi in istituti di correzione e pena) la decisione di iniziare il trattamento dell'ITL, non essendo stata dimostrata in questi soggetti un'efficacia protettiva della terapia preventiva, andrà valutata caso per caso. Nei soggetti HIV+ candidati al trattamento dell'ITL con sintomatologia respiratoria o con conta dei CD4 < 200 mm³ è raccomandato, oltre gli esami ed un'accurata valutazione clinica per escludere la presenza di una TB attiva, la ricerca di BAAR nell'espettorato.

5.12.6 Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare

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

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

Nei soggetti con ITL prima di iniziare il trattamento è indispensabile eseguire una radiografia del torace e ogni altro esame ritenuto necessario (p.e. esame completo dell'espettorato e/o TC torace senza mdc/imaging per TB extrapolmonare) sulla base dell'anamnesi e della clinica 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. Nei soggetti HIV+ candidati al trattamento dell'ITL con sintomatologia respiratoria o con conta dei CD4 < 200 mm³ è raccomandato, oltre gli esami e un'accurata valutazione clinica per escludere la presenza di una TB attiva, la ricerca di BAAR nell'espettorato.

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

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

Gli schemi di trattamento dell'ITL raccomandati nei soggetti senza infezione da HIV sono:

- isoniazide al dosaggio negli adulti di 5 mg/kg al giorno (dose massima 300 mg) per la durata di almeno 6 mesi; è raccomandata la contemporanea somministrazione di vitamina B₆ (Benadon 1/2 cp da 300 mg tre volte la settimana) che riduce il rischio di neuropatia periferica nei soggetti che assumono H; oppure
- rifampicina al dosaggio negli adulti di 10 mg/kg al giorno (dose massima 600 mg) per la durata di 4 mesi; verificare eventuali interazioni con altri farmaci prima dell'uso (R è un potente induttore di alcuni enzimi del citocromo P-450).

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

Nei contatti TST/IGRA positivi di TB resistente a H un'alternativa efficace è rappresentata dallo schema di somministrazione giornaliero della R al dosaggio di 10 mg/Kg al giorno (dose massima 600 mg) per la durata di 4 mesi (Tab. 15).

I suddetti schemi di trattamento dell'infezione tubercolare raccomandati nei soggetti adulti sono riportati nella tabella 15; il trattamento si intende completato con l'assunzione del totale delle dosi entro: quattro mesi (nei regimi con durata di 3 mesi), sei mesi (nei regimi con durata di 4 mesi) e nove mesi (nei regimi con durata di 6 mesi).

Se il trattamento dell'ITL viene ripreso dopo un'interruzione superiore a due mesi va di nuovo esclusa la presenza di una tubercolosi attiva.

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

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

^a schema di trattamento raccomandato nelle donne in gravidanza

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

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

Uno degli schemi di trattamento dell'ITL raccomandati dai CDC è l'associazione di isoniazide e rifapentina (Priftin® cp 150 mg; non disponibile in Italia; vedi Par. 5.13.1) con somministrazione mono-settimanale con DOT per la durata di 12 settimane (dosaggio nei soggetti adulti di peso >60 Kg: H 900 mg e rifapentina 900 mg per 12 somministrazioni settimanali). Questo regime non è comunque raccomandato dai CDC nei bambini, nelle donne in gravidanza e nei contatti di TB resistente a H o R. Lo schema di somministrazione giornaliera di rifapentina associata a H per la durata di un mese si è dimostrato efficace nella prevenzione della TB nei soggetti HIV+ (dosaggio nei soggetti adulti di peso >50 Kg: H 300 mg e rifapentina 600 mg/die, peso >45 Kg).



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

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

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

Nei soggetti trapiantati con aumentato rischio di TB attiva e controindicazioni al trattamento con H (o comparsa di epatite tossica durante il trattamento con H) alcuni esperti consigliano uno schema terapeutico con E+Lfx per 6 mesi. Si segnala che un trial randomizzato con levofloxacina vs H in soggetti con ITL candidati al trapianto di fegato è stato sospeso per l'elevata incidenza di tenosinovite (18% vs 0 del braccio H) e pertanto l'uso dei fluorochinoloni come prima scelta nella terapia dell'ITL non è raccomandato.

Per gli schemi di trattamento dell'ITL non riportati nella tabella 15 (p.e. Z+E o Z+Lfx o E+Lfx) non è dimostrata l'efficacia preventiva; nel caso di utilizzo di questi regimi è necessario che il paziente sia esaurientemente informato sulla mancanza di alternative terapeutiche migliori, sul rischio di possibili eventi avversi (in particolare epatotossicità) e sugli eventuali dati di efficacia disponibili in letteratura.

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

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

5.12.7 Monitoraggio durante il trattamento e sorveglianza degli eventi avversi

Il medico deve informare le persone che assumono la terapia preventiva con H, R e H/R sul rischio di epatite acuta (anche nella forma fulminante) ed istruire (accertandosi che abbiamo ben compreso, anche utilizzando materiale informativo cartaceo) sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta (astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine ipercromiche).

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

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

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



l'opportunità di riprendere il trattamento, dopo la sospensione e la normalizzazione dei valori, andrà valutata caso per caso (Par. 3.3).

Esami da eseguire:

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

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

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

Tutti i soggetti che hanno terminato il trattamento vanno informati del fatto che necessitano di una rivalutazione clinica immediata nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con effetti tossici dei farmaci o con una TB attiva (Par. 4.1.F), o di una successiva esposizione a soggetti con TB bacillifera. I soggetti nei quali il trattamento dell'ITL, pur raccomandato, non venga eseguito per controindicazioni o perché rifiutato, necessitano di controlli clinici semestrali per almeno due anni. Nei contatti di TB MDR non trattati sono necessari controlli clinici ogni 4 mesi per almeno 2 anni.

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

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

5.12.8 Controindicazioni al trattamento dell'infezione tubercolare

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

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

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

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

5.12.9 Vaccinazione con BCG

La vaccinazione antitubercolare con BCG è obbligatoria per le categorie individuate dalla L. 1088/70. Nell'attuale situazione epidemiologica e di rischio, essa può essere considerata essenzialmente come una misura di protezione individuale e pertanto è opportuno che si vada al superamento dell'obbligo vaccinale, limitandone l'indicazione alle sotto elencate particolari situazioni.

- La vaccinazione può essere sicuramente utile per evitare le forme ematogene tipiche della prima infanzia (non oggetto di questo documento). Pertanto il BCG può essere indicato nei:

a) neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o contatti stretti di persone con tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio; b) neonati e bambini di età inferiore a 5 anni con test tubercolinico negativo, appartenenti a gruppi ad alto rischio di infezione e per i quali la normale sorveglianza e i programmi di trattamento non sono risultati operativamente efficaci (ad esempio le persone provenienti dai Paesi ad alta endemia con difficoltà di accesso ai servizi sanitari e in disagiate condizioni di vita) o che viaggino verso paesi ad alta endemia per un periodo superiore a 6 mesi.

- La vaccinazione dovrebbe inoltre essere considerata in quelle rare situazioni in cui, per il controllo del rischio professionale, non si possa ricorrere al follow up e alla terapia preventiva:



(a) operatori esposti a un documentato rischio di esposizione a batteri multifarmaco-resistenti; (b) operatori esposti che presentino controindicazioni cliniche all'uso della terapia preventiva. In quest'ultimo caso deve essere valutata anche l'opportunità di trasferimento ad un reparto a basso rischio.

- La vaccinazione è ritenuta utile per il personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi esclusivamente se in:

a) ambienti ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmaco-resistenti; b) ambienti ad alto rischio di tubercolosi e presenti controindicazioni cliniche all'uso della terapia preventiva, per cui non possa essere sottoposto a chemiopprofilassi in caso di cuticonversione.

La vaccinazione con BCG può costituire un'opzione possibile per ridurre il rischio di malattia tubercolare in contatti di soggetti con tubercolosi multifarmaco-resistente.

I risultati delle vaccinazioni nei soggetti professionalmente esposti devono essere controllati a distanza di tre mesi dall'inoculazione del vaccino mediante nuovo accertamento tubercolinico. Non deve essere effettuata la rivaccinazione dei soggetti che risultino cutinegativi, che continueranno a essere inclusi in programmi di sorveglianza periodica dell'infezione tubercolare.

Metanalisi di studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato che la vaccinazione antitubercolare con BCG nei neonati cutinegativi al test tubercolinico non esposti al contagio riduce il rischio di TB nel 80% circa dei soggetti vaccinati e che la protezione persiste per circa 10 anni dalla vaccinazione. In analoghe metanalisi, che includevano anche soggetti adulti, l'efficacia protettiva della vaccinazione con BCG si riduce al 50% circa dei soggetti vaccinati. La vaccinazione con BCG è controindicata nei soggetti con infezione da HIV o altre condizioni di immunosoppressione e nei soggetti con pregressa vaccinazione antitubercolare, confermata da certificazione o evidenza di cicatrice vaccinale. Allo stato attuale in Italia il vaccino BCG è scarsamente disponibile.



5.13 Farmaci antitubercolari

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

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

5.13.1 Farmaci antitubercolari di prima linea

Il raggiungimento di un picco sierico alto, unico nelle 24 ore, degli antimicobatterici di prima linea somministrati conferisce ai farmaci un maggiore effetto terapeutico. I farmaci antitubercolari di prima linea devono essere assunti in un'unica somministrazione quotidiana a stomaco vuoto. Di norma nei pazienti senza fattori di rischio per malattia ulcerosa non è indicata in corso di terapia antitubercolare la prescrizione di routine degli inibitori di pompa protonica. I disturbi gastrointestinali non associati a tossicità epatica possono essere trattati con antiacidi (somministrati a distanza di due ore) i quali hanno minore impatto sull'assorbimento e sulla concentrazione di picco dei farmaci di prima linea rispetto al cibo; eventualmente somministrare i farmaci la sera prima di addormentarsi.

• Rifampicina

10 mg/Kg/die (dose massima 600 mg - vedi tab. 16) in unica dose giornaliera a stomaco vuoto.

Agisce sia sui micobatteri in fase di replicazione sia su quelli in fase di quiescenza. Ha elevata biodisponibilità e raggiunge concentrazioni terapeutiche anche nel sistema nervoso centrale, nell'osso, nelle cavità ascessuali e nel liquor.

Il prodotto in sciroppo può essere responsabile di reazioni allergiche in soggetti atopici

Può causare rash ed epatiti (soprattutto nei soggetti > 60 anni; vedi Par. 5.12.8), dolori addominali, nausea, vomito, dermatite esfoliativa (più frequente nei pazienti HIV+), trombocitopenia (anche grave: in questi casi sospendere definitivamente R e monitorare conta piastrinica), anemia emolitica, **leucopenia**, febbre, **sindrome simil-influenzale** (pazienti trattati con terapia intermittente o con dosi giornaliere di $\geq 1,5$ g), **distress respiratorio**, insufficienza corticosurrenalica, insufficienza renale acuta, idrosanite suppurativa (acne inversa). Particolare attenzione negli epatopatici poiché l'emivita è raddoppiata (incidenza di epatite se somministrata in associazione a H=2,7%). Gli antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) interferiscono con l'assorbimento della R e vanno somministrati a distanza di almeno 2 ore. Se disturbi gastrici gravi somministrare la sera prima di addormentarsi. Somministrare lontano dal PAS (8-12 ore). Se uso nelle ultime settimane di gravidanza può essere necessaria l'assunzione di vitamina K per rischio di emorragie post-natali nella madre e nel neonato.

Potente induttore di alcuni enzimi del citocromo P-450 con numerose interazioni con altri farmaci (controllare prima dell'uso); può ridurre l'attività di numerosi farmaci come p.e.: metadone, levotiroxina (controllare TSH), antiipertensivi (enalapril, losartan), ipolipidemici (può richiedere un dosaggio maggiore del farmaco o la sua sostituzione), contraccettivi orali, anticonvulsivanti (fenitoina), antiaritmici (propafenone, chinidina, tocainide), antiestrogeni (tamoxifene, toremifene), antipsicotici (aloperidolo), anticoagulanti (warfarin), antidepressivi triciclici (amitriptilina), antimicotici (fluconazolo, itraconazolo, ketaconazolo), antiretrovirali, barbiturici, benzodiazepine (diazepam, triazolam, zolpidem, buspirone), immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus), cortisonici, ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree), antiemetici (ondansetron), doxicillina (può richiedere la sospensione). I livelli plasmatici dei nuovi anticoagulanti orali (NAO: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) diminuiscono in presenza di induttori della P-glicoproteina, quale la rifampicina, con la quale si consiglia di evitare la co-somministrazione. La co-somministrazione di rifampicina (induttore del CYP3A) con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta per HCV è controindicata.

