| Rev. n. | Causale modifica | Redatto da: | Approvato da: | Validato da: | Data | Firma |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 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<br><br>Dr. Fabrizio Maggi Direttore Dipartimento Epidemiologia, Ricerca Preclinica e Diagnostica Avanzata<br><br>Dr. Enrico Girardi Direttore Scientifico | Direttore Sanitario Aziendale Dr. Andrea Antinori | 15 ottobre 2026 | |

| | |
|---|---|
| **Distribuito** il …/10/2026 | **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 PDTA

**1.0 Premessa** ..... 4
1.1 Gruppo di lavoro ..... 4
1.2 Scopo e destinatari del documento ..... 4
**2.0 Presentazione dell'argomento** ..... 5
**3.0 Metodologia** ..... 5
3.1 Ricerca sistematica e selezione delle evidenze scientifiche ..... 5
3.2 Bibliografia principale ..... 6
3.3 Modifiche al documento nella revisione N. 10 dell'ottobre 2026 ..... 7
3.4 Abbreviazioni ..... 9
**4.0 Definizioni** ..... 11
4.1 Classificazione Standard della TB ..... 11
4.2 Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare ..... 12
4.3 Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare ..... 12
4.4 Resistenza ai farmaci antitubercolari ..... 13
4.5 Gravità della malattia tubercolare ..... 13
**5.0 Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale** ..... 14
**5.1 Le misure di isolamento respiratorio** ..... 14
5.1.1 Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio (Triage) ..... 14
5.1.2 Criteri per la rimozione dell'isolamento respiratorio e per la dimissibilità dei pazienti ..... 15
5.1.3 Criteri per l'attuazione dell'isolamento domiciliare dei pazienti persistentemente bacilliferi non idonei alle modalità di dimissione precoce ..... 17
**5.2 La diagnosi di TB polmonare ed extrapolmonare** ..... 18
5.2.1 La diagnosi di TB polmonare ..... 18
5.2.2. Tubercolosi asintomatica ..... 21
5.2.2.1 La diagnosi di TB polmonare nei casi con esami microbiologici negativi ..... 21
5.2.3 La diagnosi di TB extrapolmonare ..... 22
5.2.4 La diagnosi immunologica ..... 24
**5.3 Terapia della TB polmonare farmacosensibile** ..... 25
5.3.1 Terapia dei nuovi casi polmonari non HIV ..... 25
5.3.2 Terapia nelle persone che vivono con HIV e inizio della ART ..... 26
5.3.3 Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione e TB unmasking ..... 35
**5.4 Terapia della TB extrapolmonare farmacosensibile** ..... 37
5.4.1 Terapia della tubercolosi meningea/SNC ..... 38
**5.5 Terapia corticosteroidea nella TB** ..... 40
**5.6 Farmacovigilanza e gestione clinica degli eventi avversi ai farmaci antitubercolari** ..... 41
5.6.1 Monitoraggio e gestione attivi degli eventi avversi (aDSM) ..... 41
5.6.2 Epatite da farmaci ..... 41
5.6.3 Reazioni allergiche ..... 42
5.6.4 Gestione degli altri eventi avversi ..... 42
5.6.5 Come prevenire gli eventi avversi ..... 45
**5.7 Gestione della TB in condizioni cliniche particolari** ..... 46
5.7.1 Epatite e cirrosi ..... 46
5.7.2 Insufficienza renale ..... 46
5.7.3 Gravidanza e allattamento ..... 47
5.7.4 Trapianto di organo solido ..... 48
5.7.5 TB nei soggetti in trattamento con farmaci biotecnologici ..... 50
5.7.6 Soggetti anziani ..... 51
5.7.7 Terminalità e cure palliative ..... 52
**5.8 Terapia della TB resistente ai farmaci** ..... 53
5.8.1 Terapia della TB resistente ai farmaci (non RR/MDR) ..... 53
5.8.2 Terapia della TB RR/MDR/pre-XDR ..... 55
5.8.2.1 Terapia della TB RR/MDR ..... 55

5.8.2.2 Terapia della TB pre-XDR ..... 59
5.8.3 Terapia della TB XDR ..... 59
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** ..... 64
5.10.1 Valutazione iniziale ..... 64
5.10.2 Monitoraggio durante la degenza ospedaliera ..... 66
5.10.3 Monitoraggio ambulatoriale sino al termine del trattamento ..... 68
5.10.4 Valutazione clinica al termine del trattamento ..... 69
**5.11 Sorveglianza post-trattamento e recidive** ..... 70
5.11.1 Malattia polmonare post-tubercolare ..... 70
**5.12 L'infezione tubercolare** ..... 72
5.12.1 La diagnosi di IT ..... 72
5.12.2 Contatti di caso ..... 73
5.12.3 Candidati a farmaci biotecnologici ..... 73
5.12.4 Candidati a trapianto e donatori di organo solido ..... 74
5.12.5 Persone che vivono con HIV ..... 74
5.12.6 Schemi di trattamento dell'IT ..... 75
5.12.7 Monitoraggio durante la terapia e sorveglianza degli eventi avversi ..... 77
5.12.8 Controindicazioni al trattamento dell'IT ..... 77
5.12.9 Vaccinazione con BCG ..... 78
**5.13 Farmaci antitubercolari** ..... 79
5.13.1 Farmaci antitubercolari di prima linea ..... 79
5.13.2 Farmaci antitubercolari di seconda linea ..... 84
**5.14 Aspetti medico legali della TB** ..... 94
5.14.1 Consenso informato e e richiesta farmaci antitubercolari di seconda linea ..... 94
5.14.2 Modalità di notifica della tubercolosi ..... 95
5.14.3 Allontanamento del paziente con TB bacillifera ..... 95
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 ..... 96
5.15 Associazioni di Volontariato, dei Pazienti e di Attivismo civico ..... 96
**6.0 Valutazione, revisione e matrice delle responsabilità del PDTA** ..... 97
6.1 Valutazione e revisione del PDTA ..... 97
6.2 Matrice delle responsabilità del PDTA ..... 98

**Gli allegati della 10a revisione del PDTA sono riportati nella sezione specifica**

**1.0 Premessa**

La Tubercolosi (TB) è una malattia infettiva e contagiosa, causata dal *Mycobacterium tuberculosis*. Nella maggior parte dei casi interessa l'apparato respiratorio ma possono essere coinvolti tutti i distretti anatomici. La diagnosi tempestiva e il trattamento efficace di tutti i casi di TB, con particolare riguardo alle forme polmonari con esame dell'espettorato positivo per *M. tuberculosis*, sono i cardini fondamentali su cui si basa il controllo della malattia, oltre la prevenzione della progressione dell'infezione tubercolare a malattia tubercolare. 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'èquipe 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'èquipe 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 decima revisione del PDTA è composto da: F. Palmieri (Responsabile), G. Gualano, G. Alessio, A. Antinori, A. Cannas, A. Caulo, C. Cerva, G. De Carli, L. Dell'Arciprete, V. Di Bari, P. Faccendini, I. Fato, C. Fontana, D. Goletti, A. Grieco, S. Ianniello, S. Lobello, A. Mastrobattista, I. Mauceri, A. Mazzarelli, P. Mencarini, D. Milordo, A. Mondi, S. Mosti, M. Musso, C. Nisii, C. Pareo, A. Tommasi, P. Vittozzi, A. Zolezzi.

I componenti del gruppo di lavoro Tubercolosi - INMI "L. Spallanzani" 2026 sono: F. Palmieri (Responsabile), G. Gualano (segreteria e coordinamento), A. Antinori, N. Bevilacqua, A. Cannas, M. Ciaffone, C. Ciaralli, s. Cicalini, G. Cuzzi, F. Del Nonno, N. De Marco, G. D'Offizi, P. Faccendini, C. Fontana, D. Fusco, D. Goletti, F. Iacomi, S. Ianniello, R. Lionetti, F. Maggi, A. Marani, D. Milordo, A. Mondi, S. Mosti, E. Nicastri, S. Rosati, 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 (codice DT26TB) 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, NTCA, 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 del paziente adulto.

**2.0 Presentazione dell'argomento**

L'attuale situazione epidemiologica della TB in Italia 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).

L'area metropolitana di Roma, dove si concentrano più dell'80% dei casi di TB, è considerata a maggiore rischio di diffusione di malattia. Infatti, il tasso di notifica regionale nel 2024 (dati SeReSMI-Ministero della Salute) è stato superiore del 66% rispetto al dato nazionale (8,8 casi vs 5,3 casi per 100.000 abitanti). Questa maggiore incidenza rispetto al contesto regionale e nazionale è tipica delle zone metropolitane (*urban tuberculosis*) in cui si concentrano i fattori di rischio della malattia: immigrazione, aree di deprivazione socioeconomica, maggiore incidenza di patologie/fattori favorenti (es. malattia HIV, aumentato utilizzo di terapie immunosoppressive, tossicodipendenza). In particolare, i pazienti immigrati provenienti da paesi ad alta endemia tubercolare hanno un rischio maggiore di sviluppare la TB nei primi cinque anni dall'ingresso in Italia e un maggiore rischio di *outcome* negativi in caso di malattia tubercolare.

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; primo accesso e completamento diagnostico, 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; primo accesso e completamento diagnostico, trattamento e follow-up 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 decima revisione del settembre 2026 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, NTCA e del Ministero della Salute. La ricerca bibliografica (da gennaio 2023 a settembre 2026) 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 settembre 2026.

Le modifiche nella decima 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. 10) sostituisce la versione precedente (gennaio 2023) del PDTA.

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

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

**3.2 Bibliografia principale della revisione N. 10 del settembre 2026**

La bibliografia è riportata nella sezione Allegati del PDTA

### 3.3 Modifiche al documento nella revisione N. 10 del settembre 2026

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

| Paragrafo | Descrizione sintetica delle modifiche |
|---|---|
| 4.0 Definizioni | • Sono state modificate le definizioni di caso di malattia tubercolare in accordo alle ultime LLGG OMS |
| 5.1.2 Criteri per la rimozione dell'isolamento respiratorio e per la dimissibilità dei pazienti | • È stato completamente revisionato il paragrafo alla luce delle nuove evidenze: modificati i criteri per la rimozione dell'isolamento nei soggetti con esami molecolari positivi/BAAR negativi, nei soggetti BAAR positivi e inseriti i criteri per la dimissione a domicilio di pazienti con espettorato persistentemente positivo |
| 5.1.3 Criteri per l'attuazione dell'isolamento domiciliare dei pazienti persistentemente bacilliferi | • E' stato revisionato il paragrafo con l'aggiunta di alcuni requisiti per isolamento domiciliare |
| 5.2.1 La diagnosi di TB polmonare | • E' stato aggiornato il paragrafo, in particolare sui test genotipici e fenotipici di resistenza<br>• Precisati i criteri radiologici per la diagnosi di TB polmonare attiva secondo American College of Radiology e ridefinito il ruolo della TC |
| 5.2.2. Tubercolosi asintomatica | • È stato aggiunto il relativo paragrafo |
| 5.2.3 La diagnosi di TB extrapolmonare | • Aggiornata la tabella relativamente alle metodiche di diagnostica per immagini nelle localizzazioni linfonodali e osteoarticolari |
| 5.2.4 la diagnosi immunologica | • Sono stati introdotti i nuovi test cutanei approvati dall'OMS basati sulla reazione intradermica di ESAT-6 e CFP-10 (EC-skin tests) |
| 5.3.1 Terapia dei nuovi casi HIV- | • Aggiunto schema regime 4 mesi con Rifapentina sulla base delle LLGG ATS/ERS e OMS.<br>• Aggiunto riferimenti studi nuovi regimi abbreviati (16 settimane) nella TB polmonare farmaco-sensibile |
| 5.3.2 Terapia nelle persone che vivono con HIV e inizio della ART | • È stato completamente revisionato il paragrafo con nuove indicazioni per il timing di inizio della ART e scelta dello schema ART iniziale |
| 5.4 Terapia della TB extrapolmonare farmacosensibile | • Aggiunto che le forme extrapolmonari sono escluse dai trial e dalle LLGG per gli schemi abbreviati di trattamento |
| 5.7.3 Gravidanza e allattamento | • Aggiunto dato sull'allattamento, non presente nella precedente versione<br>• Modificata in tabella 10 l'indicazione OMS all'uso di Delamanid e Linezolid nelle gravide RR/MDR |
| 5.7.5 TB nei soggetti in trattamento con farmaci biotecnologici | • Aggiornate le indicazioni per la ripetizione del test IGRA di screening |
| 5.7.6 Soggetti anziani | • È stato aggiornato il relativo paragrafo rispetto a: quota pazienti anziani asintomatici, screening TB nei pazienti con BPCO e dati di letteratura sull'utilizzo della pirazinamide. |
| 5.8.1 Terapia della TB resistente ai farmaci (non RR/MDR) | • È stato aggiornato il relativo paragrafo relativamente alla TB HR extrapolmonare |
| 5.8.2 Terapia della TB RR/MDR/pre-XDR | • È stato completamente revisionato il paragrafo: aggiunti nuovi regimi orali 6 mesi e orali 9 mesi "modificati", regime di trattamento preferito nella TB pre-XDR |
| 5.8.3 Terapia della TB XDR | • Aggiunta tabella riassuntiva degli schemi terapeutici raccomandati nella TB RR/MDR/pre-XDR/XDR |

| | |
|---|---|
| 5.9 Gestione integrata del paziente con TB | • È stato completamente revisionato il paragrafo: al momento del ricovero, strategie per promuovere l'aderenza terapeutica, follow-up e presa in carico ambulatoriale multidisciplinare |
| 5.10.3 Monitoraggio ambulatoriale sino al termine del trattamento | • È stato revisionato il paragrafo: eventi avveri, FU in TB RR/MDR |
| 5.11 Sorveglianza post-trattamento e recidive | • Aggiornato il relativo paragrafo relativamente a: periodo di maggior rischio di recidiva; controllo post trattamento nelle PLWH e TB resistente non RR/MDR. |
| 5.11.1 Malattia polmonare post-tubercolare | • Aggiunto nuovo paragrafo su Malattia polmonare post-tubercolare (PTLD): proposta di definizione con criteri; importanza dell'entità e necessità di unica valutazione; schema di monitoraggio (diagnosi e a variazione clinica) per PTLD; inserita aspergillosi polmonare cronica come sequela.<br>• |
| 5.12 Infezione tubercolare | • È stato completamente revisionato il paragrafo tra cui: aggiunto l'uso delle intradermoreazioni basate sull'uso di antigeni specifici di M. tuberculosis (EC-skin tests) nella diagnosi; nuovi schemi di trattamento con Rifapentina |
| 5.12.6 | • Integrato la descrizione della rifapentina nel testo e nella tabella 15<br>• Integrato l'uso della levofloxacina per la terapia preventiva dei contatti di TB-MDR |
| 5.13.1 Farmaci antitubercolari di prima linea | • Aggiornato il relativo paragrafo relativamente a: Rifampicina; Rifapentina |
| 5.13.2 Farmaci antitubercolari di seconda linea | • Aggiornato il relativo paragrafo relativamente a: Linezolid, Cicloserina, Pretomanid, Delamanid, Meropenem. |
| 5.14.1 Consenso informato e richiesta farmaci antitubercolari *off-label*/di seconda linea | • E' stato aggiornato il relativo paragrafo: farmaci *off-label,* carenze temporanee |
| 5.14.2 Modalità di notifica della tubercolosi | • Aggiunto il sistema PREMAL con il DM del 2022 |
| 5.15 Associazioni di Volontariato, dei Pazienti e di Attivismo civico | • E stato aggiunto il relativo paragrafo |

### 3.4 Abbreviazioni

| | |
|---|---|
| ABC | Abacavir |
| ABG | Antibiogramma |
| aDSM | active TB Drug-Safety Monitoring |
| aTB | asymptomatic TB - Malattia tubercolare asintomatica |
| 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 Tubercolare |
| 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 |
| MAC | *Micobacterium avium* complex. |
| Mfx | Moxifloxacina |
| MDR | MultiDrug Resistant |
| Mpm | Meropenem |
| MVC | Maraviroc |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NNRTI | Inibitori non nucleosidici della trascriptasi inversa |
| NRTI | Inibitori nucleosidici della trascriptasi inversa |
| NTCA | National Tuberculosis Coalition of America |
| 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 |
| PLWH | Persone che vivono con HIV |
| 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 |
| SISP | Servizio di Igiene e Sanità Pubblica |
| SNC | Sistema nervoso centrale |
| TB | Tubercolosi |
| TAF | Tenofovir alafenamide fumarato |
| TDF | Tenofovir disoproxil fumarato |
| TDM | Therapeutic Drug Monitoring |
| TNFα | 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 Standard della Infezione/Malattia tubercolare

A. **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. **Esposto a *M. tuberculosis*, non evidenza di infezione tubercolare**: soggetto con anamnesi positiva per esposizione a *Mycobacterium tuberculosis* e test tubercolinico/IGRA negativo.