Può scolorire le lenti a contatto.

Istruzioni per il paziente

Meglio presa senza cibo; se irrita lo stomaco, provare a prenderla con una piccola quantità di cibo. È normale che l'urina, le lacrime e altre secrezioni diventino di colore arancione durante l'assunzione di questo medicinale. Le lenti a contatto possono scolorire durante l'assunzione di questo farmaco. Evitare l'uso di metodi contraccettivi ormonali per via orale perché la rifampicina può ridurre l'efficacia. Non bere alcolici.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti condizioni:

- Stanchezza insolita o perdita di appetito;
- Grave disturbo addominale;
- Febbre o brividi.

• Isoniazide

5 mg/Kg/die (dose massima 300 mg - vedi tab. 16) in unica dose giornaliera a stomaco vuoto. Può essere somministrata per via intramuscolare o endovena in pazienti critici (fiala 100mg/2ml). Può essere usata per instillazioni locali in cavo pleurico al dosaggio di 50-250mg/die e per via intratecale al dosaggio di 25-50mg/die

Non assumere insieme a antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore. Aggiungere Vitamina B₆ (Benadon 1/2 cp da 300 mg tre volte la settimana). Nei pazienti con condizioni associate ad aumentato



rischio di neuropatia periferica (p.e. alcolismo, malnutrizione, diabete, insufficienza renale cronica, terapia con anticonvulsivanti, deficit vitaminici) è consigliata l'assunzione di vitamina B₆ al dosaggio di 150-300 mg/die. L'associazione con disulfiram può provocare disturbi della coordinazione. L'assunzione contemporanea di glucidi riduce l'assorbimento di H.

Può provocare epatite, neuropatia periferica (in particolare nei soggetti HIV+ che assumono 3TC), artralgie, disturbi SNC (depressione, convulsioni, psicosi, neurite ottica, ecc.), disturbi gastrointestinali (dolore addominale, nausea e vomito, stipsi, pancreatite), LES o sindrome reumatoide. Può provocare inoltre aplasia midollare e anemia emolitica (l'azione si potenzia in associazione con rifampicina), trombocitopenia, e disturbi di ipersensibilità (febbre, eruzioni cutanee morbilliformi o maculo-papulari o vasculitiche). L'epatite è più frequente nei primi 2 mesi di trattamento, nelle persone di età superiore a 35 anni e in coloro che assumono elevate quantità di alcolici; valutare le possibili controindicazioni (vedi Par. 5.12.8).

In caso di dose eccessiva possono comparire entro 3 ore nausea, vomito, vertigini, turbe della visione o del linguaggio e nei casi più gravi convulsioni, depressione del respiro, aumento acidosi metabolica, iperglicemia. In caso di stato tossico da H sono presenti: nistagmo, atassia, letargia. Sono stati descritti disturbi da potenziamento dall'associazione di isoniazide e cicloserina sul sistema nervoso centrale per cui tale associazione deve essere utilizzata con estrema cautela.

L'OMS inserisce l'opzione isoniazide ad alto dosaggio (10 mg/kg, massimo 600 mg/die con somministrazione giornaliera) nello schema standardizzato (*shorter*) della TB RR/MDR (vedi Par. 5.8.2). Alcuni esperti suggeriscono l'uso di H ad alti dosaggi (15/20 mg/kg/die) con somministrazione trisettimanale nei casi di basso livello di resistenza all'H (resistente a 0.2 µg/ml, sensibile a 1.0 µg/ml: mutazione gene *InhA*).

In caso di insorgenza di neuropatia periferica:

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

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

Se il dolore persiste:

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

Istruzioni per il paziente

Meglio assorbito a stomaco vuoto; fino al 50% di riduzione della concentrazione massima se assunto con un pasto grasso. Non bere alcolici.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti condizioni:

- Perdita di appetito che dura più giorni; • Stanchezza, debolezza; • Mal di stomaco, nausea o vomito; • Intorpidimento, dolore o formicolio alle dita delle mani o dei piedi; • Visione offuscata, dolore agli occhi; • Pelle o occhi gialli, urine di colore scuro.

• Etambutolo

Per il dosaggio vedi tab. 16. Unica dose giornaliera preferibilmente lontano dai pasti. Non assumere insieme a antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore.

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

In corso di somministrazione post dialisi trisettimanale è raccomandato il TDM al fine di assicurare concentrazioni di valle minori di 1 mcg/mL.

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



come, p.e., Z e diuretici tiazidici. Danno visivo raro alla dose di 15/mg/kg/die e in assenza di insufficienza renale. I pazienti che riferiscono disturbi visivi durante il trattamento con E possono accusare sintomi visivi prima o contemporaneamente alla diminuzione dell'acuità visiva. Inviare dall'oculista se il danno non regredisce prontamente dopo la sospensione del farmaco che deve essere immediata (la neurite ottica è in genere reversibile con la sospensione ed è dose dipendente). Esame del visus almeno ogni 3 mesi nei soggetti che assumono E da più di due mesi e nei casi di insufficienza renale. Nei pazienti con neurite ottica/retinopatia diabetica, nei quali è più difficile valutare le alterazioni dell'acuità visiva, valutare il rapporto tra benefici attesi e possibile rischio di deterioramento visivo, fino alla possibile cecità.

Istruzioni per il paziente

Può essere assunto con il cibo o a stomaco vuoto.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti condizioni:

- Eventuali problemi con gli occhi: alterazioni della vista, scotomi scintillanti, offuscamento, daltonismo, dolore agli occhi;
- Gonfiore del viso;
- Eruzioni cutanee, orticaria o difficoltà respiratorie;
- Intorpidimento, dolore o formicolio alle mani o ai piedi;
- Dolori articolari;
- Febbre o brividi;
- Nausea, vomito, scarso appetito o dolore addominale;
- Mal di testa o vertigini.

• Pirazinamide

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

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

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

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

Istruzioni per il paziente

Può essere assunta con o senza cibo; questo farmaco può causare un'eruzione cutanea dopo l'esposizione al sole, quindi limitare l'esposizione al sole.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti situazioni:

- Eruzione cutanea, forte prurito o orticaria;
- Dolore o gonfiore alle articolazioni;
- Ingiallimento della pelle o degli occhi o urine scure;
- Nausea o vomito;
- Stanchezza insolita o perdita di appetito.

• Rifabutina

5 mg/Kg/die (dose massima 300 mg) in unica dose giornaliera preferibilmente lontano dai pasti (dosaggio trisettimanale 300 mg x 3). Non assumere insieme a antiacidi (Magnesio idrossido/Algeldrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore. Controindicata in gravidanza. Assumerla ai pasti se intolleranza gastrica. Il 15-30% dei ceppi resistenti a R è sensibile a RFB. Può causare artralgie, trombocitopenia, uveite anteriore reversibile, neutropenia, epatiti. Può scolorire le lenti a contatto. Può provocare colorazione rosso-arancio urine e secrezioni corporee, iperpigmentazione e ipopigmentazione della cute.

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

Istruzioni per il paziente

Può essere assunta con o senza cibo; se irrita lo stomaco, provare ad assumerla con il cibo. Urina, lacrime e altre secrezioni assumono un colore marrone-arancione durante l'assunzione di questo farmaco. A volte la pelle si discolora, così come le lenti a contatto morbide. Evitare l'uso di metodi contraccettivi ormonali per via orale, perché la rifabutina può ridurne l'efficacia.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti situazioni:

- Qualsiasi dolore agli occhi, cambiamento nella vista o sensibilità alla luce;
- Febbre, brividi o mal di gola;
- Dolore o gonfiore alle articolazioni;
- Ingiallimento della pelle o degli occhi o urine scure;
- Nausea o vomito;
- Stanchezza insolita o perdita di appetito.

● **Rifapentina (non disponibile in Italia e in Europa)**

La rifapentina (Priftin® cp 150 mg) ha lo stesso meccanismo d'azione della rifampicina, è battericida e inibisce l'RNA polimerasi. Presenta 100% di resistenza crociata con la rifampicina. Interagisce con molti farmaci, per i quali può essere necessario un aggiustamento del dosaggio. Il trattamento concomitante con la maggior parte dei farmaci antiretrovirali non è raccomandato, poiché le concentrazioni dei farmaci antiretrovirali sono sostanzialmente ridotte, come con la rifampicina. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche di rifapentina non sono influenzate dalla maggior parte degli altri farmaci (in base ai dati attuali). Per gli schemi terapeutici raccomandati dai CDC nella TB farmacosensibile e nell'IT vedi rispettivamente Par. 5.3.1. e 5.12.6.

Controindicazioni: storia di ipersensibilità a una qualsiasi delle rifamicine (cioè rifampicina o rifabutina)

Uso durante la gravidanza: Categoria di gravidanza C. Usare solo se il potenziale beneficio supera il possibile rischio.

Tra le possibili reazioni avverse citiamo le multiple interazioni farmacologiche, la colorazione rosso-arancio dei fluidi corporei, le reazioni allergiche con rash cutaneo e prurito, le reazioni di ipersensibilità, l'epatotossicità, anomalie ematologiche.

Monitoraggio della funzionalità epatica; monitorare le concentrazioni dei farmaci che interagiscono.

Istruzioni per il paziente

La rifapentina può causare una colorazione rossastra delle urine, sudore, espettorato, lacrime e latte materno: tenere presente che le lenti a contatto o le protesi possono essere macchiate in modo permanente. L'affidabilità dei contraccettivi orali ormonali sistemici può essere interessata; utilizzare misure contraccettive alternative. Può essere utile di assumerla con il cibo se si è inclini a nausea, vomito o disturbi gastrointestinali.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti situazioni:

- Febbre;
- Perdita di appetito;
- Malessere;
- Nausea e vomito;
- Urina di colore scuro;
- Colorazione giallastra della pelle e degli occhi;
- Dolore o gonfiore delle articolazioni

Prescrizione farmaci antitubercolari di prima linea

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

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

Tabella 16 - Dosaggio dei farmaci antitubercolari di prima linea negli adulti

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

^a In tutti i soggetti è raccomandato lo schema di somministrazione giornaliera delle rifamicine (R/RFB) per l'intero ciclo terapeutico (vedi tab. 2).

^b Una dose maggiore di 10 mg/kg di rifampicina, sebbene allo stato attuale non sia raccomandata, potrebbe essere necessaria per raggiungere concentrazioni terapeutiche nei soggetti adulti sottopeso, nella TB HIV-associata e nella meningite TB (vedi par. 5.4.1)

^c nei soggetti di età > 60 anni CDC/ATS raccomandano la riduzione della dose giornaliera a 10 mg/Kg/die (dose massima 750 mg) - vedi par. 5.13.2



5.13.2 Farmaci antitubercolari di seconda linea

I farmaci antitubercolari di seconda linea devono essere impiegati in ordine di utilizzo preferenziale dal Gruppo A al Gruppo C (Par. 5.8.2). Si raccomanda un monitoraggio attivo clinico e di laboratorio per gli eventi avversi, che non sono riportati in modo completo. Si raccomanda inoltre di somministrare al paziente il consenso informato al trattamento con farmaci antitubercolari con indicazione terapeutica diversa dalla TB o non registrati in Italia (allegato 9).

Farmaci gruppo A (Fluorochinoloni, Bedaquilina, Linezolid)

• Fluorochinoloni

1) Levofloxacin 2) Moxifloxacin

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

- Moxifloxacin (Mfx) cp 400 mg; dosaggio 400 mg/die in monosomministrazione. Nel regime di trattamento *shorter* la Mfx è utilizzata al dosaggio di 800 mg/die se peso superiore a 50 Kg.
- Levofloxacin (Lfx) cp 250-500 mg, f 500 mg; dosaggio 10-15 mg/kg/die in monosomministrazione. Nell'adulto di peso fino a 55 Kg dosaggio 750 mg/die; se peso superiore a 55 Kg dosaggio 1000 mg/die (1500 mg/die nel regime *shorter* in sostituzione della Mfx).