C. **Infezione tubercolare**: soggetto cutipositivo al test tubercolinico o EC-skin tests con il metodo Mantoux (TST) o con positività al test IGRA e assenza di criteri clinici, batteriologici (se eseguiti) e radiografici di malattia tubercolare. È necessario specificare lo stato del soggetto rispetto al trattamento dell'infezione tubercolare (non trattato, in trattamento, trattamento completato, trattamento non completato).

D. **Malattia tubercolare** (*TB attiva*): caso di TB polmonare e/o extrapolmonare in presenza di segni e sintomi e/o indagini strumentali (Rx, TC, ecc.) suggestivi di malattia, con procedura diagnostica completata, che risponde ad una delle due seguenti definizioni:

1. **Caso accertato di malattia tubercolare confermata batteriologicamente**
   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, o positività dei test molecolari, oppure preparato istologico (p.e. biopsia linfonodale, epatica, ecc.) con evidenza di BAAR e/o positività dei molecolari e/o granulomi tubercolari
     e
   - segni clinici/radiologici suggestivi di malattia tubercolare 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 malattia tubercolare non diagnosticata in vita.
2. **Caso di malattia tubercolare non confermata batteriologicamente**
   Diagnosi clinica: decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare standard in assenza di conferma microbiologica, per la presenza di segni e sintomi e/o indagini strumentali (Rx, TC, ecc.) suggestivi di malattia TB 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/EC-skin tests/IGRA.

E. **Caso di malattia tubercolare asintomatica**
Una persona affetta da tubercolosi che non ha riferito sintomi suggestivi di TB (vedi par. 5.2.2) nel contesto di screening che può essere confermata, o non, batteriologicamente.

Nella diagnosi di Malattia tubercolare 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 farmacosensibilità con metodica utilizzata;
- non eseguito.

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

F. **Tubercolosi clinicamente non attiva (pregressa)**: anamnesi positiva per pregressa malattia tubercolare 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 Malattia tubercolare.

G. **Tubercolosi sospetta (caso presuntivo di malattia tubercolare):** paziente in cui la diagnosi di TB è sospettata per la presenza di segni e/o sintomi respiratori e/o sistemici della malattia o quadri radiologici, 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 B-F.

**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'IT) per almeno un mese e nel quale viene posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB; va specificato presso quale struttura/nazione il paziente è stato trattato (INMI, altro). Sulla base dell'esito dell'ultimo ciclo di trattamento antitubercolare i casi di ritrattamento sono classificati nelle seguenti categorie:

1. **Recidiva**: paziente dichiarato guarito in passato per qualsiasi forma di TB dopo un ciclo completo di terapia (con esito guarigione o trattamento completato) e nel quale è posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB. Comprende le categorie di recidiva dopo guarigione e recidiva dopo trattamento completato (diagnosi di recidiva di TB dopo guarigione o dopo trattamento completato).
2. **Ritrattamento dopo fallimento terapeutico**: paziente con esami batteriologici (esame microscopico/colturale) ancora positivi dopo 4 mesi di trattamento adeguato e nel quale è posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB (diagnosi di ritrattamento di TB dopo fallimento terapeutico).
3. **Ritrattamento dopo trattamento interrotto**: paziente che interrompe un trattamento per almeno 2 mesi (trattamento durato almeno 1 mese) e nel quale è posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB (diagnosi di ritrattamento di TB dopo trattamento interrotto).
4. **Altro precedente trattamento**: paziente trattato in passato con farmaci antitubercolari (ad esclusione del trattamento dell'IT) 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 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:** Tubercolosi causata da un ceppo di *M. tuberculosis* resistente ad uno solo dei farmaci di prima linea (rifampicina, isoniazide, etambutolo, pirazinamide, streptomicina).
**TB poli-resistente:** Tubercolosi causata da un ceppo di *M. tuberculosis* resistente a più di uno dei farmaci di prima linea, escluso rifampicina e isoniazide contemporaneamente.
**TB RR**: Tubercolosi causata da *M. tuberculosis* resistente a R, con o senza resistenza ad altri farmaci antitubercolari: comprende i casi mono-poliresistenti, MDR e XDR.
**TB MDR**: Tubercolosi multifarmaco-resistente, ossia TB causata da *M. tuberculosis* resistente contemporaneamente ad almeno H e R.

Sono da considerare ad aumentato rischio di TB MDR:

- tutti i soggetti precedentemente trattati per almeno un mese con farmaci antitubercolari;
- i soggetti con malattia tubercolare 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**: Tubercolosi estensivamente farmacoresistente, 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 del primo accesso del paziente in una delle strutture dell'INMI (Accettazione, Ambulatori, Day hospital) con triage infermieristico che 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 micoscopico 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: consolidazione escavata nei lobi superiori o nelle regioni apicali dei lobi inferiori. Nessun quadro radiologico, in particolare nei soggetti immunocompromessi, permette di escludere a priori la TB, compreso un Rx del torace normale.

Nei casi di lesioni tubercolari "drenanti" secrezioni (ascessi tubercolari aperti) si raccomanda l'adozione delle precauzioni per la trasmissione da contatto e per via aerea.
In tutte le forme di TB extrapolmonare il medico deve sempre escludere la contemporanea localizzazione polmonare.
Il medico che dispone il ricovero e l'infermiere che accoglie il paziente in reparto devono adeguatamente informare lo stesso sulla tipologia e le finalità dell'isolamento respiratorio e sulle precauzioni che adotteranno gli operatori, nonché quelle che dovranno osservare il paziente stesso ed i visitatori consegnando la scheda informativa Il paziente dovrà essere informato che è tenuto a rispettare le misure di isolamento disposte e delle conseguenze che il mancato rispetto delle regole potrebbe comportare; in tal senso si fa riferimento alla PrOsp21_19 "*Procedura Ospedaliera allontanamento pazienti*" e successive revisioni/integrazioni.
Esecuzione di esami, prestazioni e consulenze non urgenti nei pazienti in isolamento respiratorio
L'esecuzione di esami, prestazioni e consulenze non urgenti nei soggetti con TB bacillifera vanno di norma differite al momento in cui il paziente non è più in isolamento respiratorio (o dopo un periodo di almeno una settimana 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 sosti 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 rimozione dell'isolamento respiratorio e per la dimissibilità dei pazienti**

È 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.

**5.1.2.1. Rimozione dell'isolamento respiratorio in pazienti con espettorato positivo**

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 malattia tubercolare 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 7 giorni, dopo aver accertato che la terapia sia ben tollerata ed il paziente si sia dimostrato affidabile nell'assunzione delle cure.

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].

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).

**5.1.2.2. Dimissione a domicilio di pazienti con espettorato persistentemente positivo (al termine delle prime due settimane di trattamento)**

La durata del ricovero e dell'isolamento respiratorio non deve essere definita esclusivamente dalla persistente positività dell'espettorato, che dopo l'avvio di una terapia efficace non rappresenta da sola un indicatore affidabile di contagiosità residua, ma deve basarsi su una valutazione integrata di: carica batterica iniziale, presenza di cavitazioni, sospetto o conferma di farmaco-resistenza, efficacia e tollerabilità del trattamento, aderenza attesa, miglioramento clinico, condizioni abitative, rischio per la comunità.

Nella maggior parte dei protocolli/linee guida lo standard tradizionale prevede almeno 14 giorni di terapia antitubercolare efficace, il miglioramento clinico e l'acquisizione di due o tre esami microscopici dell'espettorato risultati negativi. Permangono, tuttavia, differenze applicative tra il contesto ospedaliero e quello comunitario. Le recenti linee guida dell'NTCA forniscono raccomandazioni per l'uso di restrizioni respiratorie nelle persone con TB polmonare in ambienti comunitari non congregati, bilanciando benefici pubblici e diritti individuali. Esse consentono, nei casi non complessi gestiti al domicilio (intendendosi per tale il domicilio e gli altri ordinari contesti di vita, studio,

lavoro non sanitario e socialità) e in assenza di conviventi fragili, una riduzione dei tempi di de-isolamento a fino cinque giorni dall'inizio di trattamento efficace. Documenti quali le raccomandazioni NICE prevedono criteri più restrittivi. Tutti le linee guida concordano, infine, nel non utilizzare i test molecolari quale criterio per documentare la cessazione dell'isolamento e prevedono criteri più stringenti, basati sulla negativizzazione dell'espettorato, nei casi di tubercolosi multiresistente (RR/MDR-TB).

Il documento NTCA non riguarda le misure di isolamento precoce in ambito nosocomiale o all'interno di strutture sanitarie; per tali contesti restano pertanto valide le indicazioni standard già richiamate, che prevedono, per i pazienti con TB polmonare e microscopia diretta inizialmente positiva per BAAR, la negativizzazione dell'esame microscopico in corso di terapia efficace e la documentata risposta clinica.

Partendo da tali premesse, nei pazienti con persistente positività per BAAR, dopo almeno 2 settimane di terapia efficace e ben tollerata, si potrà considerare la dimissione a domicilio anche senza negativizzazione della microscopia diretta su campioni respiratori in presenza di tutti i criteri prioritari e dopo un'attenta valutazione clinica degli altri criteri di seguito elencati:

**Criteri prioritari**

1. sia stata esclusa una forma di TB resistente (resistenza a H, TB RR/MDR/XDR);
2. non siano presenti al domicilio del paziente al momento della dimissione bambini di età inferiore a 5 anni, immunocompromessi, fragili o altri conviventi ad alto rischio non separabili/proteggibili e soggetti non esposti precedentemente al paziente;
3. il paziente abbia una abitazione o soluzione abitativa idonea, e non viva non rientri in un contesto comunitario/congregato, quale ad esempio RSA, struttura residenziale, dormitorio, carcere o centro di accoglienza e sia possibile raggiungerlo telefonicamente.

La dimissione a domicilio può essere considerata solo a condizione che siano soddisfatti tutti i 3 criteri prioritari.

**Altri criteri da valutare attentamente a giudizio del clinico:**

1. non sia presente una elevata carica micobatterica (numerosi BAAR; 3+) all'esame microscopico iniziale;
2. non siano presenti cavitazioni all'Rx/ all'esameTC del torace o il paziente sia affetto da TB laringea;
3. sia stata verificata la tollerabilità del regime terapeutico, ovvero assenza di segni clinici (nausea, vomito, dolore addominale, ecc.) e/o laboratoristici di tossicità;
4. sia stata verificata l'aderenza alla terapia (paziente affidabile e assunzione regolare) con almeno 3 farmaci efficaci per la quale *M. tuberculosis* è sensibile o probabilmente tale per un periodo di almeno 14 giorni;
5. sia stata verificata una risposta clinica al trattamento antitubercolare, definita come scomparsa della febbre da almeno una settimana e scomparsa o riduzione della tosse;

Per la ripresa delle comuni attività quotidiane andranno valutate, oltre che le condizioni sopra elencate, il contesto lavorativo, scolastico, le attività sociali e gli altri ambienti in cui la persona con TB trascorrerà del tempo (contatto prolungato per più ore o ripetuto in stretta prossimità, ad esempio nella stessa stanza con altri soggetti, specialmente soggetti non precedentemente esposti o contatti in luoghi affollati al chiuso quali metropolitana, autobus, ecc..). Il paziente va informato sulla necessità di: limitare inizialmente i contatti non essenziali, usare mascherina chirurgica quando il contatto non è evitabile, areare gli ambienti domestici e applicare le regole dell'igiene respiratoria. Il paziente dovrà inoltre indossare sempre la mascherina chirurgica durante i controlli presso l'INMI e in altri contesti assistenziali e/o sanitari.

Prima dell'attuazione, le eventuali restrizioni all'isolamento respiratorio in ambito comunitario devono essere discusse con il paziente, al fine di individuare e risolvere eventuali criticità e/o possibili conseguenze sfavorevoli.

Le restrizioni, comunque parziali rispetto a un isolamento standard, devono essere mantenute solo finché proporzionate al rischio residuo di trasmissione e accompagnate da supporto pratico al paziente.

Il Medico che ha in cura il paziente, una volta verificato che siano soddisfatti i criteri di sua competenza per la dimissione a domicilio con espettorato persistentemente positivo deve riportare la decisone in cartella clinica e inviare comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria prima della effettiva dimissione che provvederà a trasmetterla al SISP della ASL di residenza/domicilio del paziente.

In caso di necessaria prolungata permanenza in ospedale per motivi clinici o sociali ovvero secondo i punti sopra elencati, il paziente manterrà l'isolamento respiratorio a meno che non siano soddisfatti i criteri del Par 5.2.1.1

**5.1.3. Criteri per l'attuazione dell'isolamento domiciliare dei pazienti persistentemente bacilliferi non idonei alle modalità di dimissione precoce come da par. 5.1.2**

I pazienti affetti da TB espettorato-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. sia stata esclusa la TB resistente a H, RR/MDR/XDR;
3. osservanza della terapia garantita (direttamente osservata o paziente affidabile e assunzione regolarmente controllata) con almeno 3 farmaci per la quale *M. tuberculosis* è sensibile o probabilmente tale per un periodo di almeno una settimana senza evidenze di tossicità;
4. nell'abitazione sia presente una camera da letto ad uso esclusivo, areata all'esterno;
5. i contatti familiari (già esposti al paziente) non presentino un elevato rischio di contrarre una malattia tubercolare (p.e. bambini < 5 anni e soggetti immunocompromessi) e non siano presenti nel domicilio al momento della dimissione soggetti non esposti precedentemente al paziente;
6. fino all'avvenuta negativizzazione dell'esame microscopico dell'espettorato il paziente accetta di uscire di casa esclusivamente per i controlli clinici e indossando mascherina chirurgica;
7. 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.

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 malattia tubercolare; 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) i test molecolari per la rilevazione di *M. tuberculosis* che permettono la 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, 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, 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, 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 fibrobroncoscopia 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 fibrobroncoscopia può essere raccolto un secondo campione di espettorato spontaneo post-broncoscopia (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, 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.
- Esegue in urgenza il test di resistenza genotipica per rifampicina e isoniazide.

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 se il campione è ancora disponibile conservato a +4 °C; viceversa, verrà richiesto un nuovo campione.

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

- esegue il test molecolare per la rilevazione di DNA di Micobatteri, compresi i micobatteri non tubercolari ed esame colturale.

Emocolture per micobatteri

L'esecuzione di emocolture per micobatteri nei soggetti con malattia tubercolare 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/mm$^3$ 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 malattia tubercolare 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 ove possibile il Laboratorio procederà autonomamente all'esecuzione del test la rilevazione di DNA di Micobatteri, sia *M. tuberculosis complex* che micobatteri non tubercolari ed esame colturale (se il campione è ancora disponibile e conservato a +4 °C; viceversa verrà richiesto un nuovo campione) 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 malattia tubercolare 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.

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 [Indicatore 7 - allegato 1.

Si sottolinea che eventuali discordanze tra l'antibiogramma fenotipico e la predizione di resistenza alla rifampicina ottenuta con il WGS possono essere dovute a mutazioni sul gene rpoB fortemente associate a resistenza ("borderline mutations"), in ceppi che però 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.

L'esperienza pluriennale nel sequenziamento genomico e nell'analisi WGS ha permesso di valutare l'impiego del sequenziamento come test ormai indispensabile.

Test fenotipici di resistenza

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, Etionamide) utilizzando il metodo fluorimetrico 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.

Per i ceppi di *M.tuberculosis* resistenti alla sola Isoniazide (rilevata con test genomici, molecolari o fenotipici), il Laboratorio eseguirà il test di farmacoresistenza fenotipica alla sola Moxifloxacina e Levofloxacina.

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 è l'esame di prima scelta nel sospetto diagnostico di TB polmonare attiva, perché ad elevata sensibilità.

La presenza dei reperti tipici (consolidazione escavata nei lobi superiori o nelle regioni apicali dei lobi inferiori) nella proiezione P-A, se associata a un sospetto clinico-epidemiologico, è sufficiente a porre il sospetto di TB polmonare. Nei pazienti immunocompromessi i reperti radiografici possono essere negativi o non suggestivi di TB anche in presenza di un sospetto clinico-epidemiologico.