Resistenza crociata completa tra i 2 farmaci; va segnalato che una quota di ceppi resistenti a Ofx risultano sensibili all'ABG a Mfx. Consenso informato (Par. 5.14.1). Non assumere in gravidanza (se non TB MDR; vedi Par. 9.6). Assumere indifferentemente dai pasti. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore. **R può ridurre la biodisponibilità di Mfx: preferire Lfx se utilizzata R.**

Possono causare disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali; eventuale riduzione dose nella fase di mantenimento) o del SNC (p.e. cefalea, convulsioni, neuropatie periferiche, psicosi, depressione, ansia, ecc.), tendinopatie, rottura tendinea, artralgie, ipoglicemia nei soggetti anziani (Lfx), ipo-iperlipidemia nei soggetti anziani, colorazione gialla della cute. Possono causare prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (Mfx più frequentemente vs Lfx); particolare attenzione se usati in combinazione con altri farmaci che possono avere lo stesso effetto collaterale come p.e. bedaquilina, clofazimina, macrolidi, delamanid (**valutare anche anamnesi familiare di QT prolungato**). Recentemente l'AIFA ha segnalato reazioni avverse invalidanti, potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso e la FDA ha evidenziato il rischio remoto di dissecazione aortica associato all'uso dei chinolonici, ma in soggetti con comorbidità vascolari.

Sono stati segnalati in corso di terapia con moxifloxacin per infezioni batteriche casi di epatite fulminante: per la scarsità dei dati clinici al riguardo allo stato attuale, la somministrazione di moxifloxacin è controindicata nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (categoria C secondo la classificazione di Child Pugh) e nei pazienti con valori delle transaminasi di oltre 5 volte il limite superiore della norma. Uno studio prospettico ha analizzato 134 pazienti con TB in cui era comparsa un'epatite tossica (definita nei soggetti sintomatici da AST/ALT > 3 volte i valori normali o nei soggetti asintomatici da AST/ALT > 5 volte i valori normali) in corso di terapia antitubercolare standard al fine di valutare la tossicità epatica addizionale dei fluorochinoloni. Il gruppo di controllo proseguiva il trattamento con E±S fino alla normalizzazione di AST/ALT, mentre i 2 gruppi di studio continuavano il trattamento con E+Lfx±S o E+Mfx±S. Non sono state riscontrate differenze significative nel tempo di normalizzazione (media 25-29 giorni) di AST/ALT tra il gruppo di controllo ed i soggetti trattati con Lfx o Mfx. Alcuni esperti consigliano uso Lfx al posto di Mfx nei pazienti con cirrosi epatica. Nell'epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare, l'introduzione di fluorochinoloni generalmente non provoca un'esacerbazione del danno epatico quando prescritti in pazienti che hanno sviluppato epatotossicità con i farmaci di prima linea.

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

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

Istruzioni per il paziente

Questo farmaco può causare sensibilità al sole; usare creme solari. Somministrare due ore prima o quattro ore dopo l'ingestione di prodotti a base di latte, antiacidi o altri farmaci contenenti cationi bivalenti (ferro, magnesio, calcio, zinco, vitamine, sucralfato). Non intraprendere nuove attività faticose.



Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti situazioni:

- Dolore, gonfiore o lacerazione di un tendine (parte posteriore della caviglia, gomito, ecc.), o dolori muscolari o articolari;
- Eruzioni cutanee, orticaria, lividi o vesciche, difficoltà respiratorie o senso di oppressione al petto;
- Diarrea;
- Pelle o occhi gialli;
- Ansia, confusione o vertigini.

• Bedaquilina

Sirturo® classe diarilchinoline, cpr 100 mg

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

Il trattamento con Bedaquilina deve essere iniziato e monitorato da un clinico con esperienza nella gestione della TB MDR/XDR anche alla luce delle prime evidenze di micobatteri resistenti alla Bedaquilina. Battericida. Non disponibili dati sufficienti riguardo la penetrazione nel CSF. Dosaggio 400 mg al giorno per 2 settimane seguiti da 200 mg per tre volte la settimana (con almeno 48 ore di distanza tra le dosi) con un pasto per un totale di 24 settimane. Nello studio Ze-Nix (par. 5.8.2) Bdq è stata somministrata al dosaggio giornaliero di 200 mg/die per le prime 8 settimane, seguito da 100 mg/die nelle successive 18 settimane (*off-label*): questo schema di somministrazione, utilizzabile solo nei regimi BPaLM/BPaL, consente la somministrazione giornaliera di tutti i farmaci. Si raccomanda di somministrare Bedaquilina mediante la diretta osservazione del trattamento (DOT).

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

Effetti collaterali: epatotossicità (controindicato nei soggetti con cirrosi Child C); transaminasi, bilirubina e fosfatasi alcalina vanno monitorizzate al tempo 0 e almeno ogni mese. Cardiotoxicità, aritmie e prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (valutare anche anamnesi familiare di QT prolungato). Particolare cautela nei soggetti con QT prolungato al baseline o nell'associare altri farmaci che possono provocare prolungamento del QT: p.e. fluorochinoloni in particolare Mfx, macrolidi, clofazimina. L'effetto additivo del prolungamento dell'intervallo QT è proporzionale al numero di medicinali che prolungano l'intervallo QT usati nello schema posologico. Nell'eventualità in cui sia necessaria la somministrazione concomitante di tali medicinali, o sia presente un'alterazione elettrolitica (ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesemia) o ipotiroidismo, si raccomanda un più stretto monitoraggio clinico e di laboratorio (vedi tab. 17). Può causare inoltre: nausea, vomito, artromialgie, iperuricemia, cefalea, ecc.. Cautela nell'utilizzo di bedaquilina in pazienti con infezione da HIV e con altre comorbidità (es. diabete, cirrosi epatica, insufficienza renale con clearance della creatinina < 30 ml/min) o in pazienti alcolisti o tossicodipendenti, in assenza di evidenza specifica. E' consigliata l'esecuzione della TDM nei pazienti con insufficienza renale. Durante la terapia con bedaquilina deve essere evitata l'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici). In casi di comparsa di sintomatologia compatibile con neuropatia periferica è raccomandato eseguire EMG; in caso di disturbi visivi eseguire videat oculistico.

Non utilizzare o sospendere in caso di: aritmie ventricolari, prolungamento dell'intervallo QT > 500 msec (confermato da ECG ripetuto), malattia epatica grave Child-Pugh C (ALT > 3 volte e Bilirubina > 1,5 volte).

Nonostante non ci siano precise indicazioni sulla gestione delle interruzioni temporanee di Bdq, alcune simulazioni basate su studi di farmacocinetica sono concordi nel consigliare di effettuare nuovamente il periodo di induzione (400 mg/die per 2 settimane) solo nel caso di una sospensione superiore alle 2 settimane che avvenga dopo il primo mese di cura; mentre per una qualsiasi interruzione che avvenga entro il primo mese di cura, è consigliato completare con le dosi rimanenti il periodo di induzione di 14 giorni.

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

Pur in assenza di dati consolidati si possono fornire le seguenti raccomandazioni sull'uso di Bedaquilina con i farmaci antiretrovirali: l'uso di PI con booster di ritonavir o cobicistat non è raccomandato. Nei casi in cui l'impiego sia assolutamente necessario, solo in assenza di alternative valide, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico-virologico, della funzionalità epatica e dell'ECG per il prolungamento del QT. Tra gli NNRTI non utilizzare con Efavirenz e Etravirina mentre è possibile l'utilizzo con Nevirapina, Rilpivirina e Doravirina; non sono note interazioni significative di BDQ con NRTI e INSTI.

Dati *real-life* e numerose evidenze in letteratura non hanno confermato l'eccesso di mortalità nel gruppo in trattamento con Bedaquilina dello studio registrativo e hanno ridimensionano le iniziali preoccupazioni sulla cardiotoxicità, resta però l'indicazione all'utilizzo in centri di riferimento per la cura della TB RR/MDR. Si raccomanda una stretta sorveglianza delle interazioni farmacologiche e la sorveglianza attiva degli eventi avversi.

Bdq è soggetta a prescrizione di centri specialistici regionali in regime di rimborsabilità; nella Regione Lazio il Centro identificato è l'INMI L.Spallanzani (determina Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria del 18/12/2014). Consenso informato (Allegato 6).

Istruzioni per il paziente

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti condizioni:

- Dolore addominale;
- Ingiallimento della pelle o degli occhi;
- Palpitazioni;
- Dolore al petto;
- Eventi di svenimento e quasi svenimento.

Tabella 17 - Scheda di monitoraggio: programma dei controlli dei pazienti in trattamento con Bedaquilina

	Baseline	1 ^a settimana	2 ^a settimana	4 ^a settimana	Mensilme nte	Fine trattamento	A 6 e 12 mesi dal termine ⁴
Visita di controllo	x	x	x	x	x	x	x
Esami ematochimici ¹	x	-	x	x	x	x	x
Esami microbiologici ²	x	-	-	x	x	x	x
Elettrocardiogramma ³	x	x	x	x	x	x	

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

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

³ controlli ravvicinati in pazienti a rischio (cardiopatici, anamnesi positiva per prolungamento tratto QTc, ipotiroidismo, bradiaritmia, torsione di punta) e/o che assumono farmaci che possono prolungare il tratto QTc (in particolare, fluorochinoloni, clofazimina e delamanid). Nei pazienti con prolungamento QT (>480 ms o aumento >60 ms vs basale) o con insorgenza di eventi aritmici al termine del trattamento con bedaquilina il monitoraggio deve essere esteso oltre la 24a settimana fino alla normalizzazione dell'intervallo QT.

⁴ vedi par. 5.10

Linezolid

cp 600 mg; dosaggio 1 cp/die.

Il farmaco ha una buona attività battericida. Oltre alla formulazione endovenosa, esiste la formulazione in sospensione orale e quella in compresse con ottima biodisponibilità prossima al 100%. Eccellente la penetrazione attraverso la barriera emato encefalica. Negli studi, dose e durata del Linezolid sono variabili (300-600 mg).

Nei regimi BPaLM e BPaL (vedi par. 5.8.2) Lzd, associato a Bdq e Pretomanid + Mfx, deve essere somministrato al dosaggio di 600 mg/die. L'esperienza clinica di linezolid somministrato per periodi prolungati è limitata. In caso di comparsa di eventi avversi (in particolare ematologici) e necessità di proseguire il farmaco si può ridurre il dosaggio iniziale di 600 mg si può ridurre a 300 mg/die, se eventi avversi di grave entità, interrompere Linezolid.

Elevata incidenza di EA: monitorare la possibile comparsa di neurite ottica e neuropatia periferica, più frequente a 3-6 mesi dall'inizio della terapia: nel caso sospendere subito il farmaco. La neuropatia periferica è in genere reversibile o migliora con l'interruzione, la riduzione della dose o la sospensione della somministrazione di Lzd. In casi di comparsa di sintomatologia compatibile con neuropatia periferica è comunque raccomandato eseguire EMG. Quando si osserva un miglioramento della neuropatia periferica, valutare l'opportunità di riprendere Lzd a metà della dose iniziale.

Monitorare i sintomi visivi in tutti i pazienti che ricevono il regime di combinazione BPaL/BPaLM. Se un paziente manifesta sintomi di disturbi visivi, interrompere la somministrazione di Lzd e sottoporre tempestivamente il paziente a una visita oculistica per la valutazione dei segni di neuropatia ottica.

Può causare anemia, leucopenia, piastrinopenia, aumento di neutrofili o eosinofili. Valutare l'opportunità di sospendere o ridurre la dose di Lzd nelle seguenti situazioni: anemia - se l'emoglobina scende sotto 80 g/L o più del 25% rispetto l'inizio del trattamento. Leucopenia - se la conta assoluta dei neutrofili scende sotto $0,75 \times 10^9 /L$ o significativamente sotto il basale. Trombocitopenia - se le piastrine scendono sotto 50×10^9 . Quando si osserva un miglioramento della mielosoppressione, valutare l'opportunità di riprendere linezolid alla dose iniziale 600 mg o a metà della dose iniziale. Si raccomanda un controllo settimanale dell'emocromo almeno nel primo mese.