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

La TC del torace (HRCT o TC con/senza mezzo di contrasto) aumenta notevolmente la sensibilità diagnostica di TB (specie nei pazienti con Rx negativa), in quanto permette di caratterizzare meglio le cavitazioni e di individuare altri segni di malattia tubercolare: disseminazione endobronchiale con noduli peribronchiali ("tree in bud"), linfoadenomegalie toraciche, consolidazioni nei lobi superiori. Inoltre, la TC evidenzia segni di attività clinica anche in

pazienti con esame microscopico negativo ma con coltura che successivamente risulterà positiva. L'utilizzo del mezzo di contrasto migliora ulteriormente la specificità, soprattutto per il coinvolgimento linfonodale.
La TC del torace (HRTC o TC con/senza mezzo di contrasto) va di norma eseguita:

- Nei pazienti immunocompromessi (TC con/senza mdc o HRCT);
- Nei casi in cui l'Rx torace non mostra i tipici segni di malattia tubercolare in presenza di sospetto clinico (HRCT) (Par. 4.1F);
- Nella diagnosi differenziale diagnosi differenziale con altre patologie polmonari (TC con/senza mdc o HRCT);
- per identificare la presenza di adenopatie ilomediastiniche sospettate alla radiografia standard del torace e nell'emoftoe massiva per valutare la necessità di esecuzione dell'embolizzazione delle arterie bronchiali (TC mdc);

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. Tubercolosi asintomatica

L'infezione da *M. tuberculosis* non è una condizione biologicamente uniforme, ma comprende uno spettro dinamico che va dall'eliminazione o dal controllo stabile del bacillo alla TB asintomatica e clinicamente manifesta (malattia tubercolare sintomatica). Lo status delle persone può spostarsi lungo questo continuum in entrambe le direzioni in relazione al carico bacillare, alla sede dell'infezione, alla qualità della risposta immunitaria e a condizioni quali HIV, terapie immunosoppressive, età e comorbidità. Questa visione ha importanti conseguenze diagnostiche: la positività immunologica non deve solo documentare una precedente sensibilizzazione, ma dovrebbe informare sulla persistenza di *M. tuberculosis*, sull'attività dell'infezione e sul rischio di progressione.

In questo PDTA per definire un caso di malattia tubercolare asintomatica (aTB) viene adottata la definizione dell'OMS: una persona affetta da tubercolosi che non ha riferito sintomi suggestivi di TB durante lo screening che può essere confermata, o non, batteriologicamente.
I sintomi cardine di TB usati per lo screening sintomatologico definiti dall'OMS sono: tosse prolungata (≥2 settimane), febbre, sudorazioni notturne o perdita di peso involontaria; oltre questi vanno inclusi sintomi quali dolore toracico, affaticamento e perdita di appetito. È fortemente raccomandata un'accurata anamnesi prima di definire un paziente asintomatico.
Per TB asintomatica batteriologicamente confermata si intente la conferma mediante esame microscopico o coltura o test molecolare. Nella diagnosi di TB asintomatica, batteriologicamente non confermata, è necessaria la presenza di un'evidenza radiologica (parere del Comitato di Redazione).
Una precoce identificazione dei soggetti a rischio di aTB mediante uno screening attivo combinato (sintomi, imaging, microbiologia) è raccomandata, in particolare, nei contatti domiciliari di TB, nei pazienti con malattie reumatologiche sottoposti a terapia immunosoppressiva, nelle condizioni di migrante e/o rifugiato e nelle PLWH, anche per il potenziale rischio di trasmissione.

#### 5.2.2.1. 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 malattia tubercolare. 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; Par. 4.1.E), pur considerando che la gestione ottimale di questi casi non è completamente definita, 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 favorenti la TB (par. 1F),
- valutazione dei sintomi/segni compatibili con una malattia tubercolare 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–con–test molecolare negativo per *M. tuberculosis complex*,
- quadro radiologico suggestivo di TB,
- non risposta ad un ciclo di terapia antibiotica empirica a largo spettro
- decisione da parte del clinico di iniziare la terapia antitubercolare standard.

Nella scelta del trattamento antibiotico empirico si raccomanda di evitare antibiotici dotati di attività antimicobatterica (in particolare fluorochinoloni, e poi macrolidi), poichè sono stati segnalati in letteratura casi di ritardata diagnosi di TB (pazienti con esame 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 sospetto clinico di TB 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 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 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 immodificato 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 un test molecolare per i campioni del distretto anatomico interessato (liquor, liquido pleurico, liquido peritoneale, liquido pericardico, ascessi, urine [se localizzazione genito-urinaria], aspirato di linfonodo, biopsie, tessuti paraffinati e sangue) ed esame colturale.
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.
Considerare il sospetto clinico di TB intestinale se presenti febbre, sudorazioni notturne, coinvolgimento polmonare e ascite. 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 tubercolare (urgenza infettivologica) ma negatività degli esami microscopico e molecolare, ripetere rachicentesi (entro 24-48 ore).
Nella TB disseminata è essenziale escludere una localizzazione del SNC per la durata della terapia. Controllo del F.O.: tubercoli della coroide sono suggestivi di TB disseminata.
La decisione di iniziare il trattamento antitubercolare in caso di positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici da campioni non respiratori si deve basare sul giudizio del clinico; la negatività dei test molecolari su campioni non respiratori (in particolare liquido pleurico, liquor, urine) non esclude a priori la diagnosi di TB extrapolmonare.
Vedi allegato 4 per le procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri.

Esami radiologici
Nella diagnosi di sospetta TB extrapolmonare va considerato il ruolo, spesso determinante, delle varie tecniche di imaging, che possono anche guidare la biopsia delle lesioni sospette per consentire la diagnosi microbiologica e/o istologica, le cui indicazioni sono riportate nella successiva tabella 1.

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 linfoadenomegalie, alterato rapporto tra asse corto e asse lungo, alterazioni ecostrutturali e alterato pattern di vascolarizzazione. |
| Linfonodale sede profonda (adddomino-pelvica) | TC addome con mdc / RM addome con mdc | TC consente di identificare la presenza di linfoadenomegalie e alterazioni strutturali nodali nelle stazioni mesenteriche, lomboaortiche ed iliache. |
| Osteoarticolare:<br>- colonna vertebrale | RM con mdc | RM rappresenta la metodica di elezione perchè permette di identificare sia le alterazioni osteoarticolari che l'eventuale diffusione dell'infezione ai tessuti circostanti. |
| - scheletro appendicolare, articolazioni e tessuti molli periappendicolari | Rx<br>TC<br><br>RM<br>Interventistica | Rx rappresenta la tecnica di valutazione iniziale.<br>TC rappresenta l'esame di seconda istanza che valuta i rimaneggiamenti morfologici e strutturali dell'osso.<br>RM valuta la diffusione alle articolazioni e ai tessuti molli.<br>Biopsia spinale/drenaggio ascessi paravertebrali TC/eco guidata |
| Pericardica | US | Metodica di elezione |
| Encefalica / Meningea | RM<br><br>TC | RM rappresenta la metodica di elezione nello studio dell'encefalo e delle meningi.<br>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 | US<br><br>TC addome con | US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale per lo studio delle alterazioni degli organi addominali.<br>TC consente una valutazione panoramica dell'addome e permette |

| | | |
|---|---|---|
| | mdc | perciò l'identificazione e la valutazione dell'estensione sia delle alterazioni parietali nelle fasi conclamate sia delle eventuali localizzazioni di malattia addomino pelvica extraintestinale. |
| Peritoneo, omento, mesentere. | TC addome con mdc | L'esame consente di identificare la presenza di ascite e di alterazioni del peritoneo, dell'omento e del mesentere. |
| | US | L'esame è utilizzato nell'identificazione di modeste quantità di ascite e nel suo follow up. |
| | RM con DWI | Le sequenze in diffusione DWI consentono la valutazione del coinvolgimento intestinale, peritoneale e omentale (senza uso mdc). |
| Fegato, milza, pancreas e surreni | TC addome mdc / RM addome mdc | L'esame consente di identificare alterazioni dimensionali e lesioni focali. |
| | US | 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 | US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale |
| | RM | RM è la metodica di elezione. |

**5.2.4. La diagnosi immunologica**

L'accertata presenza di infezione tubercolare (IT) viene documentata attraverso la rilevazione di una risposta immunitaria ad antigeni tubercolari, rilevata attraverso reazioni intradermiche ad antigeni tubercolari (test cutanei) tra cui la reazione intradermica secondo Mantoux (test tubercolinico/TST) o i nuovi test cutanei approvati dall'OMS basati sulla reazione intradermica di ESAT-6 e CFP-10 (EC-skin tests) o i test IGRA. Nel caso di presunta/sospetta TB, questi test devono essere sempre considerati nell'iter diagnostico.

Si raccomanda l'esecuzione del test tubercolinico TST o degli EC-skin tests approvati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (REF) in tutti i casi di presunta TB polmonare. Per l'indicazione all'esecuzione del test IGRA vedi paragrafo 5.12.1.

Nei soggetti adulti l'uso del TST o degli EC-skin tests o del test IGRA non è raccomandato per confermare o escludere una malattia tubercolare.

## 5.3 Terapia della TB polmonare farmacosensibile negli adulti

### 5.3.1 Terapia dei nuovi casi non HIV

In tutti i casi di malattia tubercolare 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 $B_6$ (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.

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 (e non si usa R per l'intero ciclo terapeutico), 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 valuatare 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.

Sulla base delle evidenze scientifiche ATS/CDC/ERS/IDSA e OMS raccomandano nei pazienti adulti con tubercolosi polmonare sensibile a rifampicina e isoniazide (vedi tab. 2) lo schema di trattamento della durata di 4 mesi (2HPMfxZ/2HPMfx) con H, Rifapentina (P) al dosaggio di 1200 mg/die (P non è disponibile in Italia) e Mfx, e Z (per i primi 2 mesi).

Questa raccomandazione non si applica ai soggetti adulti con: peso < 40 Kg, alcune forme di TB extrapolmonare (meningite, TB disseminata, TB osteoarticolare e addominale), PLWH con CD4+ <100 cellule/ml, donne in gravidanza e in puerperio.

Alla stesura dell'attuale revisione del PDTA la Rifapentina non è accessibile in Italia e in Europa.

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 cai 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 |
| Isoniazide Rifapentina [c] Pirazinamide Moxifloxacina | Giornaliera per 8 settimane | Isoniazide Rifapentina c Moxifloxacina | Giornaliera per 9 settimane | 120 |

[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 sosituita dalla rifabutina nei soggetti HIV+ che assumono antiretrovirali per i quali sia controindicato l'uso concomitante della rifampicina (vedi Par. 5.3.2).

[c] Rifapentina non disponibile in Italia; vedi testo per le controindicazioni allo schema con rifapentina.

### 5.3.2 Terapia nelle persone che vivono con HIV e inizio della ART

La TB è la patologia trasmissibile più frequente nelle persone che vivono con HIV (PLWH). 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. Un recente studio ha mostrato che, dopo i primi sei mesi di ART, l'eccesso di rischio di sviluppare TB persiste soprattutto nei soggetti con fattori di vulnerabilità sociale, inclusi i migranti e le persone che fanno uso di droghe per via iniettiva, nei soggetti provenienti o esposti ad aree ad elevata endemia tubercolare e in coloro che non raggiungono la soppressione virologica, mentre, in assenza di tali fattori e in presenza di soppressione virologica, il rischio risulta simile a quello della popolazione generale. Sebbene l'introduzione e la diffusione della ART abbiano determinato una progressiva riduzione dell'incidenza della TB nelle PLWH, persistono rilevanti differenze epidemiologiche tra le diverse aree geografiche europee, con un'incidenza più elevata nell'Europa dell'Est.

Nelle PLWH è di fondamentale importanza l'inizio precoce della ART e il trattamento della IT. La ART ha ridotto significativamente l'incidenza e la mortalità nelle PLWH e malattia tubercolare, 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 immunoricostituzione.

È inoltre fondamentale per ogni struttura che ha in cura le PLWH 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 con i farmaci antiretrovirali richiede un'attenta valutazione delle potenziali interazioni farmacologiche. La co-somministrazione può essere controindicata o richiedere aggiustamenti posologici dei farmaci (vedi tabella 4). Non sono invece dimostrate interazioni farmacologiche significative tra NRTI e le rifamicine, ad eccezione di tenofovir alafenamide (TAF), per il quale si rimanda alla nota specifica della tabella 4.

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 nelle PLWH in terapia con rifampicina per 2-3 mesi vs soggetti in trattamento per 5-6 mesi). La rifampicina dovrebbe essere preferita, laddove possibile, almeno nella fase iniziale (primi due mesi) del trattamento antitubercolare. In particolare, in caso di TB resistente a isoniazide è consigliato utilizzare rifampicina rispetto a rifabutina.

L'inizio della ART è fortemente raccomandato nei soggetti con co-infezione HIV/TB. In assenza di meningite tubercolare, la ART dovrebbe essere iniziata il più precocemente possibile durante il trattamento antitubercolare, a prescindere dal valore dei linfociti CD4 e della viremia HIV. Una recente metanalisi ha confermato il beneficio sulla sopravvivenza dell'inizio precoce della ART nei soggetti adulti con marcata immunodepressione (CD4+ <50 cellule/mm³) e ha evidenziato, nel resto dei soggetti, l'assenza di un aumento della mortalità associato all'avvio precoce della terapia. In accordo con le principali linee guida internazionali, nei soggetti con CD4+ <50 cellule/mm³ è fortemente raccomandato l'avvio della ART entro le prime 2 settimane, mentre nei soggetti con conta dei linfociti più elevata la ART dovrebbe comunque essere iniziata il più precocemente possibile e comunque non oltre il termine della fase iniziale (8 settimane) della terapia antitubercolare.

Nei soggetti con meningite TB non è raccomandato un inizio precoce della ART, che può essere posticipata sino al termine della fase iniziale (8 settimane) della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta iniziale dei linfociti CD4+ per il rischio di eventi avversi severi. Le recenti raccomandazioni internazionali indicano un inizio della ART tra le 4 settimane e comunque entro le 8 settimane di terapia antitubercolare Alcuni esperti suggeriscono, nei soggetti con severa immunodepressione (CD4 < 50 cellule/mm$^3$), un inizio più precoce della ART (a due settimane) a condizione di assicurare un monitoraggio attivo e continuo degli effetti collaterali dei farmaci e degli eventi avversi neurologici ed un trattamento antitubercolare ottimale. Sebbene le principali linee guida internazionali raccomandino l'impiego di terapia steroidea adiuvante nella meningite tubercolare nelle PLWH, un recente trial clinico randomizzato non ha dimostrato benefici in termini di sopravvivenza o di incidenza di IRIS di questo approccio rispetto al placebo.

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

Nelle PLWH gli schemi di terapia antitubercolare sono sovrapponibili a quelli della popolazione generale (par. 5.3.1; Tab. 2). 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 contente rifapentina (non disponibile in Italia) e moxifloxacina della durata di 4 mesi rispetto al regime standard della durata di 6 mesi sia nella popolazione generale sia nelle PLWH (193/2516 soggetti arruolati) (vedi par. 5.3.1).

Nelle PLWH, analogamente alla popolazione generale, 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 tutte le PLWH 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.

Nelle PLWH 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 nelle PLWH 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.

Nelle PLWH con TB farmaco-resistente, incluse le forme rifampicina-suscettibili isoniazide-resistenti (HR), RR/MDR e pre-XDR, il trattamento deve seguire le raccomandazioni internazionali aggiornate, privilegiando, ove indicato, regimi interamente orali e di durata ridotta (vedi par.5.8.2). Nelle forme XDR-TB il regime terapeutico deve essere individualizzato sulla base del profilo clinico e di resistenza (vedi par.5.8.3). La gestione delle forme RR/MDR, pre-XDR e XDR-TB deve avvenire in collaborazione con la UOC di riferimento delle Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (vedi par. 5.8.2), con particolare attenzione alle potenziali interazioni farmacologiche con la ART e alla possibile sovrapposizione delle tossicità tra farmaci (per la valutazione aggiornata delle interazioni farmacologiche si rimanda al sito *Liverpool University HIV drug interactions* [www.hiv-druginteractions.org] e alle linee guida della *European AIDS Clinical Society*.