Può causare lattacidemia (sorvegliare la comparsa durante il trattamento di nausea e vomito ripetuti; nel caso misurare i livelli di bicarbonato e acido lattico), cefalea, nausea, diarrea, alterazioni del gusto. Evitare l'associazione con alcuni antidepressivi: p.e. fluoxetina, paroxetina, amitriptilina, litio per gravi reazioni avverse del SNC.

Associare Vitamina B₆ (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die) per ridurre tossicità ematologica.



L'uso del Linezolid non è autorizzato per la cura della TB MDR (*off-label*). Consenso informato (Allegati 8 e 9).

Istruzioni per il paziente

Questo farmaco può essere assunto con o senza cibo. Assumere con il cibo se irrita lo stomaco. Evitare cibi e bevande che contengono tiramina: formaggi stagionati, carni essiccate, crauti, salsa di soia, birre alla spina e vini rossi.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti condizioni:

- Dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza alle estremità; • Feci nere, catramose o diarrea grave;
- Sanguinamento o lividi insoliti; • Stanchezza o debolezza insolite; • Disturbi della visione; • Mal di testa, nausea o vomito.

Farmaci gruppo B (Clofazimina, Cicloserina/Terizidone)

• Clofazimina

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

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

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

L'importazione dall'estero di Clofazimina cps 50 mg (Lamprene®) è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico deve sottoscrivere l'assunzione di responsabilità da consegnare all'UOC Farmacia (Allegato 10). L'indicazione del Lamprene® è per la cura della lebbra; l'uso della clofazimina non è autorizzato per la cura della TB (*off-label*).

Istruzioni per il paziente

Informare immediatamente il proprio medico se si verifica una delle seguenti situazioni:

- Feci sanguinolente o nere, oppure diarrea; • Ingiallimento della pelle o degli occhi; • Grave nausea, vomito, dolore addominale, crampi o bruciore; • Depressione o pensieri suicidari.

• Cicloserina

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

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

Non disponibile in Italia. L'importazione dall'estero di è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta da consegnare all'UOC Farmacia (Allegato 10).

Istruzioni per il paziente

Se si assume con il cibo, evitare un pasto abbondante e grasso. Evitare l'alcol.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti condizioni:

- Convulsioni; • Tremore o difficoltà a parlare; • Depressione o pensieri autolesivi; • Ansia, confusione o perdita di memoria; • Cambiamenti di personalità, come comportamenti aggressivi; • Eruzione cutanea o orticaria; • Mal di testa.

• Terizidone



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

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

Non disponibile in Italia. L'importazione dall'estero di Terizidon® cps 250 mg è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico.

Istruzioni per il paziente

Come per la cicloserina

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

• Pretomanid

Dovprela® cpr 200 mg; ogni compressa contiene 294 mg di lattosio e 5 mg di sodio.

La posologia raccomandata è di 200 mg (una compressa) di Pretomanid (Pa) una volta al giorno con un pasto, per 26 settimane. Pa deve essere somministrato, almeno nella fase iniziale, come terapia sotto sorveglianza diretta (DOT), e soltanto in combinazione con bedaquilina e linezolid associati o meno a Mfx (regimi BPaLM/BPaL). Il trattamento con Pa deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella terapia della TB MDR. Se la somministrazione di Bdq o Pa viene interrotta durante il trattamento o se la somministrazione di Lzd viene interrotta definitivamente nelle prime quattro settimane, deve essere interrotto l'intero regime BPaLM/BPaL. Pa non presenta resistenza crociata con nessuno dei farmaci antitubercolari di uso comune, con l'eccezione di delamanid. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Pa è in parte metabolizzato da CYP3A4; di conseguenza, l'esposizione a Pa può essere ridotta durante la co-somministrazione con induttori di CYP3A4 (ad es. efavirenz, etravirina, rifamicine, carbamazepina, fenitoina, iperico, lopinavir potenziato con ritonavir) per via sistemica. Potenziale riduzione di efficacia di paclitaxel e warfarin se co-somministrati. Potenziale aumento delle concentrazioni di metotrexate, benzilpenicillina, indometacina, ciprofloxacina se co-somministrati.

I dati relativi all'uso di Pa in donne in gravidanza sono in numero molto limitato; sebbene gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrionico; Pa deve essere usato durante la gravidanza soltanto se si ritiene che il beneficio per la paziente superi il rischio potenziale per il feto. Non è noto se Pa/metaboliti siano escreti nel latte materno. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con pretomanid tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. La somministrazione di Pa ha ridotto notevolmente la fertilità nei ratti maschi; non sono ancora disponibili dati nell'uomo sugli effetti di Pa sulla fertilità.

I più comuni effetti indesiderati del Pretomanid sono: il "prolungamento dell'intervallo QT" (un fattore che contribuisce al prolungamento dell'intervallo QT è un basso livello di albumina nel sangue), epatotossicità, disturbi del sonno, cefalea, nausea, vomito, sensazione di capogiro.

Il prolungamento QT è stato segnalato con i regimi di combinazione BPaLM/BPaL. Il prolungamento QT è una nota reazione avversa della Bdq. In combinazione con Pa, sembra che la Bdq induca un prolungamento QT maggiore rispetto alla somministrazione di sola bedaquilina. Tuttavia, l'effetto di pretomanid non è stato completamente caratterizzato. Valutare anche anamnesi familiare di QT prolungato.

I valori sierici di potassio, calcio e magnesio vanno determinati al basale e corretti in caso di anomalie. Per il programma dei controlli dei pazienti in trattamento con Pa vedi scheda di monitoraggio tabella 18.

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

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

	Baseline	2 ^a settimana	4 ^a settimana	Mensilmente	Fine trattamento	A 6-12 mesi dal termine ⁵
Visita di controllo ¹	x	x	x	x	x	x
Esami ematochimici ²	x	x	x	x	x	x
Esami microbiologici ³	x	-	x	x	x	x
Elettrocardiogramma ⁴	x	x	x	x	x	

¹ Ricerca attiva eventi avversi. Screening basale neuropatia periferica e disturbi visivi; in caso di comparsa di sintomatologia compatibile con neuropatia periferica è raccomandato eseguire EMG; in caso di disturbi visivi eseguire videat oculistico. Per ulteriori controlli vedi Par. 5.10.

² esami che comprendano almeno: emocromo, azotemia, creatinina, reticolociti, transaminasi, gammaGT, bilirubina, elettroliti (Na, K, Ca, Mg), uricemia, lipasi, albumina, CPK.

³ esame colturale espettorato e/o da altra sede; esame colturale mensile.

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

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

⁵ Vedi par. 5.10

Il farmaco è prescrivibile solo in associazione a Bdq e Lzd in centri specialistici regionali in regime di rimborsabilità; nella Regione Lazio il Centro identificato per la prescrizione di Bdq è l'INMI L. Spallanzani (determina Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria del 18/12/2014). Consenso informato (Allegato 8).

Istruzioni per il paziente

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti condizioni:

- affaticamento; • mancanza o perdita dell'appetito; • nausea; • colorazione giallastra della pelle e degli occhi; • urine di colore scuro; • dolore addominale.

• Delamanid

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

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

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

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

E'controindicata la contemporanea assunzione di farmaci forti induttori del CYP3A; si raccomanda una stretta sorveglianza delle interazioni farmacologiche e degli eventi avversi. Controindicato nei pazienti con albumina sierica <2,8 g/dl; intensificare la frequenza del monitoraggio ECG se l'albumina sierica è <3,4 g/dl. Misurare gli elettroliti sierici prima di iniziare il trattamento con delamanid e, se necessario, correggere eventuali anomalie.

Pur in assenza di dati consolidati si possono fornire le seguenti raccomandazioni sull'uso di Delamanid con i farmaci antiretrovirali: non sono attese interazioni farmacologiche clinicamente significative con i farmaci antiretrovirali (possibile utilizzo con efavirenz, tenofovir, lopinavir/r); comunque si raccomanda cautela nell'uso e la gestione da parte di clinici con esperienza della TB MDR e uno stretto monitoraggio clinico-virologico, della funzionalità epatica e dell'ECG per il prolungamento del QT.



Effetti collaterali: prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (non utilizzare nei pazienti con ipoalbuminemia <2,8 g/dl), controllo ECG e assunzione di altri farmaci che possono provocare prolungamento del QT (tra i quali antitubercolari come fluorochinoloni, in particolare Mfx, macrolidi, clofazimina); nausea, vomito, diarrea, artromialgie, iperuricemia, anemia emolitica, reticolocitosi, ipokaliemia, insonnia, cefalea, acufeni, palpitazioni, emoftoe, ecc.

Si raccomanda di eseguire ECG prima di iniziare il trattamento e successivamente come da tabella 18. Se si osserva un QT > 500 ms prima della dose iniziale di delamanid, oppure nel corso del trattamento con delamanid, il trattamento con delamanid non deve essere avviato, oppure deve essere sospeso. Se la durata dell'intervallo QT supera 450-470 ms durante il trattamento con delamanid, tali pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio ECG e degli elettroliti sierici più frequente. Si raccomanda inoltre di misurare gli elettroliti sierici (potassio, magnesio, calcio), albumina, lipasi, emocromo, transaminasi, gammaGT, bilirubina al basale e poi almeno mensilmente (vedi tab. 17). Non ci sono dati sull'uso di delamanid in pazienti con compromissione renale grave e il suo uso non è raccomandato. Delamanid non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Il farmaco è soggetto a prescrizione di centri specialistici regionali in regime di rimborsabilità; nella Regione Lazio il Centro identificato è l'INMI L.Spallanzani (determina Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali del 25/05/2017).

Consenso informato (Allegato 7).

Per il programma dei controlli dei pazienti in trattamento con Delamanid si fa riferimento alla Tab. 18 Pretomanid.

Istruzioni per il paziente

Questo farmaco deve essere assunto con il cibo. Evitare le bevande alcoliche.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti condizioni:

- Palpitazioni; • Dolore al petto; • Eventi di svenimento e quasi svenimento.

• Imipenem/Cilastatina e Meropenem

Imipenem/cilastatina f 500 mg; dosaggio 1 g x 2 ev/die. Meropenem f 1 g; dosaggio 1 g x 3 ev/die (sono stati somministrati fino a 2 g x 3 ev/die). Nella TB MDR/XDR solo in associazione al Clavulanato (vedi dopo).

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

L'uso di Imipenem/cilastatina e Meropenem (betalattamici) non è autorizzato per la cura della TB (*off-label*). Consenso informato (Allegato 9).

Anche sulla base della nostra esperienza pubblicata in letteratura l'associazione Imipenem/cilastatina e Clavulanato e, in particolare, Meropenem e Clavulanato aggiunti al miglior regime possibile ha fornito nella TB MDR ottimi risultati in termini di riduzione della carica micobatterica e di successo terapeutico. Lo studio clinico randomizzato di fase 2A "COMRADE" ha indagato l'attività battericida a 14 giorni in 60 soggetti con TB farmacosensibile mettendo a confronto diversi dosaggi di Meropenem associato a Clavulanato in un regime terapeutico con o senza rifampicina. I risultati dello studio hanno evidenziato che l'attività battericida del farmaco era maggiore al dosaggio di 6 g/die.

Istruzioni per il paziente

Informare immediatamente il proprio medico se si verifica una delle seguenti situazioni:

- Battito cardiaco veloce o irregolare; • Convulsioni (soprattutto con Imipenem); • Diarrea grave (acquosa o sanguinolenta); • Eruzione cutanea, orticaria o prurito; • Gonfiore del viso, della gola o delle labbra; • Sibilo o difficoltà a respirare.

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

• Amoxicillina/acido clavulanico

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

Può causare disturbi gastrointestinali (dolore, nausea, vomito, diarrea), rash cutanei, ecc. Riduzione del dosaggio nell'insufficienza renale; cautela nei pazienti con insufficienza epatica.