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

| | |
|---|---|
| **PAZIENTI NON IN ART ALL'EPOCA DELLA DIAGNOSI DI TUBERCOLOSI** | |
| **a) Timing d'inizio della ART** [a, b, c] | |
| Tutte le persone con coinfezione HIV/TB devono iniziare la ART il più precocemente possibile, con l'eccezione dei soggetti con meningite tubercolare[c]. | |
| ***CD4+ < 50/mm³*** | È fortemente raccomandato iniziare la ART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare ~~[Indicatore 12 - allegato 1].~~ |
| ***CD4+ > 50/mm³*** | È raccomandato iniziare la ART il più precocemente possibile, preferibilmente entro 2 settimane, e comunque non oltre le 8 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare.<br>L'inizio il più precoce possibile della ART è in particolare raccomandato in alcune forme gravi di TB (p.e. miliare/disseminata o TB RR/MDR/XDR). |
| Prima dell'inizio della ART è necessario valutare interazioni farmacologiche, effetti collaterali farmaci antitubercolari e aderenza; sono esclusi i soggetti con localizzazione del SNC [Indicatore 12 - allegato 1] | |
| **b) Scelta dello schema ART iniziale** (associare 2 NRTI + 1 terzo farmaco): [d] | |
| ***Raccomandati (con rifampicina)*** | *- Dolutegravir (DTG) BID + Tenofovir disoproxil fumarato (TDF[e])/FTC (Emtricitabina)* |
| ***Alternativi (con rifampicina)*** | *- Efavirenz (EFV)[f]/ TDF[e] /FTC*<br>*- Raltegravir (RAL) BID + TDF[e] /FTC o Abacavir (ABC)/3TC[g]* |
| ***Opzionali (con rifabutina)*** | *- Darunavir/ritonavir (DRV/r) + TDF[e] /* 3TC-FTC<br>*- DRV/r + ABC/3TC[g, h]* |
| **PAZIENTI IN ART ALL'EPOCA DELLA DIAGNOSI DI TUBERCOLOSI** [a, b] | |
| **ART efficace** | Continuare trattamento antiretrovirale in corso, adeguando la scelta delle rifamicine ai farmaci utilizzati, 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 dei farmaci antiretroviral, anche considerando la gravità della malattia tubercolare. |

[a] L'inizio della ART durante la terapia antitubercolare monitorare la possibile frequente insorgenza di sindrome da immunoricostituzione (soprattutto nei soggetti con CD4+ < 100/mm$^3$) 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 soggetti con conta di CD4+ <100 cellule/mm$^3$ che iniziano ART entro un mese dall'inizio della terapia antitubercolare, e va pertanto considerata in questi soggetti.

[b] 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 malattia tubercolare 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.

[c] Nei soggetti con meningite tubercolare l'inizio della ART dovrebbe essere differito rispetto all'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta iniziale dei linfociti CD4+ per il rischio di eventi avversi severi (vedi testo). Nelle donne in gravidanza è raccomandato iniziare la ART il più precocemente possibile.

[d] Non sono al momento disponibili dati sull'efficacia di terapie antiretrovirali duplici (es. dolutegravir/lamivudina o cabotegravir/rilpivirina) in pazienti che ricevono terapia antitubercolare, pertanto, è sconsigliato il loro utilizzo nella pratica clinica quotidiana sino alla disponibilità di ulteriori dati a supporto.

[e.] Sebbene la co-somministrazione di Tenofovir alafenamide (TAF) e rifamicine non sia raccomandata in scheda tecnica, TAF può essere considerato in associazione a 3TC/FTC come backbone nucleotidico, con stretto monitoraggio della risposta virologica (vedi nota c, tabella 4)

[f] Nonostante EFV non sia più raccomandato nell'ambito di un regime di prima linea nella PLWH ART-naïve, è il farmaco che ha mostrato i dati più robusti in termini di efficacia e sicurezza in trial clinici randomizzati in soggetti con TB HIV-associata e pertanto, in questo contesto, rimane una valida opzione, sebbene l'attuale orientamento terapeutico privilegi DTG come opzione di prima scelta. La combinazione TDF/FTC/EFV è tuttora potenzialmente disponibile in Italia, sebbene con disponibilità limitata, irregolare, e possibili tempi di attesa per l'approvvigionamento. EFV 600 mg in formulazione non combinata non è invece attualmente disponibile in Italia.

[g] in soggetti HLAB5701 negativi e HbsAg negativi. Usare con cautela in soggetti con elevato rischio cardiovascolare (>10%)

[h] se HIVRNA < 100.000 cp/mL

Tabella 4 - Uso della rifabutina e della rifampicina associato ai farmaci antiretrovirali nelle PLWH [a,b]

| Farmaco antiretrovirale | Uso con Rifabutina | Dosaggio mg/die | | Uso con Rifampicina | Dosaggio mg/die | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Rifabutina | Antiretrovirale | | Rifampicina | Antiretrovirale |
| **INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA (NRTI)[c]** | | | | | | |
| **Tutti gli NRTI (eccetto TAF)** | SI | 300 | Invariato | SI | 600 | Invariato |
| **Tenofovir alafenamide (TAF) Descovy** | potenziale[c] | - | - | potenziale[c] | - | - |
| | | | | | | |
| **INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA (NNRTI)** | | | | | | |
| **Nevirapina (NVP) Generico** | SI | 300 [d] | Invariato | NO | _ | _ |
| **Efavirenz (EFV) Generico** | SI | 450 [e] | Invariato | SI | 600 | 600 [f] |
| **Etravirina (ETR) INTELENCE** | SI [g] | 300 | Invariato | NO | _ | _ |
| **Rilpivirina (RPV) EDURANT** | SI | 300 | 50 | NO | _ | _ |
| **Rilpivirina (RPV) EVIPLERA** | SI [h] | 300 | RPV 25 + 25 [h] | NO | _ | _ |
| **Doravirina (DOR) PIFELTRO[i]** | SI | 300 | 100x2 | NO | _ | _ |
| | | | | | | |
| **INIBITORI DELLE PROTEASI[j]** | | | | | | |
| **Con booster di Ritonavir (PI/r): Atazanavir (ATV/r) REYATAZ; Darunavir (DRV/r) PREZISTA; Lopinavir (LPV/r) KALETRA** | SI | 150 [k] | Invariato [k] | SI (solo per LPV/r)[l] | 600 | 800/200[l] |
| **Con booster di Cobicistat (PI/c): Atazanavir (ATV/c) EVOTAZ; Darunavir (DRV/c) REZOLSTA** | NO [m] | _ | _ | NO | _ | _ |
| | | | | | | |
| **INIBITORI DELL'INTEGRASI (INSTI)** | | | | | | |
| **Raltegravir (RAL) ISENTRESS** | SI | 300 | invariato | SI [n] | 600 | 800x2/die [n] |
| **Elvitegravir (EVG)/cobicistat (c): STRIBILD, GENVOYA** | NO [o] | _ | _ | NO | _ | _ |
| **Dolutegravir (DTG): TIVICAY** | SI | 300 | invariato | SI [p] | 600 | 50x2/die [q] |
| **Dolutegravir (DTG): TRIUMEQ** | SI | 300 | invariato | SI [p] | 600 | DTG 50 + 50/die [r] |
| **Bictegravir (BIC) BIKTARVY[s]** | NO | _ | _ | NO | _ | _ |
| **Cabotegravir/Rilpivirina (CAB/RPV-LA)** | NO[t] | _ | _ | NO | _ | _ |
| | | | | | | |
| **ANTAGONISTI DEL CO-RECETTORE CCR5** | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Maraviroc (MVC) CELSENTRI** | SI [u] | 300 | | NO [u] | _ | _ |
| | | | | | | |
| **INIBITORI *ATTACHMENT* GP120** | | | | | | |
| **Fostemsavir (FTR) RUKOBIA** | SI | 150-300 [v] | invariato | NO | _ | _ |
| | | | | | | |
| **INIBITORI DEL CAPSIDE** | | | | | | |
| **Lenacapravir (LEN) SUNLENCA[w]** | NO | - | - | 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] 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).

[c] Gli 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. Al contrario degli altri NRTI, l'associazione di TAF con le rifamicine non è raccomandata in scheda tecnica per l'effetto glicoproteina P, con conseguente potenziale riduzione di livelli plasmatici di TAF. Tuttavia, studi farmacocinetici dapprima su volontari sani e successivamente su PLWH con TB hanno fornito nuovi dati a supporto della co-somministrazione di TAF e rifampicina che hanno determinato un'indicazione al potenziale utilizzo del farmaco nelle più recenti linee guida internazionali. In particolare, sebbene la co-somministrazione di FTC/TAF 200/25 mg/die e rifampicina 600 mg/die riduca l'esposizione plasmatica a TAF e tenofovir di circa il 55% e l'esposizione intracellulare a tenofovir-difosfato del 36%, quest'ultima rimane 4,2 volte superiore a quella osservata con TDF 300 mg/die, supportando il possibile impiego di TAF 25 mg/die in associazione a rifampicina. Inoltre, TAF somministrato due volte/die nell'ambito del regime BIC/FTC/TAF ha raggiunto esposizioni intracellulari comparabili a quelle ottenute con TAF una volta/die in assenza di rifampicina.

[d] 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.

[e] 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.

[f] 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 INSTI. È stato inoltre osservato che, sebbene la co-somministrazione con rifampicina ad alte dosi (35 mg/kg) riduca l'esposizione a EFV del 37% rispetto alla dose standard di rifampicina, la soppressione virologica a 6 mesi risulta comparabile.

[g] 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.

[h] 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.

[i] 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 Riufabutina. Dopo la sospensione di R attendere 4 settimane prima di iniziare Doravirina.

[j] 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.

[k] 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.

[l] 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.

[m] Allo stato attuale l'associazione ATV/c o DRV/c con rifabutina non è raccomandata. Alcuni esperti suggeriscono, in assenza di alternative valide, l'uso di rifabutina con PI boosterato con cobicistat al dosaggio di 150 mg x3/settimana (invece di 150 mg/die) per ridurre il rischio di tossicità da rifabutina; in questi casi è raccomandato, oltre TDM, uno stretto monitoraggio virologico e dei possibili effetti tossici da RFB (p.e. uveiti, neutropenia, aumento ALT). La co-somministrazione di SYMTUZA (DRV/c in associazione con Emtricitabina e TAF) con le rifamicine è controindicata.

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

[o] STRIBILD: EVG/c in associazione fissa con TDF/ftc. GENVOYA: EVG/c in associazione fissa con taf/FTC. L'associazione di TAF con le rifamicine, in particolare Rifampicina, è al momento ancora non raccomandata in scheda tecnica. EACS consente l'associazione di STRIBILD con RFB, se non alternative valide, al dosaggio di 150 mg tre volte la settimana (BHIVA al dosaggio di 150 mg/die): in questi casi si raccomanda uno stretto monitoraggio virologico e dei possibili effetti tossici da RFB.

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

[q] Quando co-somministrato con rifampicina, il dosaggio di DTG va raddoppiato a 50 mg bid in quanto la rifampicina riduce l'esposizione a DTG. La co-somministrazione di DTG 50 mg bid e rifampicina si è dimostrata efficace e ben tollerata nella pratica clinica, con elevati tassi di soppressione virologica. Studi farmacocinetici hanno inoltre valutato DTG 50 mg bid in associazione a rifampicina ad alte dosi (35 mg/kg): in un primo studio tale dosaggio ha consentito il raggiungimento di adeguati target farmacocinetici, mentre in un altro lavoro, sebbene sia stata osservata una riduzione dell'esposizione a DTG con la rifampicina ad alte dosi rispetto alla dose standard, la soppressione virologica a 24 settimane è risultata comparabile. Dati emergenti, infine, che DTG 100 mg qd con cibo possa rappresentare un regime alternativo in casi selezionati, la cui efficacia clinica necessita tuttavia di ulteriore valutazione.

[r] 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.

[s] Allo stato attuale BIKTARVY (Bictegravir in associazione fissa con Emtricitabina e TAF) è controindicato con le rifamicine. Tuttavia, sono recentemente emersi dati sull'impiego di BIC/FTC/TAF due volte/die in associazione a rifampicina. Nello studio di fase 2b INSIGHT, tale associazione ha mostrato il mantenimento della soppressione virologica, nonostante la significativa riduzione dell'esposizione a BIC.

[t] 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.

[u] 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 asscociazione a R e Efavirenz

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

[w] La cosomministrazione con le rifamicine è controindicata in quanto determina riduzione delle concentrazioni plasmatiche di LEN con rischio di perdita di efficacia terapeutica ed emergenza di resistenze.

**5.3.3 Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione 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 linfoadenopatia) o del quadro radiologico in corso di terapia antitubercolare efficace non attribuibili ad altre patologie concomitanti o ad effetti collaterali dei farmaci. La frequenza varia dal 2% al 23% dei casi ed i fattori di rischio più frequentemente associati all'insorgenza delle reazioni paradosse nei soggetti immunocompetenti sono la presenza di una localizzazione extrapolmonare e la forma disseminata di TB.

Nei soggetti con malattia HIV/AIDS che iniziano la ART o modificano un regime ART in fallimento l'immunoricostituzione si osserva nel 10-36% dei casi con quadri clinici definiti come "sindrome infiammatoria da immunoricostituzione" (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/mm$^3$ 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/mmc) 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'immunoricostituzione 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 linfoadenopatia 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/mmc), 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 favorenti la TB: immigrati da paesi ad elevata endemia, tossicodipendenti, soggetti con malnutrizione-calo 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 linfoadenopatia (70% dei casi): intratoracica, e poi addominale, cervicale, ascellare, sopraclaveare e inguinale; peggioramento della sintomatologia respiratoria (nel 28% dei casi con ricomparsa della tosse e/o dispnea) fino a quadri di ARDS; dolore addominale; aggravamento del quadro radiologico polmonare (in particolare infiltrati, versamenti pleurici, comparsa di cavitazioni, ecc.) o addominale (linfoadenopatie, ascessi retroperitoneali). Inoltre, sono riportati in letteratura: peggioramento clinico di TB cutanea, forme neurologiche (12% dei casi: aumento delle dimensioni di tubercolomi cerebrali, meningiti, mieloradicolopatie), comparsa di sierositi (pleurite, pericardite, peritoniti con o senza versamento), ipercalcemia, ascessi intraddominali (milza, fegato) e m. psoas, perforazione

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

Le forme extrapolmonari sono escluse da tutti gli studi effettuati sull'utilizzo dei regimi brevi e dalle indicazioni delle linee guida ATS/CDC/ERS/IDSA del 2025. Unica eccezione è rappresentata dalle forme non severe linfonodali nel bambino (non oggetto di questo PDTA).

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 PLWH) [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; considerare instillazioni enzima urokinasi direttamente nella cavità pleurica attraverso drenaggio. |
| 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<br>vedi Tab. 6 per l'uso dei farmaci nella TB meningea/ SNC |
| Malattia disseminata (compresa forma miliare) | 9 (12 mesi PLWH) [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 linfonodenomegalie comparse durante il trattamento o residue al termine dello stesso. Eseguire trattamento standard anche in caso di linfoadenectomia.

[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 opioni 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.

Il razionale dell'impiego della rifampicina ad alte dosi nella meningite tubercolare deriva dalla sua limitata penetrazione nel sistema nervoso centrale e dall'ipotesi che una maggiore esposizione plasmatica e liquorale migliori il controllo microbiologico e gli esiti clinici. Le metanalisi di Charlie et al. (2021), Cao et al. (2022) e Zhang et al. (2022) hanno tuttavia mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche e liquorali e dell'esposizione sistemica, senza una riduzione significativa della mortalità.

Nel 2025, il trial randomizzato di fase III HARVEST ha confrontato rifampicina orale a 35 mg/kg/die con 10 mg/kg/die per le prime otto settimane, in aggiunta alla terapia antitubercolare standard, in 499 adulti. La mortalità stimata a sei mesi è stata del 44,6% nel gruppo ad alte dosi e del 40,7% nel gruppo standard (HR 1,17; IC 95% 0,89-1,54; p=0,25), senza beneficio significativo; il danno epatico da farmaci è stato osservato rispettivamente nell'8,0% e nel 4,4% dei partecipanti. Tra i pazienti deceduti, il tempo mediano al decesso è stato più breve con le alte dosi (13 contro 24 giorni), dato descrittivo che non prova un nesso causale. Gli autori non hanno rilevato benefici e non hanno escluso un possibile effetto dannoso. Nel 2026, le revisioni hanno confermato nel complesso l'assenza di un beneficio dimostrato sulla mortalità, pur con differenze nei criteri di inclusione e nelle stime aggregate. La metanalisi di Pu et al., comprendente sette trial randomizzati e 1.296 pazienti, non ha rilevato riduzioni significative della mortalità (RR 0,88; IC 95% 0,55-1,43) o degli eventi avversi gravi; la ricerca, limitata agli studi pubblicati fino all'8 ottobre 2024, non includeva però HARVEST. Una successiva metanalisi del 2026, comprendente otto trial, ha confermato l'aumento di Cmax e AUC senza ridurre significativamente la mortalità a sei mesi (RR 1,00; IC 95% 0,80-1,26), segnalando un possibile incremento degli eventi avversi neurologici.