L'uso dell'Amoxicillina/acido clavulanico non è autorizzato per la cura della TB (*off-label*). Consenso informato (Allegato 9).

Istruzioni per il paziente

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti situazioni:

- Eruzione cutanea o gonfiore; • Problema respiratorio; • Grave diarrea.

• Farmaci iniettabili di seconda linea (Amikacina o Streptomina)



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

Streptomycina

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

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

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

Valutare attivamente la tossicità per l'8° paio (in genere irreversibile) specialmente nella 1ª e 4ª settimana di trattamento. È raccomandato l'esame audiometrico mensile; solo nella fase iniziale questo può essere integrato da test di più facile rilevazione (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari). Ad ogni controllo ambulatoriale provare a parlare a bassa voce al paziente.

Tutti gli aminoglicosidi sono controindicati in gravidanza e possono provocare, oltre a tossicità renale, ototossicità (peggiorata dal concomitante uso di diuretici dell'ansa: furosemide) e tossicità vestibolare (senso di instabilità, barcollamento), insorgenza di neuropatia periferica, ipomagnesemia, ipopotassiemia e ipocalcemia. Non vanno utilizzati nelle forme meningee per via generale. Elevato il rischio di passaggio durante latte materno: è consigliata l'interruzione dell'allattamento al seno.

Consenso informato (Allegato 9). Il farmaco non è disponibile in Italia (Allegato 10).

Amikacina

Dosaggio 15 mg/Kg/die in monosomministrazione im o ev in 250 ml soluzione glucosata 5% della durata di almeno un'ora; dose massima 1 g. Se età > 60 anni 10 mg/Kg/die, dose massima 750 mg. Somministrare 6 giorni la settimana per limitare la tossicità sull'8° paio dei nervi cranici. Una volta documentata nella fase iniziale del trattamento la negativizzazione colturale può essere somministrata 3 volte alla settimana allo stesso dosaggio. Meglio tollerata ma costo più elevato rispetto a S; utilizzare se resistenza a S.

Consenso informato (allegato 9).

Istruzioni per il paziente

Bere almeno un litro e mezzo di acqua al giorno; eseguire esame audiometrico ogni mese.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti situazioni:

- crampi muscolari; • diminuzione del volume delle urine, ritenzione idrica con gonfiore di gambe, caviglie o piedi, sonnolenza e affaticamento, "fiato corto", confusione mentale, nausea e vomito, inappetenza, insonnia; • acufene e vertigini, ipoacusia.

- Sospensione tempestiva del farmaco ai primi sintomi

• Tionamidi (Etionamide/Protionamide)

Batteriostatici orali di seconda linea del Gruppo C.

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

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

Cpr 250 mg. Dosaggio Etionamide/Protionamide 10-15 mg/kg/die (dose massima 1 g) in 2 somministrazioni giornaliere da assumere ai pasti per minimizzare i disturbi gastrici (frequenti se la dose singola è di 500 mg e, in particolare, se la dose giornaliera è di 1 g). Iniziare con la dose di 250 mg 2 volte al dì per 3 giorni, poi aumentare di 250 mg/die ogni 3 giorni fino alla dose giornaliera massima; nell'adulto di peso 50-70 Kg dosaggio 750 mg (250 mg la mattina e 500 mg la sera). La premedicazione con un antiemetico come l'ondansetron è spesso utile. Anche lorazepam a basso dosaggio 0,5 mg è stato utilizzato con successo. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato): se necessari assumere a distanza di almeno due ore. Aggiungere Vitamina B₆ (Benadon 1/2 cp da 300 mg al giorno). Resistenza crociata tra etionamide e protionamide.



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

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

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

Non disponibili in Italia. L'importazione dall'estero di Etionamide=Trecator® cp 250 mg e Protionamide=Peteha® cp 250 mg è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta da consegnare all'UOC Farmacia (Allegato 10).

Istruzioni per il paziente

I sintomi gastrointestinali sono attenuati se si assume con il cibo o prima di coricarsi.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti situazioni:

- Eventuali problemi agli occhi: dolore agli occhi, visione offuscata, difficoltà a vedere i colori;
- Intorpidimento, formicolio o dolore alle mani o ai piedi;
- Lividi o sanguinamento insoliti;
- Cambiamenti di personalità come depressione, confusione o aggressività;
- Ingiallimento della pelle o degli occhi;
- Urina di colore scuro;
- Nausea e vomito;
- Vertigini;
- Seni gonfi (negli uomini).

• Acido para-aminosalicilico (PAS)

Batteriostatico orale di seconda linea del Gruppo C.

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

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

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

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

Istruzioni per il paziente

Non masticare i granuli. Assumere con il cibo se lo si desidera. Non utilizzare la confezione se è gonfia o se i granuli sono scoloriti. Il disagio gastrointestinale e la diarrea di solito migliorano nel tempo. I gusci dei granuli possono essere visti nelle feci.

Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti condizioni:

- Eruzione cutanea, forte prurito o orticaria;
- Forte dolore addominale, nausea o vomito;
- Stanchezza insolita o perdita di appetito;
- Feci nere o sanguinamento.



5.14 Aspetti medico-legali della TB

5.14.1 Consenso informato e richiesta farmaci antitubercolari *off-label* /di seconda linea

L'impiego di alcuni principi attivi nel trattamento dell'infezione tubercolare e della tubercolosi attiva non è, allo stato attuale, autorizzato dal Ministero della Salute (cosiddetti farmaci *off-label*, ossia farmaci già registrati ma usati con indicazioni diverse da quelle previste nel riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato). La Regione Lazio ha provveduto a fornire indicazioni procedurali per l'impiego *off-label* dei medicinali con proprie determinate (ultima la B2634 del 7 maggio 2012). L'utilizzazione dei farmaci *off-label* presso il nostro Istituto è regolamentata dalla Procedura Ospedaliera n. 54/2022 (disponibile sul sito intranet INMI) alla quale si rimanda per una più completa consultazione e per la modulistica aggiornata da utilizzare per la prescrizione: scheda per la richiesta farmaci *off-label*, scheda per la richiesta di prosecuzione terapia, modulo consenso informato (Allegato 9), modulo assunzione di responsabilità.

Inoltre, alcuni farmaci, il cui impiego è autorizzato per la cura della tubercolosi, sono commercializzati in altri paesi al di fuori dell'Italia. In questi casi il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta del farmaco da consegnare all'UOC Farmacia che trasmette la richiesta d'importazione del farmaco non registrato in Italia da utilizzarsi in ambito ospedaliero ai sensi del D.M. 11/02/1997 (Allegato 10). Nella richiesta il medico dichiara che il farmaco sarà impiegato sotto la sua diretta responsabilità (vedi [procedura Ospedaliera n. 54/2022](#)) dopo aver ottenuto il consenso informato del paziente ed è tenuto inoltre a dichiarare che il farmaco:

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

La modulistica prevista sia per la richiesta di farmaci *off-label* sia per la richiesta di farmaci da importare dall'estero è disponibile sul sito intranet dell'INMI ([vedi procedura Ospedaliera n. 54/2022; sezione Direzione Sanitaria/Farmacia/Procedure](#)).

In tutti questi casi è necessario che il paziente sia esaurientemente informato sulla mancanza di alternative terapeutiche migliori, sul rischio di possibili eventi avversi e sui dati di efficacia disponibili in letteratura per questi farmaci nel trattamento dell'infezione tubercolare o della tubercolosi attiva; inoltre, il paziente dovrà sottoscrivere il relativo modulo di consenso informato in uso nell'INMI (Allegato 9).

Principi attivi non registrati per il trattamento dell'infezione tubercolare: Rifampicina, Rifabutin.

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

Farmaci il cui impiego è autorizzato per la cura della tubercolosi ma sono commercializzati in altri paesi al di fuori dell'Italia: Streptomina, PAS, Etionamide, Protionamide, Cicloserina.

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

Va segnalato che per carenze temporanee sul territorio nazionale l'AIFA rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero, come ad esempio per Rifampicina e Pirazinamide.

5.14.2 Modalità di notifica della tubercolosi

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

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

Nella scheda di notifica di malattia infettiva vanno specificati i criteri diagnostici [Indicatore 21 - allegato 1] ai sensi del D.M. 15.12.1990 e cioè se la diagnosi è accertata, su base clinica o autoptica.

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

5.14.3 Allontanamento del paziente con TB bacillifera

Nel caso in cui una persona affetta da una forma di TB contagiosa ricoverata presso l'INMI si autodimetta, eludendo la sorveglianza del personale o contro il parere dei medici curanti, il medico deve inviare immediata comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria (PrOsp21_19 "Procedura Ospedaliera allontanamento pazienti" e successive



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

5.14.4 Il trattamento sanitario obbligatorio

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

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

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

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

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

5.14.5 Tubercolosi contratta in ambiente lavorativo

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

5.14.6 Prestazioni assicurative a tutela dei pazienti con tubercolosi

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

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



6.0 Valutazione, revisione e matrice delle responsabilità del PDTA

6.1 Valutazione e revisione del PDTA

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

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

Il PDTA è aggiornato con cadenza biennale; la successiva revisione è prevista nel 2025. La versione elettronica è disponibile on-line, insieme alle precedenti versioni dal 2003 (vedi tabella 19), sul sito dell'INMI all'indirizzo: http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida. Eventuali revisioni del protocollo prima della suddetta data, sulla base di nuove evidenze che modificano le raccomandazioni in esso contenute, saranno disponibili on-line sul sito dell'INMI.

Tabella 19. Versioni del protocollo di gestione clinica della tubercolosi

Data revisione e data	versione/numero	Approvazione/Pubblicazione (numero e data delibera INMI)	Modifiche apportate
6 settembre 2000		Approvato dalla Direzione Sanitaria	vedi Consensus Conference 19/21 aprile 2000 Aula Magna Ospedale C. Forlanini, Roma
3 Aprile 2002		Pubblicato su Giorn It Mal Inf 2002; 8: 1-16.	vedi Giorn It Mal Inf
16 Aprile 2003		Approvato dalla Direzione Sanitaria	vedi versione protocollo 2003 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 1 del 27 maggio 2004		(N. 529 del 25 giugno 2004)	vedi versione protocollo 2004 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 2 del 22 giugno 2005		(N. 604 del 18 luglio 2005)	vedi versione protocollo 2005 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 3 del 9 agosto 2006		(N. 567 del 3 ottobre 2006)	vedi versione protocollo 2006 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 4 del 28 settembre 2007		(N. 115 del 27 febbraio 2008)	vedi versione protocollo 2007 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 5 del 15 settembre 2009		Pubblicato su GIIO 2009; 16: 175-205.	vedi versione protocollo 2009 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 6 del 6 maggio 2014		(N. 322 del 16 luglio 2014)	vedi versione protocollo 2014 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 7 del 6 gennaio 2017		(N. 230 del 8 maggio 2017)	vedi versione protocollo 2017 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida
N. 8 del 13 gennaio 2020		Validato dalla Direzione Sanitaria Aziendale 23 gennaio 2020	vedi versione PDTA 2020 su http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida

Citazione consigliata:

Palmieri F per il Gruppo di lavoro Tubercolosi-INMI "L. Spallanzani". Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale sulla gestione del paziente con infezione/malattia tubercolare. Revisione N. 9/Gennaio 2023 [numero pagine, se utilizzabile]. Accessibile al sito http://www.inmi.it/servizio/protocolli_e_linee_guida Visitato il [data]



6.2 Matrice delle responsabilità

	Direttore Sanitario Aziendale	Direttori Dipartimenti Clinico - Epidemiologia e Diagnostica Avanzata	Risk manager	Direttori / Responsabili UU.OO.	Responsabile gruppo di lavoro TB	Referenti divisionali (componenti) gruppo di lavoro TB	Dirigenti Medici, CPC, Infermieri, OSS UU.OO.	Responsabili Professioni Sanitarie Infermieristiche e Tecniche	Bed Manager; Case Manager Infermieristico	Responsabile S.P.P. Presidente C.I.C.A.	Gruppo "peer review" Referente qualità
Revisione del PDTA	C	R/C	R/C	R/C	R	R	C	C	C	C	R
Verifica del PDTA	C	R	C	C	R	R	C	C	C	C	R
Approvazione del PDTA	R	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Applicazione del PDTA	C	R	C	R	C	R	R	R	R	C	C
Valutazione dell'efficacia del PDTA	C	C	C	R	R	R	C	C	C	C	C

R = Responsabile

C = Coinvolto

7. Allegati

ALLEGATO 1

Indicatori di processo (P) ed esito (E) del protocollo

n° Indicatore (riferimento nel testo)	Raccomandazione	Indicatore di processo (P) o esito (E)	Obiettivo
1 (Par. 5.1.1)	Isolamento respiratorio dei casi di TB polmonare attiva o sospetta	numero (n.ro) casi posti in isolamento respiratorio / n.ro casi di TB polmonare attiva o sospetta ricoverati in degenza ordinaria (P)	100%
2 (Par. 5.1.2)	Sospensione dell'isolamento respiratorio nei casi di TB polmonare bacillifera	n.ro casi di TB polmonare bacillifera che sospendono l'isolamento respiratorio con criteri per la sospensione soddisfatti / n.ro casi di TB polmonare bacillifera in isolamento respiratorio (P)	> 90% (isolament o domiciliare)
3 (Par. 5.1.2)	Sospensione dell'isolamento respiratorio nei casi di sospetta TB polmonare non confermata	n.ro casi di sospetta TB polmonare che sospendono l'isolamento respiratorio se la diagnosi di TB è considerata improbabile e 1) è stata posta una diagnosi alternativa, o 2) si hanno due esami microscopici negativi da espettorato spontaneo/indotto e un test molecolare negativo/n.ro casi di sospetta TB polmonare in isolamento respiratorio (P)	>95%
4 (Par. 5.1.2)	Isolamento respiratorio nei casi con diagnosi principale di dimissione diversa dalla TB polmonare attiva o sospetta	n.ro soggetti con patologia polmonare posti in isolamento respiratorio e con diagnosi principale di dimissione diversa dalla TB e dall'osservazione per sospetta TB (V712)/n.ro soggetti con patologia polmonare posti in isolamento respiratorio all'ingresso in Istituto (P)	<25%
5 (Par. 4.1)	Diagnosi microbiologica di TB polmonare	n.ro casi notificati di TB polmonare con diagnosi microbiologica / n.ro casi notificati di TB polmonare (P)	> 65%
6 (Par. 5.2.1)	Esami microbiologici nei casi sospetti di TB polmonare	n.ro casi di sospetta TB polmonare nei quali sono inviati in Laboratorio due campioni respiratori per esami microscopici, test molecolare e coltura / n.ro casi di sospetta TB polmonare (P)	> 95%
7 (Par. 5.2.1)	Esecuzione test di resistenza ai farmaci di prima linea nei casi di TB polmonare accertata	n.ro casi di TB polmonare accertata nei quali è richiesto test di resistenza ai farmaci di prima linea /n.ro casi di TB polmonare accertata (P)	100%
8 (Par. 5.2.2)	Inquadramento diagnostico e tempestività nell'inizio della terapia nella TB polmonare con esami microbiologici negativi	Numero di casi con indagini completate ed inizio della terapia antitubercolare entro 10 giorni dalla presa in carico (eventuale ciclo terapia antibiotica) / numero di casi di TB polmonare con esami microbiologici negativi (esami microscopico e molecolare)	> 65%
9 (Par. 5.3.1)	Offerta test HIV nei casi di TB attiva non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb	n.ro casi di TB attiva nei quali è eseguito test HIV-Ab entro 2 settimane dalla diagnosi / n.ro casi di TB attiva non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb (P)	> 99%
10 (Par. 5.3.1)	Trattamento iniziale dei nuovi casi di TB attiva, senza fattori di rischio per farmacoresistenza, con HRZE	n.ro nuovi casi di TB attiva, senza fattori di rischio per farmacoresistenza, che iniziano il trattamento con HRZE / n.ro nuovi casi senza fattori di rischio per farmacoresistenza (P)	> 90%

PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

11 (Par. 5.3.1)	Inizio tempestivo del trattamento nei casi di TB polmonare bacillifera	n.ro casi di TB polmonare bacillifera che iniziano il trattamento entro un giorno dalla diagnosi/ n.ro casi di TB polmonare bacillifera	> 95%
12 (Par. 5.3.2)	Inizio ART nei soggetti con TB HIV-associata e linfociti CD4+ < 50/mm ³	n.ro casi che iniziano la ART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare / n.ro casi di TB HIV-associata e conta linfociti CD4+ < 50/mm ³ (P)	> 50%
13 (Par. 5.8.1)	Esecuzione test di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea nei casi sospetti di TB MDR	n.ro casi sospetti di TB MDR nei quali è richiesto il test resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea / n.ro casi sospetti di TB MDR (P)	> 90%
14 (Par. 5.8.1)	Terapia direttamente osservata (DOT) nei casi di accertata resistenza ai farmaci antitubercolari	n.ro casi di accertata resistenza ai farmaci antitubercolari nei quali è praticata la DOT nella fase iniziale / n.ro casi di accertata resistenza ai farmaci antitubercolari (P)	> 90%
15 (Par. 5.10.1)	Esecuzione esame colturale espettorato al termine del 2° mese di trattamento nei nuovi casi di TB polmonare accertata	n.ro nuovi casi con TB polmonare accertata nei quali è eseguito l'esame colturale al termine del 2° mese di trattamento / n.ro nuovi casi con TB polmonare accertata (P)	> 90%
16 (Par. 5.10.2)	Successo terapeutico nei nuovi casi di TB non MDR	n.ro nuovi casi di TB non MDR dichiarati guariti o con trattamento completato entro 12 mesi dall'inizio del trattamento / n.ro nuovi casi TB non MDR che iniziano il trattamento (E)	> 85%
17 (Par. 5.10.2)	Successo terapeutico nei nuovi casi di TB MDR	n.ro nuovi casi TB MDR dichiarati guariti o con trattamento completato entro 24 mesi dall'inizio del trattamento / n.ro nuovi casi TB MDR che iniziano il trattamento (E)	> 70%
18 (Par. 5.10.2)	Esito del trattamento casi TB MDR: soggetti persi al follow-up	n.ro casi di TB persi al follow-up / n.ro casi TB MDR che iniziano il trattamento (E)	< 15%
19 (Par. 5.11)	Sorveglianza post-trattamento dei casi di TB MDR per la diagnosi precoce delle recidive	n.ro casi di TB MDR che completano la sorveglianza nei 2 anni successivi al termine del trattamento / n.ro casi TB MDR con esito successo terapeutico (E)	> 90%
20 (Par. 5.12.5)	Esecuzione e lettura test tubercolinico/test IGRA nei soggetti con nuova diagnosi di HIV	n.ro soggetti con nuova diagnosi di HIV con esecuzione e lettura test tubercolinico-test IGRA / n.ro soggetti con nuova diagnosi di HIV (P)	> 80%
21 (Par. 5.14.2)	Notifica caso di TB attiva o sospetta	n.ro casi di TB attiva o sospetta notificati entro 2 giorni dalla formulazione della diagnosi / n.ro totale casi di TB attiva o sospetta (P)	100%



ALLEGATO 2

Paesi a elevata endemia tubercolare

In base ai dati OMS (TB Report 2021) i paesi a elevata endemia tubercolare, definiti come quelli con un'incidenza annuale stimata di TB maggiore di 100 casi/100.000 abitanti (limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95%), sono:

- **Africa**

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

- **Americhe**

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

- **Asia**

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

- **Europa**

Moldavia, Repubblica Russa, Ucraina.

- **Oceania**

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

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

Paesi a elevata endemia di ceppi MDR

I paesi a elevata endemia di ceppi MDR sono definiti dall'OMS quelli con un numero di casi incidenti stimati/anno superiore a 1000 (vedi TB Report 2021).

- **Africa**

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

- **Americhe**

Perù.

- **Asia**

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

- **Europa**

Bielorussia, Moldavia, Repubblica Russa, Ucraina.

- **Oceania**

Filippine, Papua Nuova Guinea.

In Italia il numero di casi stimati di TB RR/ MDR nel 2020 è stato 42 (range 31-53) (dati su 1009 ceppi); non sono stati segnalati casi di TB XDR.



ALLEGATO 3

Gestione dell'isolamento domiciliare

Il monitoraggio e la gestione dell'isolamento domiciliare è di competenza del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica territoriale; sono altresì compiti del SISP competente per territorio l'informazione del paziente, l'informazione/formazione sia delle persone che assicurano l'assistenza a domicilio sia dei familiari/caregiver sulle modalità di gestione dell'isolamento, sull'uso dei dispositivi di protezione individuale e sul trattamento dei materiali. E' comunque dovere del clinico fornire un'adeguata informazione al paziente e ai familiari/caregiver prima della dimissione (Par. 8.1.3), in particolare sulla necessità della corretta assunzione della terapia e delle misure da intraprendere in caso di comparsa di effetti collaterali connessi al trattamento e sulla necessità di recarsi ai controlli ambulatoriali previsti.

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

- Il paziente deve restare nella stanza, utilizzando un bagno e salviette/asciugamani diversi dal resto della famiglia. La porta della stanza deve restare chiusa sia che il paziente vi sia presente o meno. La stanza deve essere aerata frequentemente, possibilmente più volte al giorno. Il paziente deve portare sempre una maschera chirurgica se esce dalla camera o se un'altra persona è presente nella camera, anche se munita di dispositivo di protezione individuale.
- Gli altri componenti della famiglia non devono manipolare o condividere oggetti che la persona malata abbia utilizzato, a meno che l'oggetto non sia stato lavato accuratamente con acqua e sapone o un prodotto per la pulizia da parte della persona che assicura le cure. La visita di estranei deve essere limitata.
- Lenzuola, asciugamani e vestiti del malato possono essere lavati con gli abiti degli altri componenti della famiglia, anche in lavatrice; essi non devono essere lasciati in attesa all'esterno della camera, dove gli altri componenti della famiglia potrebbero venirci in contatto. I fazzoletti di carta, le maschere chirurgiche e altri materiali fortemente contaminati vanno gettati, possibilmente dallo stesso paziente, in un sacco di plastica che sarà ben chiuso e eliminato mediante la raccolta differenziata dei rifiuti domestici. Gli altri oggetti manipolati dal paziente (posate, stoviglie) vanno pulite dalla persona che fornisce assistenza (o poste nella lavastoviglie) immediatamente dopo che sono uscite dalla camera del paziente. Le superfici o oggetti contaminati direttamente da goccioline di saliva, da sangue e liquidi corporei vanno puliti e disinfettati con un valido principio attivo, indossando guanti, con candeggina domestica diluita 1:50, sodio ipoclorito (1.000 ppm di cloro disponibile).
- Non è raccomandata alcuna misura di disinfezione particolare delle stanze dove ha soggiornato un caso di tubercolosi.



ALLEGATO 4

Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri

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

Espettorato spontaneo

Per la ricerca dei micobatteri è indicata la raccolta di 2 campioni di espettorato ottenuti in giorni diversi (almeno uno del primo mattino). È preferibile raccogliere campioni di espettorato del primo mattino in quanto i campioni del mattino hanno una più elevata probabilità di contenere micobatteri. Per la sospensione dell'isolamento respiratorio i tre campioni di espettorato possono essere raccolti in due giorni (vedi Par. 2.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

Sulla provetta va indicata la data e l'ora della raccolta. Va inoltre indicata la modalità di raccolta del campione (ad esempio: "espettorato indotto", "lavaggio broncoalveolare", ecc.). Sono idonee le etichette stampabili dal programma gestionale per le analisi di laboratorio WLAB. Il campione va inviato in laboratorio entro 2 ore dalla raccolta o conservato a +4 °C secondo le modalità descritte per l'espettorato spontaneo.

Sangue

Per la ricerca dei micobatteri è indicata la raccolta di un'emocoltura effettuata nell'arco di 24 ore nei soggetti HIV- e due flaconi nei soggetti HIV+ (vedi Par. 5.2.1). Il prelievo può essere eseguito in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dall'andamento della febbre. Tempi previsti per la risposta 20-40 giorni.