Alla luce di queste evidenze, si raccomanda di non introdurre la rifampicina ad alte dosi (20–35 mg/kg/die) come trattamento empirico di routine della meningite tubercolare e di mantenere il regime standard previsto dalle linee guida, adattandolo alla sensibilità microbiologica e alle caratteristiche del paziente. Coerentemente con le raccomandazioni cliniche, l'alta dose non deve essere considerata formalmente controindicata in ogni circostanza, ma una strategia di efficacia non dimostrata, da riservare preferibilmente a studi clinici approvati. Nei casi complessi, il therapeutic drug monitoring (TDM) può essere valutato per identificare un'esposizione insufficiente, senza usare soglie plasmatiche isolate come indicazione automatica all'aumento della dose.

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. L'uso o l'aggiunta come quarto farmaco di un fluorochinolonico è raccomandata solo in casi fortemente sospetti o confermati di farmaco resistenza (resistenza ad H o ceppi MDR). Alcuni studi hanno evidenziato un possibile ruolo del Lzd come quinto farmaco nelle forme moderato-severe.
Nella TB RR/MDR 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).
L'aspirina come terapia aggiuntiva nella meningite tubercolare è stata valutata in studi randomizzati e metanalisi con risultati non conclusivi. Sebbene alcune revisioni sistematiche suggeriscano una possibile riduzione degli eventi ischemici cerebrali, non è stato dimostrato un beneficio consistente sulla mortalità o sulla disabilità neurologica; i trial più recenti non hanno confermato un vantaggio clinico significativo e le evidenze disponibili presentano certezza bassa o molto bassa. Al momento l'aspirina non è raccomandata come trattamento aggiuntivo routinario. L'eventuale impiego può essere valutato individualmente in presenza di specifiche indicazioni cerebrovascolari, previa valutazione multidisciplinare del rapporto beneficio-rischio, oppure nell'ambito di studi clinici approvati. Non è attualmente

definibile un dosaggio ottimale specifico per la meningite TB. 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 corticosteroidea 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 apprezabili 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 (S, Amk) | Insufficiente; per via intratecale efficacia non dimostrata |
| Delamanid/Pretomanid | Esperienza molto limitata nella meningite tubercolare; sono riportati dati in letteratura di insufficienti livelli di Dlm 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 suggerisce l'utilizzo dei corticosteroidi nella pericardite tubercolare solo nelle forme ad alto rischio di complicanze infiammatorie quali versamento moderato con un elevata quota di cellule/marcatori infiammatori nel liquido pericardico o nelle forme con segni precoci di pericardite costrittiva. NICE supporta invece un utilizzo standard di prednisolone (equivalente al prednisone) al dosaggio riportato nella tabella 5 (parere del Comitato di redazione).

## 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. Nella segnalazione spontanea (o volontaria) non vengono intraprese misure attive per cercare le reazioni avverse, mentre in quella attiva vengono adottate misure proattive per rilevare problemi di sicurezza, mediante il monitoraggio attivo all'inizio, durante e talvolta anche alla fine del trattamento. Nella farmacovigilanza attiva gli eventi sono rilevati mediante il monitoraggio dei dati clinici, l'inchiesta diretta e con i test di laboratorio a intervalli predefiniti.

Nel caso di 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 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 la gestione clinica di tutti gli effetti collaterali e degli eventi avversi indipendentemente dalla loro gravità. Questi devono essere ricercati attivamente 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.

### 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 con 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, occorre eseguire 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, Amk e cicloserina possono continuare a essere assunti, e si può introdurre Lfx.

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 epatototossicità 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 Amk 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 Amk o Mfx/Lfx).
- Se malattia tubercolare grave mantenere E + Amk + 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. In corso di TB i corticosteroidi per via EV possono essere utilizzati per trattare le reazioni sistemiche gravi.

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. Streptomicina | 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.<br>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 | **Cs, Lzd, H**, | Correggere eventuali carenze vitaminiche o nutrizionali. Aumentare il dosaggio di | La neuropatia associata a linezolid è comune dopo l'uso prolungato ed è |

| | | | |
|---|---|---|---|
| periferica | S, Amk, Fluorochinoloni, raramente Pto/Eto, E | vitamina B6 a 300 mg/die.Valutare eventuale sospensione del farmaco indiziato. I farmaci antinfiammatori non steroidei o il paracetamolo possono alleviare i sintomi. Vedi par. 5.13.1 neuropatia periferica in corso di isoniazide. | spesso permanente. Per questo motivo, la sospensione di questo 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.<br>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.<br>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.<br>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.<br>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. levo-moxifloxacina, 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. Per le abbreviazioni vedi par. 3.4.

### 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 comportmenti da adottare per ridurre il rischio degli stessi (vedi par. 5.13: istruzioni per il paziente).

## 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 confezione 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 racomandata 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. 17) tre volte alla settimana |
| Etambutolo | Dosaggio standard (tab. 17) 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 |
| Streptomicina | 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 antitutbercolari con eliminazione renale e va considerata la misurazione dei livelli sierici dei farmaci (raccomandata nei pz in dialisi peritoneale).

### 5.7.3 Gravidanza e allattamento

Lo schema terapeutico raccomandato per la TB farmacosensibile in gravidanza non differisce da quello standard (par. 5.3.1). La somministrazione dei farmaci antitubercolare in gravidanza e durante l'allattamento deve avvenire sempre dopo aver informato esaurientemente la paziente ed aver acquisito il consenso informato (vedi allegato 10).

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 e durante l'allattamento è controindicato l'utilizzo di iniettabili e di Eto/Pto (vedi tab. 10). Sebbene Lfx e Mfx siano stati utilizzati nella TB HR o MDR in gravidanza e durante l'allattamento, 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, sebbene al follow-up non sia emersa alcuna evidenza di effetti avversi tardivi.

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 $B_6$ alla dose di 1-2 mg/Kg/die. È 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 e allattamento

| **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 | SI. L'OMS ne raccomanda l'uso nelle TB MDR/RR nell'ambito dello schema BDLLfxC. |
| Imipenem/ Cilastatina Meropenem | Imipenem: NO. Usare solo se non alternative (dati insufficienti e contraddittori) nei casi MDR.<br>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 | SI. L'OMS ne raccomanda l'uso nelle TB MDR/RR nell'ambito dello schema BDLLfxC. |
| Pretomanid | NO (vedi Par. 5.13.2) |
| 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 sostanzialemte aumentato nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido con un'incidenza di almento 4 volte quella della popolazione generale. Nei trapiantati di

organo solido la riattivazione di una IT acquisita in passato è il meccanismo più frequentemente responsabile dell'insorgenza di una malattia tubercolare 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 malattia tubercolare 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 cavitarie sono meno comuni rispetto alla popolazione immunocompetente. 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.

<u>Terapia della TB nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo</u>
Trattasi di una gestione complicata, gravata dalle potenziali interazioni degli immunosoppressori con i farmaci antitubercolari e dall'aumentata possibilità di insorgenza di eventi avversi in corso di trattamento.
Le linee guida pubblicate differiscono sull'indicazione all'uso delle rifamicine, così come per la durata della terapia, a causa delle note interazioni con la maggioranza degli immunosoppressori (vedi tabella11). Gli schemi terapeutici contenenti Rifabutina (induttore meno potente del citocromo P450-3A4 vs Rifampicina) hanno mostrato tassi di efficacia analoghi a quelli a base di Rifampicina.
L'utilizzo della rifampicina o della rifabutina impone un monitoraggio stretto dei livelli plasmatici dei farmaci immunosoppressori tramite TDM. La cosomministrazione di rifabutina e macrolidi va monitorata con cautela per il documentato aumento del rischio di uveite e di neutropenia. In particolare, è consigliato un monitoraggio della conta dei neutrofili a 1 settimana dall'inizio della terapia ed un controllo periodico ogni 2-4 settimane.
L'epatotossicità associata ad Isoniazide è favorita dalla contemporanea assunzione di antifungini azolici. Così come il rischio di epatotossicità aumenta in caso di assunzione di pirazinamide e ciclosporina. I fluorochinoloni interagiscono con il micofenolato aumentando il rischio di prolungamento del QT.
Nei pazienti trapiantati è stata rilevata un'elevata incidenza di effetti collaterali, quali neuropatia periferica, gotta e, in particolare, tossicità epatica (più frequentemente con gli schemi a 4 farmaci, nei trapiantati di fegato o rene e con l'uso di Z nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato); l'ipertransaminasemia è spesso transitoria e quasi mai si accompagna ad iperbilirubinemia. È stato recentemente riportato un tasso di epatotossicità da terapia antitubercolare nei trapianti di organo del 20%, fino ad arrivare al 27,5% nei trapianti di fegato, per tale ragione è necessario monitorare con attenzione la funzionalità epatica in questi pazienti.
L'uso prolungato dei fluorochinoloni può provocare artralgie, mentre l'uso combinato con i corticosteroidi può potenziare gli effetti muscolo-tendinei di questi ultimi, ridurre le concentrazioni plasmatiche del micofenolato, e aumentare quelle della ciclofosfamide.
L'utilizzo dei farmaci di seconda linea nei pazienti trapiantati non è stato sottoposto a studi clinici randomizzati, ma è riportato in alcuni *case reports* l'utilizzo di linezolid, moxifloxacina, cicloserina e clofazimina senza complicanze.
Il follow-up del paziente trapiantato in trattamento per TB non si discosta da quello previsto per il paziente immunocompetente; per la sorveglianza post-trattamento vedi par. 5.11.
La TB non controllata del ricevente è considerata una controindicazione al trapianto; in coloro con insufficienza renale in lista per trapianto di rene e coloro con patologia epatica non a rischio di vita è consigliabile portare a termine la terapia antitubercolare prima di procedere al trapianto.

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

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)<br><br>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-TNFα (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. E'raccomandato lo screening dell'IT (vedi par. 5.12.3) prima dell'inizio della terapia con farmaci biotecnologici. Non sono presenti in letteratura nette evidenze in favore della ripetizione dello screening in pazienti con primo test IGRA negativo, ma alcuni studi ne suggeriscono l'utilità in caso di importanti fattori di rischio epidemiologici.

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 malattia tubercolare in soggetti in trattamento con farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF-α è necessaria l'immediata sospensione degli stessi e l'inizio del trattamento antitubercolare.

La decisione su quando riprendere la terapia con anti-TNFα deve essere presa caso per caso (nel caso, ad esempio, di pazienti con artrite reumatoide o spondilite anchilosante dopo una valutazione combinata con il reumatologo); 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-TNFα dopo aver completato il ciclo di terapia antitubercolare; tuttavia, nei casi di malattia reumatologica ad elevata attività e risposta al trattamento antitiubercolare, potrebbe essere decisa la ripresa con biologico (a basso rischio) non anti-TNFα 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 IT 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 favorenti 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. 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. Fino al 67,7% dei casi di tubercolosi nell'anziano risultano asintomatici.

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

- una maggiore frequenza (anche se non significativa) di forme subcliniche/asintomatiche (mantenere un elevato indice di sospetto diagnostico);
- presenza di co-morbidità come fattore confondente la diagnosi;
- maggiore frequenza di forme extrapolmonari/miliari;
- 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.

Anche la coesistenza di diagnosi di Covid-19 con la tubercolosi incrementa la mortalità in particolare negli anziani.

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 cavitate 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. Questi dati sono stati confermati da uno studio retrospettivo su 356 pazienti > 65 aa che ha visto un tasso di successo del 89,9% nei pazienti trattati con pirazinamide vs 64% dei pazienti in cui non è stata utilizzata, con effetti avversi maggiori nei pazienti in cui non è stata utilizzata Z.

### 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 TB MDR/XDR devono essere considerate quando la malattia può non rispondere più alle terapie aventi come scopo la guarigione (senza riferirsi esclusivamente al fine vita), 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.
L'OMS raccomanda di integrare la valutazione e gli interventi di cure palliative erogati da personale qualificato

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 (se polmonare) 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).

## 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. 4.2);
- 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 malattia tubercolare 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 molecolari 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.

È 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 raccomandato. Lo schema si applica anche nei PLWH e nelle forme di TB estesa, senza modificarne la durata.
Il trattamento dei pazienti con TB HR extrapolmonare deve essere definito da un team appropriato, al fine di valutare eventuali adattamenti individualizzati della durata della terapia.

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) potrà 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 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 i medici dell'UOC MIAR. In nessun caso è ammesso il trattamento empirico, senza la documentazione del test di resistenza.

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

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

| Resistenza a | Fase iniziale [a] | Fase di continuazione | Note |
|---|---|---|---|
| H | R, E, Z, e 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 cavitarie/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<br>H, R e Z per 2 mesi | H e R per 4 mesi<br>H e R per 4 mesi | CDC A<br>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 oLfx 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, Pa). 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 OMS 2020 raccomandavano, accanto ai regimi individualizzati longer di 18–20 mesi, regimi brevi completamente orali di 9 mesi per pazienti eleggibili con TB RR/MDR. Da allora numerose nuove evidenze provenienti da programmi nazionali e da studi pubblicati, si sono rese disponibili.

L'ultimo aggiornamento OMS sul trattamento per le forme di TB MDR risale all'aprile 2025.
I regimi bedaquilina-pretomanid-linezolid con o senza moxifloxacina (BPaL/BPaLM) della durata 6 mesi hanno mostrato negli 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 sufficienti sull'uso di questi regimi durante la gravidanza o nelle forme gravi di TB extrapolmonare (osteoarticolare, TB disseminata 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.
Dopo l'aggiornamento OMS del 2022, lo studio pragmatico randomizzato BEAT Tuberculosis ha fornito evidenze a supporto di un regime orale di 6 mesi per TB RR/MDR e pre-XDR basato su bedaquilina, delamanid e linezolid, con levofloxacina e/o clofazimina modulati in base al DST per fluorochinoloni. Il regime consente un avvio tempestivo del trattamento, con successiva semplificazione secondo il profilo di farmacoresistenza. I risultati, ottenuti in una popolazione ampia e inclusiva, supportano l'impiego programmatico di BDLLfxC come alternativa ai regimi di 9 mesi o individualizzati più lunghi nei pazienti non candidabili a schemi contenenti pretomanid.

Dopo la revisione dei dati, il Guideline Development Group dell'OMS ha ritenuto i regimi bedaquilina-linezolid-moxifloxacina-pirazinamide (BLMZ), bedaquilina-linezolid-levofloxacina-clofazimina-pirazinamide (BLLfxCZ) e bedaquilina-delamanid-linezolid-levofloxacina-pirazinamide (BDLLfxZ) preferibili ai regimi più lunghi attualmente in uso.

Sono raccomandati per pazienti con TB RR/MDR senza resistenza ai fluorochinoloni e si applicano a specifici gruppi di pazienti. Tutti e tre i regimi hanno mostrato elevata efficacia: alla settimana 104, gli esiti favorevoli sono stati osservati nell'89% dei pazienti trattati con BLMZ (IC 95%: 82–94%), nell'89% di quelli trattati con BLLfxCZ (IC 95%: 81–94%) e nell'85% di quelli trattati con BDLLfxZ (IC 95%: 78–91%).

#### 5.8.2.1 Terapia della TB RR/MDR

Nei pazienti con TB RR/MDR, la scelta del regime terapeutico deve essere individualizzata sulla base delle attuali linee guida OMS, considerando il profilo di farmacoresistenza, l'eventuale precedente esposizione ai farmaci antitubercolari, l'anamnesi clinica, la farmacoresistenza dei contatti stretti, l'età, le preferenze del paziente, lo stato di gravidanza e l'estensione/localizzazione della malattia. Quando il paziente è eleggibile, sono da preferire regimi più brevi, completamente orali, più sicuri e meglio tollerati, poiché associati a minore carico terapeutico e riduzione del rischio di perdita al follow-up. Tuttavia, nelle forme extrapolmonari gravi, in particolare con coinvolgimento del SNC, osteoarticolare o disseminazione multiorgano, la scelta del trattamento richiede valutazione specialistica e può rendere necessari regimi più lunghi, eventuale ricovero e l'impiego di farmaci con adeguata penetrazione nel SNC.
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).

Quando il paziente è eleggibile a più opzioni terapeutiche, i regimi di 6 mesi sono da preferire ai regimi di 9 mesi o ai regimi individualizzati di 18–20 mesi; analogamente, i regimi di 9 mesi sono da preferire ai regimi individualizzati di 18–20 mesi. [Indicatore 11; Indicatore 17 - allegato 1].