Va eseguito un prelievo di almeno 8-10 ml di sangue utilizzando gli appositi flaconi da emocoltura per micobatteri. Il prelievo va eseguito seguendo le procedure standard di asepsi.

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

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

Urine

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

Va raccolto preferibilmente un campione di 50 ml (non meno di 20 ml) di urine del primo mattino utilizzando un contenitore sterile con tappo a vite (non si deve eseguire la raccolta delle urine delle 24 ore).



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

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

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

Feci

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

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

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

Liquido cefalorachidiano

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

L'esame microscopico, anche se scarsamente sensibile, è comunque suggerito. In caso di campioni di ridotto volume occorre comunque dare priorità ad esami molecolari e coltura. Si rammenta che per esame biochimico va mandato apposito campione al laboratorio di biochimica presso il S. Camillo.

Liquidi estratti da cavità corporee.

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

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

Campioni di materiale ascessuale, campioni biotici, agoaspirati.

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

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

Si rammenta che non sono utilizzabili per la ricerca dei micobatteri campioni ottenuti con tampone o frammenti di tessuti fissati (in alcool, formalina, ecc.). Per evitare l'essiccamento di tessuti biotici o autoptici può essere aggiunta una modesta quantità (1-2 ml) di soluzione fisiologica sterile.

Campioni biotici/autoptici in formalina o inclusi in paraffina

Ove non sia possibile ripetere il campionamento potranno essere accettati per i soli test molecolari campioni in paraffina (non validi per esame colturale); un risultato negativo in questo caso non esclude la tubercolosi; le modalità di preparazione dei campioni andranno però concordate telefonicamente di volta in volta con il laboratorio. Non sono idonei campioni conservati in formalina.

Liquido di lavaggio gastrico

Può essere necessario per quei pazienti, in particolare bambini, che non riescono ad espettorare neanche dopo induzione aerosolica. Va raccolto un campione del primo mattino di circa 50 ml preferibilmente al letto del paziente (digiuno da 8-10 ore; con il sondino nasogastrico si iniettano 50 ml di acqua sterile). Il liquido di lavaggio gastrico va raccolto in provetta sterile da 50 ml con tappo a vite. Sul contenitore va indicato la data e l'ora della raccolta. Il campione va subito neutralizzato aggiungendo carbonato di sodio ed inviato in laboratorio immediatamente.

Modalità di conservazione e di trasporto dei campioni

I contenitori con i vari materiali biologici devono essere trasportati in posizione verticale, inseriti negli appositi spazi nel container di trasporto chiuso, a disposizione di ogni reparto.

La richiesta va effettuata utilizzando il software del laboratorio e applicando ai contenitori le etichette associate agli esami richiesti. Ogni notizia clinica rilevante, quali p.e. precedente isolamento e/o trattamento antitubercolare ed eventuale farmacoresistenza del ceppo, va comunicata telefonicamente al laboratorio o mediante comunicazione scritta. I campioni che non possano pervenire entro 2 ore al laboratorio, dovranno essere conservati a +4 °C con l'eccezione di quelli inoculati nei flaconi da emocoltura per micobatteri, da conservare a temperatura ambiente. I



campioni dovrebbero essere processati entro poche ore dal momento del loro arrivo in laboratorio; la conservazione è tuttavia possibile a +4°C per un massimo di 2 giorni, periodo per il quale è preservata la vitalità dei micobatteri. Le emocolture vanno incubate nel più breve tempo possibile dopo il loro arrivo in laboratorio e, ove necessario, conservate a temperatura ambiente. Il congelamento dei campioni è da evitare poiché può diminuire la carica dei micobatteri vitali.

In ogni caso il trasporto al laboratorio deve essere il più rapido possibile ed essere effettuato nel rispetto della normativa vigente per i campioni diagnostici o le colture batteriche (nel caso siano inviati al laboratorio gli isolati per la loro tipizzazione).

Campioni non idonei

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

ALLEGATO 5

Criteria per la diagnosi di IRIS TB-associata paradossa (IRIS insorta dopo la diagnosi di TB)

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

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

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



ALLEGATO 6

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



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
"L. Spallanzani" - I.R.C.C.S.
Via Portuense, 292 - 00149 Roma
U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio
Direttore Dott. Fabrizio Palmieri
CPSE Dr.ssa Emanuela Ercoli

CONSENSO informato al trattamento con Bedaquilina (SIRTURO®)

Il/la sottoscritto/a

nato/a a il

e residente in Via

dichiara di essere stato informato/a dal Dr. dell'U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio:

- di essere affetto da tubercolosi polmonare/extrapolmonare multiresistente ai farmaci (MDR), ossia causata da *M. tuberculosis* resistente contemporaneamente ad almeno Rifampicina e Isoniazide;
- di essere affetto da tubercolosi polmonare/extrapolmonare pre-XDR, ossia causata da *M. tuberculosis* resistente a Rifampicina e Isoniazide (MDR) ed anche a un fluorochinolone.
- di essere affetto da tubercolosi polmonare/extrapolmonare estensivamente farmaco-resistente (TB XDR), ossia causata da *M. tuberculosis* resistente a Rifampicina e Isoniazide (MDR) e anche ad un fluorochinolone e ad uno/due dei farmaci del gruppo A OMS (Bedaquilina, Linezolid).
- della necessità di utilizzare un nuovo farmaco denominato *Sirturo*® (il cui principio attivo è Bedaquilina) come parte di un appropriato regime antitubercolare di associazione al fine di completare un trattamento efficace per la particolare forma di tubercolosi da cui sono affetto come documentato dai dati di letteratura internazionale e dalle linee guida 2022 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Come tutti i medicinali, anche questo può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino; i più comuni sono nausea, mal di testa, sensazione di capogiro, dolore alle articolazioni, diarrea, aumento degli enzimi del fegato (dimostrato dagli esami del sangue), anomalia nella lettura dell'elettrocardiogramma chiamata "prolungamento del QT". Va rilevato che numerosi studi, revisioni sistematiche della letteratura e i dati derivanti dalla pratica clinica, anche dalla nostra UOC, non hanno confermato l'eccesso di mortalità rilevato nello studio registrativo nei soggetti con tubercolosi MDR trattati nel braccio con Bedaquilina.

Il/la sottoscritto/a dichiara di aver ottenuto le informazioni sui possibili effetti indesiderati e di aver compreso chiaramente che l'esperienza nell'uso di Bedaquilina in pazienti con tubercolosi polmonare resistente ai farmaci di cui sono affetto non consente di escludere il verificarsi di effetti indesiderati non ancora riportati in letteratura.

Bedaquilina deve essere assunta con un pasto leggero o a stomaco pieno. Durante la terapia con Bedaquilina deve essere evitata l'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici). Se dovesse manifestarsi dolore addominale, colorazione giallastra della cute o delle mucose, palpitazioni, dolore toracico, sensazione di perdita della coscienza o un qualsiasi altro effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo modulo, devo rivolgermi ai medici dell'U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (tel. 0655170.463-481-445) o al più vicino Pronto Soccorso mostrando copia del foglio illustrativo di Bedaquilina che mi è stato letto e consegnato. Durante la terapia con Bedaquilina lei sarà comunque sottoposto a controlli periodici, oltre quelli clinici e microbiologici, degli esami ematici e dell'elettrocardiogramma



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

Per qualsiasi domanda mi posso rivolgere al Dr. o al Dr. dell'U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (tel. 0655170.463-014-445).

Il/la sottoscritto/a, avendo compreso quanto riportato in questo consenso informato, accetta di sottoporsi al trattamento proposto con *Sirturo*[®] (Bedaquilina) alla dose di 400 mg (4 compresse da 100 mg) una volta al giorno per due settimane e poi alla dose di 200 mg (2 compresse da 100 mg) tre volte la settimana dalla terza alla ventiquattresima settimana. Accetto inoltre di sottopormi ai controlli periodici dell'elettrocardiogramma, degli esami ematici, oltre a quelli di routine, e consulenze specialistiche necessari per il trattamento con Bedaquilina.

Roma

Nome e cognome del/la paziente in stampatello

Firma del/la paziente

.....

.....

Nome e cognome del medico in stampatello

Firma del medico

.....

.....



ALLEGATO 7

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



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
"L. Spallanzani" - I.R.C.C.S.
Via Portuense, 292 - 00149 Roma
U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio
Direttore Dott. Fabrizio Palmieri
CPSE Dr.ssa Emanuela Ercoli

CONSENSO informato al trattamento con Delamanid (DELTYBA®)

Il/la sottoscritto/a
nato/a a il
e residente in Via
dichiara di essere stato informato/a dal Dr. dell'U.O.C. Malattie Infettive
dell'Apparato Respiratorio:

- di essere affetta/o da tubercolosi polmonare/extrapolmonare multiresistente ai farmaci (MDR), ossia causata da *M. tuberculosis* resistente contemporaneamente ad almeno Rifampicina e Isoniazide;
- di essere affetta/o da tubercolosi polmonare/extrapolmonare pre-XDR, ossia causata da *M. tuberculosis* resistente a Rifampicina e Isoniazide (MDR) ed anche a un fluorochinolone.
- di essere affetta/o da tubercolosi polmonare/extrapolmonare estensivamente farmacoresistente (TB XDR), ossia causata da *M. tuberculosis* resistente a Rifampicina e Isoniazide (MDR) e anche ad un fluorochinolone e ad uno/due dei farmaci del gruppo A OMS (Bedaquilina, Linezolid).
- della necessità di utilizzare un nuovo farmaco denominato Deltyba® (il cui principio attivo è Delamanid) come parte di un appropriato regime antitubercolare di associazione al fine di completare un trattamento efficace per la particolare forma di tubercolosi di cui sono affetta/o come documentato dai dati di letteratura internazionale e dalle linee guida 2022 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

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

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

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

Il/la sottoscritto/a dichiara di aver ottenuto le informazioni sui possibili effetti indesiderati e di aver compreso chiaramente che la limitata esperienza nell'uso di Delamanid in pazienti con tubercolosi polmonare resistente ai farmaci non consente di escludere il verificarsi di effetti indesiderati non ancora riportati in letteratura.

Delamanid deve essere assunto con cibo. Durante la terapia con Delamanid deve essere evitata l'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici). Se dovesse manifestarsi un qualsiasi altro effetto indesiderato, compresi quelli non



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

elencati in questo modulo, devo rivolgermi ai medici dell'UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (tel. 0655170.463-481-445) o al più vicino Pronto Soccorso mostrando copia del foglio illustrativo di Delamanid che mi è stato letto e consegnato.

Per qualsiasi domanda mi posso rivolgere al Dr. o al Dr. dell'UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (tel. 0655170.463-014-445).

Il/la sottoscritto/a, avendo compreso quanto riportato in questo consenso informato, accetta di sottoporsi al trattamento proposto con Delyba® (Delamanid) alla dose di 100 mg (2 compresse da 50 mg) due volte al giorno da assumere dopo colazione e dopo cena (dose giornaliera 200 mg) per la durata di sei mesi. Accetta inoltre di sottoporsi ai controlli periodici dell'elettrocardiogramma, degli esami ematici, oltre a quelli di routine, e consulenze specialistiche necessari per il trattamento con Delamanid.

Roma

Nome e cognome del/la paziente in stampatello

Firma del/la paziente

.....

.....

Nome e cognome del medico in stampatello

Firma del medico

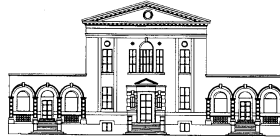
.....

.....