Trattamento della TB multifarmaco-resistente con regimi orali 6 mesi

- Regime BPaL/BPaLM

Schema riassuntivo regime BPaLM: 6 Bdq-Pa-Lzd/Mfx (bedaquilina, pretomanid, linezolid/moxifloxacina)

- Criteri di inclusione: persone con TB RR/MDR o con TB RR/MDR e resistenza ai fluorochinoloni (TB pre-XDR); persone con TB polmonare confermata e a tutte le forme di TB extrapolmonare, ad eccezione della TB con coinvolgimento del SNC, delle forme osteoarticolari o disseminate di TB con interessamento multiorgano; adulti e adolescenti di età pari o superiore a 14 anni; HIV+; pazienti con precedente esposizione inferiore a 1 mese a bedaquilina, linezolid, pretomanid o delamanid. In caso di esposizione superiore a 1 mese, tali pazienti possono comunque ricevere questi regimi qualora sia stata esclusa la resistenza ai farmaci specifici a cui vi è stata tale esposizione.
- 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/mmc (popolazione poco rappresentata negli studi). TB XDR-TB secondo le LLGG OMS 2021
- 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 moxifloxacina 400 mg al giorno.

È preferibile proseguire linezolid a dose piena per l'intera durata del regime. In caso di tossicità significativa associata a linezolid, in funzione della gravità degli specifici eventi avversi o eventi avversi gravi, inclusi neurite ottica, neuropatia periferica o mielosoppressione, la dose di linezolid può essere ridotta a 300 mg oppure il farmaco può essere interrotto; ove possibile, il trattamento può essere successivamente ripreso. La modifica della dose di linezolid dovrebbe essere evitata, se possibile, durante le prime 9 settimane di terapia. Se linezolid viene sospeso nelle ultime settimane e la durata residua è ≤8 settimane, il trattamento può essere completato con i farmaci rimanenti.

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 (39 settimane) se coltura positiva o reversione (ri-positivizzazione) colturale tra 4° e 6° mese di trattamento.
La modifica della dose di bedaquilina e pretomanid non è raccomandata. In caso di sospetta tossicità correlata ai farmaci, può essere considerata la sospensione temporanea dell'intero regime, per un massimo di 2 settimane consecutive o 4 settimane complessive non consecutive. Le dosi non assunte devono essere recuperate al termine del trattamento; interruzioni superiori richiedono rivalutazione clinica e possibile passaggio a un regime individualizzato più lungo.
In caso di sospensione superiore a 2 settimane consecutive o a 4 settimane complessive, oppure qualora bedaquilina o pretomanid debbano essere interrotti, il paziente dovrà passare a un regime di trattamento individualizzato *longer*.

In via eccezionale, i pazienti che abbiano iniziato un regime BPaL o BPaLM, possono passare a uno dei regimi BDLLfxC qualora non possano più utilizzare o accedere a pretomanid, ad esempio in caso di gravidanza insorta dopo l'avvio di BPaL o BPaLM, oppure in caso di interruzione della fornitura di pretomanid. In tali scenari, lo schema posologico della bedaquilina previsto dal regime BPaLM può essere trasferito al regime BDLLfxC, al fine di evitare durate di trattamento eccessivamente prolungate che potrebbero derivare dall'aggiunta dell'intera durata del nuovo regime. Ogni caso deve essere attentamente rivalutato e il giudizio clinico deve essere applicato su base individuale. Nelle PLHIV è necessario

considerare che ritonavir aumenta l'esposizione a bedaquilina, con potenziale incremento del rischio di reazioni avverse ad essa correlate. I soggetti trattati con bedaquilina e ritonavir devono essere attentamente monitorati per la comparsa di eventi avversi, incluso il prolungamento del QTc. Infine, i regimi antiretrovirali contenenti zidovudina devono essere evitati, ove possibile, poiché sia zidovudina sia linezolid possono causare mielosoppressione.
Per il programma dei controlli dei pazienti in trattamento con BPaLM vedi scheda di monitoraggio tabelle 18-19.

- Regime bedaquilina-delamanid-linezolid-levofloxacina-clofazimina (BDLLfxC)

Schema riassuntivo regime BDLLfxC: 6 Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Cfz

- Criteri di inclusione**:** pazienti affetti da TB RR/MDR o da TB pre-XDR; pazienti con TB RR/MDR con precedente esposizione inferiore a 1 mese a bedaquilina, linezolid, delamanid o clofazimina, o che non possono assumere BPaLM. In caso di esposizione superiore a 1 mese, il regime può comunque essere considerato qualora sia stata esclusa la resistenza ai farmaci specifici precedentemente assunti. Il regime è applicabile ai soggetti con TB in cui non sia possibile utilizzare il Pa, inclusi bambini di età inferiore a 14 anni, persone con infezione da HIV**,** donne in gravidanza e donne in allattamento e ai pazienti con la maggior parte delle forme di TB extrapolmonare (incluso linfonodale e pleurica), ad eccezione della TB con coinvolgimento del SNC e delle forme osteoarticolari o disseminate con interessamento multiorgano.
- Criteri di esclusione**:** il regime di 6 mesi non è appropriato nelle seguenti condizioni: pazienti con TB RR/MDR e resistenza documentata a bedaquilina, delamanid, linezolid o clofazimina; soggetti nei quali il più recente episodio di trattamento per TB RR/MDR abbia avuto esito fallimentare; pazienti con TB extrapolmonare grave.

- Dosaggio dei farmaci: Dosaggio dei farmaci (durata 26 settimane): delamanid 100 mg prime 8 settimane, poi 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; clofazimina 100 mg al giorno; levofloxacina 750-1000 mg al giorno, secondo il peso. Consigliata la somministrazione dei farmaci al pasto. Non è necessario modificare le dosi dei farmaci in gravidanza/allattamento.

La diagnosi iniziale di TB RR/MDR si basa generalmente sui risultati dei test diagnostici molecolari rapidi raccomandati dall'OMS. Nei soggetti con TB RR/MDR è fortemente raccomandata l'esecuzione del test di sensibilità ai fluorochinoloni, poiché il risultato orienta la decisione di mantenere o sospendere levofloxacina o clofazimina dal regime. Tuttavia, i risultati del test di sensibilità ai fluorochinoloni non sono sempre immediatamente disponibili al momento della diagnosi. Nei pazienti eleggibili a questo regime di 6 mesi, l'assenza del risultato del test non deve ritardare l'avvio del trattamento con il regime comprendente tutti e cinque i farmaci, ossia bedaquilina, delamanid, linezolid, levofloxacina e clofazimina.
Il regime può quindi essere modificato mediante sospensione di levofloxacina (Lfx) o clofazimina (Cfz), oppure senza sospendere nessuno dei due farmaci, in base alla disponibilità del test di sensibilità ai fluorochinoloni e al riscontro di resistenza o sensibilità.
Pertanto, i pazienti trattati con questo regime di 6 mesi possono essere trattati con uno di questi schemi (tutti regimi hanno la durata complessiva di 6 mesi):

- BDLLfxC (bedaquilina, delamanid, linezolid, levofloxacina e clofazimina)
- BDLLfx (bedaquilina, delamanid, linezolid e levofloxacina)
- BDLC (bedaquilina, delamanid, linezolid e clofazimina).

In alcune situazioni, ad esempio in assenza di risposta batteriologica o clinica entro il quarto mese, il trattamento può essere esteso fino a una durata complessiva di 9 mesi (36 settimane). Se le colture del quinto e sesto mese restano persistentemente positive, deve essere sospettato un fallimento terapeutico, in particolare in presenza di aderenza subottimale o di altri segni di scarsa risposta clinica o radiologica.
Idealmente, tutti i farmaci componenti ciascuna variante del regime dovrebbero essere utilizzati per l'intera durata del trattamento; tuttavia, in alcune circostanze linezolid può dover essere interrotto precocemente.

Trattamento della TB multifarmaco-resistente con regimi orali 9 mesi

- Regime orale 9 mesi

Schema riassuntivo: 4-6 Bdq(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-H$^h$-Eto o Lzd(2 m) / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E (bedaquilina, levofloxacina/ moxifloxacina, clofazimina, pirazinamide, etambutolo, isoniazide ad alto dosaggio, etionamide o linezolid)

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

- Criterio di inclusione: pazienti con TB RR/MDR nei quali sia stata esclusa la resistenza ai fluorochinoloni, gravidanza ed allattamento (Lzd al posto di Eto); PLWH.
- 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.

Il regime orale 9 mesi 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), Etionamide o 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.

Nel caso di comparsa durante il trattamento di anche solo uno dei criteri di esclusione il paziente dovrà passare al regime di trattamento individualizzato *Longer*.

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 sopensione 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).

Trattamento della TB multifarmaco-resistente con regimi orali 9 mesi "modificati"

Schema riassuntivo (in ordine di prioritizzazione OMS)

1. Bedaquilina-linezolid-moxifloxacina-pirazinamide (BLMZ): 9 Bdq-Lzd-Mfx-Z
2. Bedaquilina-linezolid-levofloxacina-clofazimina-pirazinamide (BLLfxCZ): 9 Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Z
3. Bedaquilina-delamanid-linezolid-levofloxacina-pirazinamide (BDLLfxZ): 9 Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Z

Nei contesti in cui il regime di 6 mesi per la TB-RR/MDR non è ancora disponibile, o la sua attuazione non è ancora fattibile, oppure per i pazienti che non ne hanno i requisiti, alcuni pazienti selezionati con TB-RR/MDR possono trarre beneficio da un regime completamente orale di 9 mesi.
Nei pazienti con TB RR/MDR nei quali sia stata esclusa la resistenza ai fluorochinoloni, l'OMS suggerisce l'impiego dei regimi completamente orali modificati di 9 mesi BLMZ, BLLfxCZ e BDLLfxZ rispetto ai regimi individualizzati più lunghi attualmente raccomandati (>18 mesi). Tra questi, il regime BLMZ è preferibile a BLLfxCZ, che a sua volta è preferibile a BDLLfxZ. L'OMS suggerisce invece di non utilizzare i regimi di 9 mesi DCLLfxZ o DCMZ nei pazienti con TB RR/MDR sensibile ai fluorochinoloni, in quanto non preferibili rispetto ai regimi individualizzati più lunghi (>18 mesi). Lo schema da preferire in gravidanza o allattamento è BLMZ.

- Criteri di inclusione: soggetti con TB RR/MDR nei quali sia stata esclusa la resistenza ai fluorochinoloni; soggetti con diagnosi di TB polmonare, inclusi bambini, adolescenti, persone con infezione da HIV, donne in gravidanza e donne in allattamento; soggetti con malattia tubercolare estesa e con tutte le forme di TB extrapolmonare, ad eccezione della TB con coinvolgimento del sistema nervoso centrale, della TB osteoarticolare o delle forme disseminate con interessamento multiorgano; soggetti con TB RR/MDR e precedente esposizione inferiore a 1 mese a uno qualsiasi

dei farmaci componenti il regime, fatta eccezione per pirazinamide e fluorochinoloni. Qualora l'esposizione sia stata superiore a 1 mese, tali pazienti possono comunque essere trattati con uno di questi regimi, purché sia stata esclusa la resistenza ai farmaci specifici cui sono stati precedentemente esposti.

Il regime completamente orale di 9 mesi con linezolid al posto dell'etionamide deve essere proposto ai pazienti che rispettano i criteri di eleggibilità sopra indicati e che, all'inizio del trattamento, hanno emoglobina sierica >8 g/dL, neutrofili >750/mm³ e piastrine >150.000/mm³, senza neuropatia periferica grave né segni o sospetto clinico di neurite ottica.

- Criteri di esclusione: resistenza ai fluorochinoloni; SNC; precedente assunzione per più di un mese ad uno dei farmaci del regime terapeutico. Nel trial endTB sono stati esclusi dalla somministrazione i pazienti con un incremento di ALT superiore a 3 volte la norma. E' possibile la somministrazione contemporanea di DAA.

- Dosi raccomandate dei farmaci: Bdq 400 mg/die per 2 settimane, quindi 200 mg tre volte a settimana per l'intera durata del trattamento di 9 mesi. In alternativa, bedaquilina 200 mg/die per 8 settimane, quindi 100 mg/die fino al completamento del trattamento. Linezolid 600 mg/die per 16 settimane, poi se necessita, 300 mg/die oppure 600 mg tre volte a settimana fino al termine del trattamento (in caso di eventi avversi gravi può essere interrotto, ma mai prima della 16 m settimana di trattamento). Delamanid 100 mg due volte al giorno per 8 settimane, quindi 200 mg una volta al giorno fino al termine del trattamento. Clofazimina 100 mg/die. In caso di tossicità severa da Z, il regime può essere proseguito anche dopo la sospensione del farmaco.

Nei regimi modificati di 9 mesi per la TB RR/MDR, i farmaci vanno generalmente assunti per tutta la durata prevista, senza prolungamenti routinari oltre i 9 mesi. Eventuali interruzioni per tossicità o alterazioni di laboratorio devono essere recuperate appena possibile, idealmente completando tutte le dosi entro 11 mesi. La risposta clinica e batteriologica va rivalutata al quarto mese; in assenza di miglioramento o in caso di coltura positiva persistente, occorre indagare un possibile fallimento terapeutico o l'insorgenza di resistenze. Dal sesto mese, se la risposta resta insufficiente, va considerato il passaggio a un regime più lungo e personalizzato in base al DST. In gravidanza e allattamento i dati sono limitati, ma tra i regimi modificati di 9 mesi il BLMZ appare preferibile perché composto da soli quattro farmaci già utilizzati in gravidanza.

#### 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 BPaLC (con Clofazimina) 6 mesi
- Alternativo nelle forme polmonari ed extrapolmonari non gravi: Regime BPaL 6 mesi, Regime 9 mesi bedaquilina-delamanid-linezolid-clofazimina (BDLC), Regime individualizzato Longer (vedi sopra)

È parere di questo Comitato di redazione che la scelta dei regimi brevi 6-9 mesi nei soggetti con TB pre-XDR vada attentamente ponderata considerando i fattori sopra citati, la garvità della forma, i criteri di esclusione e i limitati dati di letteratura disponibili.

### 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 adeguate sperimentazioni controllate, valgono in termini generali le indicazioni fornite per la TB RR/MDR, seguendo esclusivamente il regime di trattamento individualizzato longer durata almeno 18 mesi e il non utilizzo dei flurochinoloni e di Bedaquilina e/o Linezolid.

**Regime individualizzato *Longer***

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 Streptomicina), 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 farmaci del grupo 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)
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. È raccomandato, come nella TB RR/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).

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<br>Bedaquilina<br>Linezolid | Una revisione recente non ha riscontrato significativo incremento di rischio per BDQ somministrata per un periodo superiore ai 9 mesi.<br>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<br>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 | Date le difficoltà nell'interpretazione dell'ABG si deve considerare solo secondo criteri di probabilità di efficacia |
| | Delamanid | |
| | Pirazinamide | Se dimostrata efficacia (test di sensibilità affidabile) |
| | Imipenem-Cilastatina o Meropenem | Somministrare solo in associazione a Clavulanato |
| | Amikacina (o Streptomicina) | Se dimostrata efficacia (test di sensibilità). Raccomandato il monitoraggio attivo audiometrico. |
| | Etionamide/Protionamide<br>PAS | Da utilizzare solo se non si raggiunge il numero minimo di 5 farmaci con le precedenti opzioni. Eto/Pto e PAS hanno dimostato efficacia nei regimi non contenti Bdq, Lzd, Cfz o Dlm. |

Tab. 14. Riassunto degli schemi terapeutici raccomandati nella TB RR/MDR/pre-XDR/XDR

| Regime | TB RR/MDR sensibile ai fluorochinoloni | TB RR/MDR sensibilità ai fluorochinoloni non nota | TB pre-XDR | TB XDR | TB polmonare estesa | TB extrapolmonare | Età <14 anni | Gravidanza e allattamento |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Regimi di 6 mesi** | | | | | | | | |
| **BPaLM/BPaL** | BPaLM | BPaLM | BPaL | No | Sì | Sì[1] | No | No |
| **BDLLfxC/BDLLfx/BDLC** | BDLLfx | BDLLfxC | | No | Sì | Sì[1] | Sì | Sì |
| **Regimi di 9 mesi** | | | | | | | | |
| **BLMZ**<br>**BLLfxCZ**<br>**BDLLfxZ** | Sì | No | No | No | Sì | Sì[1] | Sì | Sì |
| **4–6 Bdq(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto oppure Lzd(2 m) / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E** | Sì | No | No | No | No | Sì[1] | Sì | Sì[3] |
| **Regimi più lunghi** | | | | | | | | |
| **Regimi individualizzati di 18 mesi** | No[2] | No[2] | No[2] | Sì | No[2] | No[2] | No[2] | No[2] |
| **Fattori aggiuntivi da considerare se sono possibili più regimi** | • Età e preferenze del paziente<br>• Estensione e localizzazione della malattia<br>• Intolleranza ai farmaci o eventi avversi<br>• Anamnesi terapeutica, precedente esposizione ai farmaci inclusi nel regime o probabilità di efficacia dei farmaci<br>• Accesso e costo dei farmaci che compongono il regime<br>• Carico terapeutico legato al numero di compresse | | | | | | | |

[1] Eccetto TB del SNC, TB osteoarticolare e TB disseminata con coinvolgimento multiorgano.
[2] Il ricorso a tale regime deve essere limitato ai casi in cui non siano disponibili opzioni terapeutiche di durata più breve
[3] Solo nella variante con linezolid: 4–6 Bdq(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Lzd(2 m) / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E.