ALLEGATO 8

Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Bedaquilina, Pretomanid e Linezolid (regime BPaL) associato o meno a Moxifloxacina (regime BPaLM)



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
"L. Spallanzani" - I.R.C.C.S.
Via Portuense, 292 - 00149 Roma
U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio
Direttore Dott. Fabrizio Palmieri
CPSE Dr.ssa Emanuela Ercoli

CONSENSO informato al regime di trattamento con Bedaquilina, Pretomanid, Linezolid e Moxifloxacina (regime BPaLM) o al regime di trattamento con Bedaquilina, Pretomanid e Linezolid (regime BPaL)

Il/la sottoscritto/a
nato/a a il
e residente in Via
dichiara di essere stato informato/a dal Dr. dell'U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio:

- di essere affetta/o da tubercolosi polmonare/extrapolmonare multiresistente ai farmaci (MDR) ossia causata da *M. tuberculosis* resistente contemporaneamente ad almeno Rifampicina e Isoniazide.
 - o della necessità di utilizzare un regime di associazione costituito dai seguenti farmaci antitubercolari: Bedaquilina (*Sirturo*®), Pretomanid (*Dovprela*®), Linezolid e Moxifloxacina, in seguito denominato "regime BPaLM" (dalle iniziali dei farmaci), come regime antitubercolare appropriato per la forma di tubercolosi da cui sono affetta/o;
- di essere affetta/o da tubercolosi polmonare/extrapolmonare pre-XDR, ossia causata da *M. tuberculosis* resistente a Rifampicina e Isoniazide (MDR) ed anche a un fluorochinolone;
 - o della necessità di utilizzare un regime di associazione costituito dai seguenti farmaci antitubercolari: Bedaquilina (*Sirturo*®), Pretomanid (*Dovprela*®) e Linezolid, in seguito denominato "regime BPaL" (dalle iniziali dei farmaci), come regime antitubercolare appropriato per la particolare di tubercolosi da cui sono affetta/o;
- che l'utilizzo dei regimi terapeutici BPaLM e BPaL è documentato dai dati di letteratura internazionale e raccomandato dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per il trattamento della tubercolosi multiresistente.

I regimi terapeutici BPaLM (a base di bedaquilina, pretomanid, linezolid e moxifloxacina) e BPaL (a base di bedaquilina, pretomanid e linezolid) possono causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I più comuni effetti indesiderati della Bedaquilina sono: nausea, mal di testa, sensazione di capogiro, dolore alle articolazioni, diarrea, aumento degli enzimi del fegato (dimostrato dagli esami del sangue), anomalia nella lettura dell'elettrocardiogramma chiamata "prolungamento dell'intervallo QT".

I più comuni effetti indesiderati del Pretomanid sono: il "prolungamento dell'intervallo QT" (un fattore che contribuisce al prolungamento dell'intervallo QT è un basso livello di albumina nel sangue), disturbi del sonno, cefalea, nausea, vomito, sensazione di capogiro.



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

I più comuni effetti indesiderati del linezolid sono: la ridotta produzione di cellule del sangue da parte del midollo osseo con la riduzione dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine, la neuropatia (malfunzionamento dei nervi periferici), nausea, vomito, aumento degli enzimi del fegato (dimostrato dagli esami del sangue). Per questo durante la terapia può essere necessario modificare o interrompere la somministrazione di linezolid per la gestione dei suoi effetti tossici.

I più comuni effetti indesiderati della moxifloxacina sono: disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali) o del SNC (p.e. cefalea, convulsioni, neuropatie periferiche, psicosi, depressione, ansia, ecc.), tendinopatie, rottura tendinea, artralgie, ipoglicemia nei soggetti anziani, colorazione gialla della cute e prolungamento dell'intervallo QT all'ECG.

I regimi BPaLM e BPaL non sono raccomandati nelle donne in gravidanza. Se lei è una donna in età fertile, la gravidanza durante il trattamento con regime BPaLM o BPaL deve essere evitata utilizzando appropriate ed efficaci misure contraccettive; si raccomanda di evitare l'allattamento con latte materno nel corso del trattamento.

La co-somministrazione di altri medicinali, al di fuori di quelli prescritti per la cura della tubercolosi multiresistente ai farmaci, può aumentare il rischio di effetti indesiderati. Di conseguenza durante il trattamento è necessario che lei riferisca al medico curante tutti i farmaci assunti quotidianamente ed eviti l'automedicazione.

Il/la sottoscritto/a dichiara di aver ottenuto le informazioni sui possibili effetti indesiderati e di aver compreso chiaramente che la limitata esperienza nell'uso del regime BPaLM e BPaL in pazienti con tubercolosi multiresistente ai farmaci (forme MDR e pre-XDR) non consente di escludere il verificarsi di effetti indesiderati non ancora riportati in letteratura.

I regimi terapeutici BPaLM o BPaL devono essere assunti con un pasto leggero o a stomaco pieno.

Durante la terapia deve essere evitata l'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici) e medicinali epatotossici (compresi gli integratori vegetali). Se dovesse manifestarsi nausea, vomito, dolore addominale, colorazione giallastra della cute o delle mucose, palpitazioni, dolore toracico, sensazione di perdita della coscienza, disturbi visivi, disturbi della sensibilità cutanea, o un qualsiasi altro effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo modulo, devo rivolgermi ai medici dell'U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (tel. 0655170.445-463) o al più vicino Pronto Soccorso.

Per qualsiasi domanda mi posso rivolgere al Dr. o al Dr. dell'U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (tel. 0655170.445-014-463).

Il/la sottoscritto/a, avendo compreso quanto riportato in questo consenso informato, accetta di sottoporsi al trattamento proposto con il regime BPaLM per via orale come di seguito: Bedaquilina 400 mg (4 compresse da 100 mg) una volta al giorno per 2 settimane, seguiti da 200 mg 3 volte a settimana [con un intervallo di almeno 48 ore tra le dosi] per un totale di 26 settimane, Pretomanid 200 mg (una compressa) una volta al giorno per 26 settimane, e Linezolid 600 mg (una compressa) al giorno per un massimo di 26 settimane.

Il/la sottoscritto/a, avendo compreso quanto riportato in questo consenso informato, accetta di sottoporsi al trattamento proposto con il regime BPaL per via orale come di seguito: Bedaquilina 400 mg (4 compresse da 100 mg) una volta al giorno per 2 settimane, seguiti da 200 mg 3 volte a settimana [con un intervallo di almeno 48 ore tra le dosi] per un totale di 26 settimane, Pretomanid 200 mg (una compressa) una volta al giorno per 26 settimane, e Linezolid 600 mg (una compressa) al giorno per un massimo di 26 settimane.

Accetto inoltre di sottopormi ai controlli periodici dell'elettrocardiogramma e degli esami ematici, oltre a quelli di routine, necessari per il trattamento.

Roma

Nome e cognome del/la paziente in stampatello Firma del/la paziente

Nome e cognome del medico in stampatello Firma del medico



ALLEGATO 9

Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con farmaci antitubercolari prescritti fuori scheda tecnica (*off-label*) o non registrati in Italia



**Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
"L. Spallanzani" - I.R.C.C.S.
Via Portuense, 292 - 00149 Roma
Dipartimento Clinico e di Ricerca in Malattie Infettive
UOC**

CONSENSO INFORMATO al trattamento con farmaci antitubercolari con indicazione terapeutica diversa ("*off-label*") dalla tubercolosi e/o non registrati in Italia

Il/La sottoscritto/a

nato/a a (Prov) il

residente (Prov.....) in via

DICHIARO

- di essere stato bene e compitamente informato/a dal medico Dr. operante presso l'UOC dell'INMI Lazzaro Spallanzani della nuova terapia di seguito specificata a cui verrò sottoposto/a ;
- di essere consapevole degli aspetti relativi alla mancata valutazione del medicinale da parte del Ministero della Salute Italiano ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia;
- di accettare la proposta di sottopormi al trattamento con il/i farmaco/i "fuori indicazione" che mi è stato proposto dal medico;
- di essere a conoscenza degli eventuali benefici che possono derivare dall'uso del farmaco/i, ma anche degli eventuali rischi e di tutti i disagi ad esso connessi;
- di aver ben compreso che dal trattamento proposto ci si attendono risultati migliori o comunque vantaggi rispetto ai trattamenti finora utilizzati;
- di essere consapevole che in qualsiasi momento potrò sospendere il trattamento, senza obbligo da parte mia di motivare la decisione, a meno che la stessa non derivi dalla comparsa di disturbi o effetti indesiderati o non previsti, nel qual caso mi impegno sin da ora a comunicarne tempestivamente al medico responsabile natura ed entità, al fine di valutare l'eventuale sospensione del trattamento;
- che il mio consenso è espressione di una libera decisione, dopo avere avuto tempo e modo di porre ogni altra domanda al medico e di avere ben compreso le spiegazioni fornitemi dallo stesso;
- di essere stato bene e compitamente informato/a di essere affetto/a da tubercolosi resistente ai seguenti farmaci
- di essere stato bene e compitamente informato/a di essere affetto/a da tubercolosi e di non poter utilizzare i seguenti farmaci impiegati per la cura della tubercolosi a causa di

di acconsentire al trattamento di non acconsentire al trattamento



PDTA SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE/MALATTIA TUBERCOLARE

con i seguenti farmaci il cui impiego allo stato attuale è autorizzato dal Ministero della Salute per malattie diverse dalla tubercolosi (farmaco/i “fuori indicazione”) ma per i quali esistono evidenze scientifiche e cliniche che ne comprovano l’efficacia e la sicurezza nel trattamento della tubercolosi, in particolare:

- Moxifloxacina posologia/die mg Levofloxacina posologia/die mg
- Linezolid posologia/die mg Clofazimina posologia/die mg
- Meropenem posologia/die mg Amoxicillina/acido clavulanico posologia/die.....mg
- Imipenem posologia/die mg Amikacina posologia/die mg
-posologia/die mg posologia/die mg

di acconsentire al trattamento di non acconsentire al trattamento

con i seguenti farmaci il cui impiego è autorizzato per la cura della tubercolosi ma sono commercializzati in altri paesi al di fuori dell’Italia, in particolare:

- Protionamide posologia/die mg Etionamide posologia/die mg
- Cicloserina posologia/die mg Streptomina posologia /die mg
- Pirazinamide posologia/die mg Rifampicina posologia /die mg
- posologia/die mg

Dichiaro che le notizie riguardanti il trattamento, limitatamente a quelle che potrebbero rivelarsi utili ai fini della mia salute, vengano comunicate al mio medico curante, Dott.
Per qualsiasi domanda mi posso rivolgere al Dr. o al Dr. dell’U.O.C. (tel.....).

Autorizzo sin d’ora l’utilizzo e la divulgazione, in forma anonima, per sole finalità scientifiche e nell’osservanza delle vigenti norme sulla tutela della riservatezza, dei risultati del trattamento, compresi i dati clinici che mi riguardano.

Data

Nome e cognome del/la paziente in stampatello Firma del/la paziente

.....

Nome e cognome del medico in stampatello Firma del medico

.....

(procedura Ospedaliera INMI n. 54/2022)



ALLEGATO 10

Modulo per la richiesta dei farmaci antitubercolari non registrati in Italia



**Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S.
Via Portuense 292 – 00149 Roma**

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

Roma,

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

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

CHIEDE DI IMPORTARE

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

Nome commerciale **Forma farmaceutica**

Dosaggio **Confezionamento**

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

per il trattamento della Tuberculosis multifarmaco-resistente

Per "scorta" di reparto per n. pazienti

e si richiede che sia già disponibile in reparto al momento del ricovero dei pazienti selezionati per questa terapia.

DICHIARA ALTRESI' CHE IL FARMACO:

- Non è sostituibile per il successo terapeutico con altri farmaci registrati in Italia.
- Non contiene sostanze stupefacenti o psicotrope.
- Non è un emoderivato.
- Verrà impiegato sotto la mia diretta responsabilità dopo aver ottenuto il consenso informato del paziente o, in caso di minore o incapace, di chi esercita la patria potestà.
- Le generalità del paziente e i documenti relativi al consenso informato sono noti al medico curante.
- Particolari condizioni di conservazione: temperatura°C / ambiente in luogo sano e asciutto.

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

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

Lo scrivente è consapevole:

- di essere penalmente sanzionabile se rilascia falsa dichiarazione (art. 76 D.P.R.445/2000);
- di decadere dai benefici conseguiti a seguito di un provvedimento adottato sulla base delle false dichiarazioni (art. 75 D.P.R. 445/2000);
- che l'Amministrazione si riserva di controllare la veridicità delle dichiarazioni rese (art. 71 D.PR. n. 445/2000);
- che i dati forniti dal dichiarante saranno utilizzati solo ai fini del procedimento richiesto (D.L. vo n. 196/2003).