### 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

La gestione della persona con tubercolosi richiede un approccio integrato, multiprofessionale e centrato sulla persona, finalizzato a favorire l'aderenza e il completamento del trattamento, prevenire la perdita al follow-up e garantire la continuità delle cure dalla diagnosi fino al termine del percorso assistenziale.
Nel presente PDTA tale approccio si realizza attraverso un modello di case management, inteso come processo coordinato di presa in carico che comprende la valutazione dei bisogni clinici, assistenziali, psicologici e sociali; la pianificazione condivisa degli interventi; il monitoraggio dell'aderenza e degli eventi avversi; la preparazione della dimissione e il raccordo con i servizi territoriali.
Il percorso è attuato da un team multidisciplinare e multiprofessionale, nel quale ciascun professionista interviene secondo le proprie competenze e responsabilità. Il medico e l'infermiere rappresentano le principali figure di riferimento per il coordinamento clinico-assistenziale e per l'integrazione con gli altri professionisti e servizi coinvolti.
Il paziente e, quando appropriato, il caregiver partecipano attivamente alla definizione e alla rivalutazione del percorso.
La relazione di cura si fonda sull'alleanza terapeutica, sul counselling, su una comunicazione accessibile e sulla verifica della comprensione delle informazioni, anche mediante la tecnica del teach-back.

Gestione integrata del paziente nella fase di degenza ospedaliera
Durante la degenza ospedaliera il paziente con tubercolosi è preso in carico da un'équipe multidisciplinare e multiprofessionale che garantisce l'applicazione del presente PDTA, la tracciabilità degli interventi, la continuità assistenziale e la pianificazione precoce della dimissione in collaborazione con l'UOS Micobatteriosi e Patologie Infettive Respiratorie Croniche (UOS Micobatteriosi; ex APC), il Medico di Medicina Generale e i servizi territoriali.
Il paziente riceve informazioni chiare e comprensibili sulla malattia, sul trattamento, sulle misure di isolamento respiratorio (riducendo il più possibile l'impatto psicosociale di un isolamento prolungato) e sul percorso assistenziale, favorendo una partecipazione attiva alla gestione della propria cura.
L'infermiere rappresenta il riferimento assistenziale continuativo durante il ricovero e, in collaborazione con l'équipe multidisciplinare, contribuisce alla valutazione dei bisogni clinici, assistenziali e sociali del paziente, promuove l'aderenza terapeutica, identifica precocemente eventuali criticità e attiva, quando necessario, la mediazione linguistico-culturale e gli altri servizi di supporto.

Strategie per promuovere l'aderenza terapeutica
L'aderenza al trattamento antitubercolare rappresenta un elemento determinante per il successo terapeutico, la prevenzione delle recidive e la riduzione del rischio di farmacoresistenza. Gli interventi di sostegno devono essere personalizzati sulla base dei bisogni clinici, psicologici, sociali e organizzativi del paziente.
Il team definisce con il paziente le strategie più appropriate attraverso un approccio non giudicante e orientato all'alleanza terapeutica. Nessun singolo intervento è sufficiente da solo a garantire il completamento della terapia; pertanto, le diverse strategie devono essere integrate e rivalutate periodicamente.
Terapia direttamente osservata (Directly Observed Treatment - DOT)
La DOT consiste nell'osservazione da parte di un operatore sanitario dell'effettiva assunzione della terapia antitubercolare. Rappresenta uno strumento di supporto all'aderenza e non deve essere considerata un intervento coercitivo, ma una modalità assistenziale condivisa con il paziente.
L'indicazione alla DOT viene definita dal team sulla base della valutazione individuale del rischio di mancata aderenza e può essere presa in considerazione nei pazienti con tubercolosi farmacoresistente, precedente fallimento terapeutico, interruzione del trattamento, perdita al follow-up o presenza di condizioni cliniche, sociali o organizzative che possano compromettere l'assunzione regolare della terapia.
Durante la DOT l'operatore verifica l'effettiva assunzione dei farmaci, registra la somministrazione e monitora eventuali difficoltà o eventi avversi. La modalità di somministrazione viene periodicamente rivalutata in relazione all'andamento clinico, all'aderenza osservata e alle preferenze del paziente.
Video Observed Treatment (VOT)
La VOT consiste nell'osservazione dell'assunzione della terapia mediante supporto video. Può rappresentare, in contesti organizzativi che ne prevedano l'utilizzo, un'alternativa alla DOT tradizionale in pazienti selezionati e adeguatamente formati. L'eventuale impiego della VOT richiede procedure definite per la gestione delle registrazioni, la tutela della riservatezza e la verifica dell'effettiva assunzione della terapia.
Counselling ed educazione terapeutica
Il counselling accompagna il paziente durante tutto il percorso di cura e consente di individuare conoscenze, convinzioni, difficoltà e barriere che possono influenzare l'aderenza.
L'educazione terapeutica fornisce informazioni sulla malattia, sulla durata e modalità della terapia, sugli effetti indesiderati e sui comportamenti utili a favorire il completamento del trattamento. L'intervento educativo deve essere

personalizzato, condotto con modalità empatiche e non giudicanti e finalizzato a favorire il coinvolgimento attivo del paziente.

Tecnica del teach-back

Il teach-back è una tecnica di comunicazione utilizzata per verificare l'effettiva comprensione delle informazioni fornite al paziente. Consiste nell'invitare il paziente a riformulare con parole proprie quanto ha compreso, consentendo al professionista sanitario di identificare eventuali incomprensioni, chiarire i contenuti non adeguatamente acquisiti e adattare la comunicazione alle esigenze della persona assistita. Nel percorso assistenziale del paziente con tubercolosi, il teach-back può essere utilizzato per verificare la comprensione della diagnosi, dello schema terapeutico, della durata del trattamento, delle modalità di assunzione della terapia, delle misure di prevenzione della trasmissione dell'infezione, dei possibili eventi avversi, delle indicazioni per il monitoraggio clinico e delle modalità di accesso al follow-up.

Mediazione linguistico-culturale

Le barriere linguistiche e culturali possono ostacolare la comprensione della diagnosi, del trattamento e delle indicazioni assistenziali, con possibili ripercussioni sull'aderenza terapeutica e sulla continuità delle cure. Quando necessario, il team attiva il servizio di mediazione linguistico-culturale per facilitare una comunicazione efficace tra paziente e professionisti sanitari. Il mediatore favorisce la comprensione reciproca nel rispetto della riservatezza e delle differenze culturali, senza sostituirsi al professionista sanitario nella valutazione clinico-assistenziale o nelle decisioni terapeutiche. Anche in presenza del mediatore, il professionista verifica la comprensione delle informazioni fornite, utilizzando quando appropriato la tecnica del teach-back.

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

Dopo la dimissione, il percorso assistenziale prosegue presso l'UOS Micobatteriosi della UOC MIAR. Il follow-up è garantito da un'équipe multidisciplinare composta da medico e infermiere, con il coinvolgimento, quando necessario, del Servizio Sociale, del SISP territorialmente competente e degli altri professionisti coinvolti nel percorso di cura. Medico e infermiere assicurano il monitoraggio clinico-assistenziale, il sostegno all'aderenza terapeutica e la programmazione degli accertamenti fino al completamento del trattamento.

Al primo accesso l'infermiere accoglie il paziente, fornisce informazioni sulla malattia, sul trattamento, sulle modalità di accesso all'ambulatorio e sui recapiti di riferimento. Verifica, inoltre, la comprensione delle informazioni ricevute, fornisce indicazioni sulle possibili interazioni farmacologiche in relazione allo schema terapeutico prescritto e concorda, per quanto possibile, modalità di accesso e appuntamenti compatibili con le esigenze del paziente.

A ogni successivo accesso l'infermiere verifica l'aderenza alla terapia, rileva l'eventuale comparsa di sintomi o di eventi avversi, esegue le prestazioni prescritte e segnala tempestivamente al medico eventuali anomalie cliniche o assistenziali.

Nell'UOS Micobatteriosi l'infermiere:

- programma gli accessi in modo da ridurre attese e contatti non necessari;
- valuta la presenza di sintomi respiratori e applica le precauzioni previste;
- verifica l'aderenza e la tollerabilità della terapia
- rileva i parametri indicati ed esegue prelievi, ECG e altre prestazioni prescritte;
- promuove l'igiene delle mani e l'igiene respiratoria;
- utilizza la stanza a pressione negativa quando indicato dalla contagiosità del paziente o dalla procedura da effettuare

Mancati accessi e perdita al follow-up

In caso di mancato accesso, l'infermiere contatta il paziente entro il primo giorno lavorativo utile utilizzando i recapiti disponibili, registra i tentativi effettuati e concorda un nuovo appuntamento. Se il paziente non è rintracciabile, ha interrotto la terapia o sussiste un rischio di sanità pubblica, informa il medico responsabile; il team attiva la Direzione Sanitaria che comunica al SISP territorialmente competente. Nei pazienti vulnerabili vengono tempestivamente coinvolti il servizio sociale e gli altri servizi disponibili.

Le azioni di recupero devono essere attuate nel rispetto della riservatezza e con modalità non stigmatizzanti.

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

Nell'INMI i pazienti con malattia tubercolare 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, alcoolismo, ecc.), d) eventuali contatti con casi di TB RR/MDR e test di farmacosensibilità 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 farmacosensibilità eseguiti sugli eventuali precedenti isolamenti; h) presenza di eventuale malassorbimento intestinale.

Ogni soggetto con storia di migrazione 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 socioeconomiche (corretta alimentazione, igiene, stress, accesso ai servizi).

Nella cura della TB è essenziale un'efficace comunicazione tra èquipe multisciplinare 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.

Competenze dell'infermiere

- identifica il paziente secondo le procedure aziendali vigenti e applica il braccialetto identificativo;
- accoglie il paziente e fornisce informazioni scritte (multilingue) e verbali sulla degenza, sulle precauzioni e comportamenti da adottare per prevenire la trasmissione per via aerea, verificandone la comprensione;
- effettua e documenta la valutazione infermieristica iniziale, comprendente la rilevazione dei parametri vitali, la valutazione del dolore e dello stato respiratorio, nonché la valutazione del rischio di caduta, di lesioni da pressione, di malnutrizione e delle condizioni di fragilità;
- rileva peso e altezza e calcola il BMI; in presenza di malnutrizione o rischio nutrizionale, attiva la valutazione dietetico-nutrizionale e applica le indicazioni definite, tenendo conto anche delle esigenze cliniche, culturali e religiose della persona;
- identifica precocemente eventuali condizioni di fragilità o rischio di dimissione difficile e attiva, quando indicato, il servizio sociale e gli altri percorsi aziendali previsti;
- esegue gli accertamenti prescritti, compresi prelievi ematici, ECG, eventuale emogasanalisi arteriosa e altri esami diagnostici, monitora la funzione respiratoria e attua l'ossigenoterapia secondo prescrizione;
- istruisce e assiste il paziente nella raccolta dell'espettorato spontaneo destinato agli esami microbiologici per la ricerca di *M. tuberculosis*, verificando la corretta identificazione, l'adeguatezza e l'invio del campione secondo le procedure aziendali;
- qualora il paziente non sia in grado di produrre spontaneamente un campione adeguato, collabora all'esecuzione dell'espettorato indotto, su indicazione medica e secondo le specifiche procedure aziendali, adottando le misure ambientali e i dispositivi di protezione previsti per le procedure che generano aerosol;
- rileva e documenta eventuali lesioni cutanee o linfonodali, attua gli interventi assistenziali previsti e informa tempestivamente il medico in presenza di criticità.

Competenze dell'operatore sociosanitario. Nell'ambito delle attività attribuite e secondo le indicazioni dell'infermiere, l'OSS collabora all'accoglienza della persona e alla rilevazione dei bisogni assistenziali, assicura gli interventi di igiene, comfort, mobilizzazione e supporto nell'alimentazione e nell'idratazione, osserva e riferisce tempestivamente eventuali variazioni delle condizioni della persona. Collabora inoltre al rispetto delle precauzioni da adottare per prevenire la trasmissione per via aerea, al corretto utilizzo dei dispositivi previsti e alla gestione assistenziale della stanza di isolamento, secondo le procedure aziendali.

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

- sulla malattia e sulla sua modalità di trasmissione;
- sulle condizioni cliniche, sulla prognosi e sulla terapia prescritta (nome, dosaggio, modalità di assunzione e possibili effetti collaterali dei farmaci);
- sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta (astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine scure), o di altre possibili reazioni avverse correlate alla terapia antitubercolare in atto;
- sulla durata della terapia e sulla necessità di completare il trattamento per ottenere la guarigione;
- sui rischi della non corretta o incompleta assunzione dei farmaci e sulla possibilità in caso di mancata guarigione di contagiare altre persone;
- sul pericolo di insorgenza della farmacoresistenza per una non corretta o incompleta assunzione dei farmaci;
- sulla finalità dell'isolamento respiratorio e le sue modalità di attuazione (Par. 2);
- le donne fertili devono essere informate che la gravidanza durante il trattamento antitubercolare va sconsigliata per la impossibilità di escludere effetti teratogeni sul nascituro;
- le donne che assumono contraccettivi orali vanno informate sulle interazioni tra questi farmaci e la terapia antitubercolare (ad esempio va detto che la rifampicina aumenta il metabolismo di estrogeni e progestinici e ne riduce l'effetto contraccettivo) ed eventualmente vanno indirizzate per consulto al ginecologo curante. Se presentano vomito dopo l'assunzione della terapia antitubercolare è consigliabile assumere i contraccettivi a distanza di ore dall'assunzione dei farmaci antitubercolari; nella TB MDR è raccomandato l'uso di doppi metodi di contraccezione;
- sulla necessità di coprire la bocca ed il naso con un fazzoletto quando tossisce o starnutisce;
- su come produrre un espettorato valido (Allegato 4);
- se fumatore, sulla necessità di smettere di fumare (il fumo di tabacco è un fattore di rischio per IT e, soprattutto, malattia tubercolare; 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 cavitarie 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. 15): emocromo completo con piastrine, azotemia, creatininemia, glicemia (eventuale emoglobina glicosilata), elettroliti, transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia, albumina, PCR. ECG (con misurazione del QTc quando necessario). 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 malattia tubercolare 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 ndd.
- profilo glucidico, se paziente diabetico: è importante il controllo di possibili patologie concomitati quali il diabete mellito il cui scompenso durante la malattia tubercolare 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 coroide 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 farmacosensibilità (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 malattia tubercolare 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 malattia tubercolare, 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. 15): 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 pazienti con TB RR/MDR effettuare ECG con QTc prima dell'inizio del trattamento e monitorarne andamento per la durata della terapia (Tab. 15).

Nei casi bacilliferi l'esame dell'espettorato per BAAR viene effettuato dopo 2 settimane dall'inizio della terapia.
Se il paziente non è idoneo alla dimissione precoce secondo il Par. 5.1.2.2.

- 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 15 - 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] Aquisire risposta ABG MGIT e, se ceppo sensibile e ancora BAAR+, eseguire test molecolare di resistenza per rifampicina e altri framaci di prima linea; se ceppo resistente reimpostare lo schema terapeutico e valutare esecuzione ABG per i farmaci seconda linea. Per ripezione 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 farmacosensibilità 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 farmacosensibilità 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 farmacosensibile 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 farmacosensibilità 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 farmacosensibile nei casi di mancata risposta clinico-batteriologica 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 malattia tubercolare in trattamento antitubercolare. Nelle forme di TB polmonare RR/MDR/XDR oltre gli esami colturali mensili, fare riferimento ai controlli previsti per i farmaci di seconda linea (Par. 5.13.2).

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

- controllo del peso corporeo: un aumento ponderale durante il trattamento antitubercolare è indice di miglioramento clinico; tra le persone con basso peso corporeo - definito come una riduzione superiore al 10% del 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 con esame clinico (valutare la comparsa di astenia, nausea, vomito, ittero come indicatori di tossicità epatica, ecc.) e mediante esame audiometrico, test di acuità visiva, esame obiettivo neurologico periferico ed elettrocardiografico con monitoraggio del QTc; importante inoltre riconoscere la eventuale comparsa di disturbi psichici e considerare il supporto più indicato (valutazione psichiatrica/supporto psicologico), soprattutto nei pazienti con TB RR/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);
- considerare, se indicato, un supporto psicologico e/o valutazione psichiatrica;
- ottenere dal laboratorio i risultati del test di farmacosensibilità 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. 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 le PLWH 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. Ripetere la coltura ogni due mesi (se precedente positiva) sino a conversione documentata (coltura negativa) di due esami colturali, uno dei quali a fine trattamento (nei casi farmacosensibili).
- Nelle forme di TB polmonare RR/MDR/XDR l'esame colturale dell'espettorato deve essere ripetuto ogni mese fino a documentazione di due esami colturali negativi a distanza almeno una settimana uno dall'altro.
- Gli 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, 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.

## 5.11 Sorveglianza post-trattamento e recidive

Recenti evidenze indicano che la maggior parte delle recidive tende a manifestarsi precocemente, in particolare entro i primi 6 mesi dal completamento della terapia.
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 cavitarie 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 nelle PLWH), il fumo di sigaretta e il consumo di tabacco (compreso il tabacco senza fumo), il consumo eccessivo di alcool.
Il paziente deve essere informato della necessaria rivalutazione clinica nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una malattia tubercolare (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.G).
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 malattia tubercolare 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 PLWH 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 la localizzazione è polmonare:

Rx torace/Tc torace secondo estensione di malattia è da eseguire obbligatoriamente al primo controllo, successivamente va eseguita solo in presenza di variazioni cliniche rispetto alla valutazione precedente (vedi par.5.11.1 PTLD). Esami microbiologici secondo giudizio clinico.

Se localizzazione extrapolmonare:

Esami microbiologici: Imaging: sono da utilizzate le specifiche tecniche di imaging indicate nella Tabella 1 sulla base del giudizio clinico.

Se il paziente è stato 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 brevi 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 malattia tubercolare.
È inoltre fondamentale continuare ad attuare interventi mirati per l'eliminazione dei fattori di rischio modificabili, in particolare il fumo di tabacco (incluso il tabacco senza fumo) e l'assunzione di alcol.
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 Malattia polmonare post-tubercolare

La *post-tuberculosis lung disease* (PTLD) è definita come la presenza di alterazioni respiratorie croniche attribuibili almeno in parte a una precedente TB polmonare o pleurica, dopo esclusione di una malattia tubercolare in atto e di altre cause plausibili. La nuova definizione proposta nel 2025 per gli studi di ricerca richiede anomalie in almeno due dei seguenti domini: sintomi respiratori, funzionalità polmonare e imaging toracico. Tale criterio può essere adottato per uniformare la classificazione dei casi, precisando che si tratta di una definizione di ricerca e non di un requisito clinico universalmente validato.
Per alterazione della funzionalità polmonare si intende la presenza di almeno un parametro funzionale al di sotto del limite inferiore di normalità, definito come z-score ≤ −1,645 (5° percentile), rispetto a valori di riferimento appropriati

per età, sesso e statura. I parametri considerati comprendono $FEV_1$, FVC, rapporto $FEV_1$/FVC, capacità polmonare totale (TLC) e capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO), corretta per l'emoglobina. Le prove funzionali devono essere eseguite e interpretate secondo gli standard tecnici vigenti.
Per sintomi respiratori cronici si intende: Presenza di almeno uno dei seguenti sintomi per ≥8 settimane negli adulti: tosse, con o senza produzione di espettorato, o emottisi; dispnea o difficoltà respiratoria; respiro sibilante; limitazione delle attività attribuibile a una compromissione respiratoria. I sintomi devono essere insorti o peggiorati durante o dopo il periodo di malattia tubercolare attiva.
Per criteri radiologici si intende la presenza, dopo il completamento del trattamento antitubercolare, di alterazioni radiologiche compatibili con esiti di precedente TB polmonare o pleurica, plausibilmente attribuibili almeno in parte alla malattia pregressa e non meglio spiegate da altre cause, incluse, a titolo esemplificativo: fibrosi; cavitazioni o distruzione del parenchima polmonare; ispessimento pleurico; bronchiectasie; perdita di volume polmonare.
In assenza di linee guida internazionali specificamente dedicate alla gestione della PTLD, il presente PDTA si basa principalmente sugli "Standard clinico-assistenziali per la valutazione, la gestione e la riabilitazione della malattia polmonare post-tubercolare (PTLD)", elaborati nell'ambito della consensus Delphi del 2021, sulle evidenze disponibili in letteratura e sull'esperienza del nostro Centro nella valutazione e nel follow-up ambulatoriale di pazienti trattati per tubercolosi polmonare, con differenti caratteristiche cliniche, livelli di gravità e comorbidità.
Al fine di poter eseguire una diagnostica precoce di PTLD si raccomanda:

- Una valutazione della funzione respiratoria (spirometria globale; DLCO, broncoreversibilità; test del cammino in sei minuti) al termine della terapia farmacologica e, in caso di anomalie, alla visita di follow-up a 6 mesi, eventualmente seguita da una valutazione annuale.
- Una valutazione clinica in corso di terapia e al termine del trattamento, indirizzata alla ricerca dei sintomi evocativi di PTLD, quali tosse persistente, dolore toracico, dispnea a riposo o da sforzo; è consigliabile avvalersi della somministrazione di questionari su sintomi e sulla qualità della vita, come ad esempio *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), *Modified Medical Research Council Dyspnea Score* (mMRC-DS), scala *M-Borg* modificata per la dispnea e la *Visual Analogue Scale* (VAS). In caso di anomalie la valutazione andrà ripetuta alla visita di follow-up a 6 mesi, eventualmente seguita da una valutazione annuale.
- Una valutazione radiologica che prevede universalmente la radiografia del torace al termine del trattamento, a 6 mesi e a 12 mesi dalla fine della cura; è auspicabile ricorrere ad imaging di secondo livello, come l'HRTC, a conclusione della terapia e a 6 mesi dalla fine della cura, soprattutto per valutare alterazioni strutturali come bronchiectasie e fibrosi, in caso di comparsa di nuove lesioni polmonari, in caso di coinvolgimento esteso e a giudizio dello specialista in seguito alla valutazione clinica.

Il management clinico della PTLD prevede, anche a distanza di molti anni dalla guarigione (fino a 10 anni nella nostra esperienza), la gestione di eventuali comorbidità respiratorie e riacutizzazioni bronchitiche, la valutazione di eventuale recidiva di TB, la possibile comparsa di complicanze infettive quali l'Aspergillosi polmonare cronica e la malattia polmonare da micobatteri non tubercolari.
Dal punto di vista terapeutico la riabilitazione respiratoria si è dimostrata, rispetto alle cure farmacologiche standard, efficace nel migliorare i parametri funzionali e la qualità della vita, in particolare la capacità di esercizio, con un favorevole rapporto costo-efficacia.
Sono parte integrante, infine, della gestione del paziente affetto da PTLD: incentivazione di vaccinazione antinfluenzale annuale, la vaccinazione antipneumococcica, la vaccinazione anti-SARS-CoV-2, la vaccinazione anti-herpes zoster nei soggetti immunocompromessi. Va sempre eseguito counselling su interruzione del fumo di sigaretta.

## 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 malattia tubercolare; le persone con deficit immunitario (e.g. infezione da HIV, persone in terapia cronica con farmaci immunosoppressori, pazienti candidati a o in terapia biologica/biotecnologica o immunosoppressiva, persone trapiantate o candidate a trapianto); persone con patologie/condizioni favorenti la TB (silicosi, trattamento dialitico, diabete mellito scompensato, precedente gastrectomia o by-pass digiuno-ileale); persone con esiti fibrotici di TB (non trattata) all'Rx torace; persone nate in, o con viaggi e soggiorni frequenti in, paesi ad elevata endemia (Allegato 2), soprattutto nei primi 5 anni di soggiorno in Italia.

Lo screening deve essere inoltre considerato nei seguenti soggetti:

- popolazioni vulnerabili per condizioni di carsa assistenza, basso reddito, uso di alcool o sostanze; persone che vivono o lavorano in contesti collettivi ad alto rischio (rifugi, istituti di correzione e pena, case di cura/RSA); operatori sanitari ed equiparabili (studenti, tirocinanti).
- la presenza di tumori solidi (p.e., testa/collo, polmone, esofago, pancreas, mammella, colon) può considerarsi una patologia predisponente alla progressione a malattia tubercolare; di conseguenza, anche in questi soggetti va considerato lo screening.

Test tubercolinico con il metodo Mantoux

Da utilizzare per lo screening dei soggetti non vaccinati con BCG. 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 con il metodo Mantoux deve considerarsi positiva (soggetto cutipositivo) nei soggetti con anamnesi negativa per TB, se il diametro dell'infiltrato cutaneo (area di induramento, non dell'eritema) è uguale o superiore a:

1. 5 mm nei: persone HIV+, candidati/sottoposti a trapianto d'organo o immunodepressi per altra causa o persone 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, persone con esiti fibrotici all'Rx torace compatibili con pregressa TB.
2. 10 mm nei: 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. prigioni, case d'accoglienza per senzatetto), persone con patologie o condizioni favorenti la TB (diabete mellito scompensato, silicosi, gastrectomia o by-pass digiuno-ileale, malnutrizione-calo ponderale 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), persone esposte 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.

Effetto booster

L'effetto "booster" è un aumento del diametro dell'infiltrato, rilevabile alla ripetizione del test tubercolinico a distanza di una settimana o di un anno dal primo test (è più frequente nei soggetti anziani o vaccinati; può derivare da IT non recente o da 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 inizialmente cutinegativi, se presentano nei 2 anni successivi un aumento dell'infiltrato cutaneo $\geq$ 10 mm alla ripetizione del test, 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 stata il presupposto per lo sviluppo dei test per la 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 o

CLIA su sangue intero), il T-SPOT.*TB*® (metodo ELISPOT su cellule mononucleate del sangue) e il TB-FERON (metodo ELISA). Presso l'INMI è disponibile il test QuantiFERON®-TB Gold Plus, che si affianca al TST nella diagnosi di IT. Nella diagnosi di infezione tubercolare, gli IGRA vanno utilizzati come prima scelta solo nei seguenti casi: persone vaccinate con BCG o provenienti da paesi in cui la vaccinazione è routinaria; persone immunodepresse, inclusa infezione da HIV con CD4+ <200/mm³ o in terapia immunosoppressiva cronica, soprattutto corticosteroidea; bambini >5 anni, non oggetto di questo documento.
I test IGRA possono essere usati, a giudizio del clinico, per confermare un TST positivo; in tali casi, un IGRA negativo può indicare assenza di infezione tubercolare. Negli immunodepressi, un risultato negativo di IGRA e TST va interpretato con cautela per la possibilità che l'esito del test sia un "falso 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 IT 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 dell'eventuale ripetizione dello stesso. Nell'attuale refertazione dell'INMI è presente l'inserimento di una nota che segnala ai clinici tale situazione.
Negli adulti l'uso del TST o dei test IGRA non è raccomandato per la diagnosi o per escludere una malattia tubercolare.

Nuovi test cutanei (EC-skin tests)
Nel 2022 l'OMS ha approvato una nuova classe di test cutanei per l'infezione tubercolare, basati su antigeni specifici di *M. tuberculosis*, analoghi a quelli degli IGRA (CFP e 10–ESAT-6) ma somministrati per via intradermica con il metodo di Mantoux e letti dopo 48-72 ore. Gli EC-skin tests comprendono Diaskin test, Cy-TB e C-TST. L'approvazione si basa su sensibilità e specificità simili agli IGRA, a costi inferiori. Permangono tuttavia la necessità di due accessi e la dipendenza della lettura dall'operatore. Attualmente solo Cy-TB (Siiltibcy®) è stato inserito in classe C (non negoziato) da AIFA, che non ha ancora concluso la trattativa sul prezzo. Ogni dose da 0,1 mL contiene 0,05 µg di ESAT-6 e 0,05 µg di CFP-10. Il test Cy-TB si somministra per via intradermica con il metodo di Mantoux e si legge a 48-72 ore, misurando esclusivamente l'infiltrato in millimetri (positivo se ≥5 mm).

### 5.12.2 Contatti di caso

La trasmissione di *M. tuberculosis* richiede di norma un contatto prolungato, in spazi chiusi, della durata di molte ore e non di pochi minuti. Si definiscono contatti familiari le persone che condividono la stessa abitazione; contatti assimilabili a quelli familiari, invece, le persone 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).
Tutti i contatti di caso di vaccinati con BCG oppure malattia tubercolare, o individui ad elevato rischio di IT, devono essere sottoposti a screening con test tubercolinico con il metodo Mantoux (TST) se non sono vaccinati con BCG o con il test IGRA o con gli EC-skin tests se vaccinati con BCG.
Tutti i contatti risultati di un caso di TB, se negativi al primo controllo, devono ripetere il TST, oppure i nuovi test cutanei o test IGRA (se vaccinati con BCG), dopo almeno 8-10 settimane dall'esposizione al caso di malattia tubercolare attiva.
Il trattamento dell'IT, esclusa la malattia tubercolare ed un precedente trattamento antitubercolare completato, è raccomandato nelle persone positive al TST, all'IGRA o agli EC-skin tests.

### 5.12.3 Candidati a farmaci biotecnologici

Le persone in trattamento con farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF-α (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, ecc.) hanno un rischio relativo di malattia tubercolare aumentato di 1,6-25,1 volte vs persone non trattate (maggiore per Infliximab e Adalimumab rispetto ai pazienti trattati con Etanercept). Il rischio di malattia tubercolare è associato anche all'uso di inibitori di JAK, come Tofacitinib - con rischio dose-dipendente - e Baricitinib, e, in misura minore, agli inibitori di IL-6, quali Tocilizumab e Sarilumab. Nei pazienti trattati con inibitori del TNF-α, la riattivazione della TB si manifesta più frequentemente entro i primi sei mesi di terapia ed è più spesso extrapolmonare; con gli inibitori di JAK, invece, la mediana di insorgenza è di 15,6 mesi.
Tutte le persone che devono assumere farmaci ad azione anti-TNFα, inibitori di JAK e inibitori di IL-6 devono essere sottoposte ad una valutazione del rischio di riattivazione della TB e del rischio derivato dal farmaco biotecnologico da utilizzare. È raccomandato lo screening dell'IT 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.
Nelle persone con indicazione al trattamento dell'IT (dopo aver escluso la malattia tubercolare) 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'IT.
Nelle persone con indicazione al trattamento dell'IT in cui si programmi la terapia con farmaci ad azione anti-TNFα, se le condizioni cliniche lo consentono (p.e. nei pazienti 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'IT. 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'IT.
Tutti i pazienti che assumono farmaci anti-TNFα, in particolare quelli non trattati per IT, devono essere strettamente sorvegliati durante il trattamento per valutare la possibile comparsa di sintomi/segni compatibili con una malattia tubercolare; lo screening per malattia tubercolare 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 malattia tubercolare (Par. 4.1.G).

**5.12.4 Candidati a trapianto e donatori di organo solido**

I candidati a trapianto di organo solido devono eseguire lo screening dell'IT nell'ambito della valutazione per l'inserimento in lista d'attesa. Nei 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 queste persone un'elevata quota di risultati indeterminati.
Nei 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 casi di malattia tubercolare; recente acquisizione di IT; 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 IT ed eventualmente, se positivi, iniziare la terapia.
Nei candidati o sottoposti a trapianto di organo solido, il trattamento dell'IT è raccomandato dopo esclusione della malattia tubercolare, in presenza di una delle seguenti condizioni: positività al TST o all'IGRA o agli EC-skin tests; contatto stretto con pazienti con TB polmonare escreato-positiva, anche in caso di TST/IGRA/EC-skin test negativi; trattamento antitubercolare non completato nei 2 anni precedenti; esiti fibrotici suggestivi di TB all'Rx torace in persone non trattate.
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'IT.

**5.12.5 Persone che vivono con HIV**

L'infezione da HIV aumenta drammaticamente la probabilità della progressione in breve tempo dell'infezione a malattia tubercolare (anche nel primo anno di infezione da HIV).
In tutte le PLWH va eseguito lo screening dell'IT (di norma al primo accesso nell'INMI) mediante TST [Indicatore 20 – allegato 1]. È consigliato, se la conta dei CD4+ è inferiore a 200/mm$^3$, l'uso del test IGRA o EC-skin-tests 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 PLWH risultati negativi al TST o al test IGRA in cui si evidenzi una immunoricostituzione dopo terapia antiretrovirale (p.e. risalita dei linfociti CD4+ sopra 200/mm$^3$ o aumento dei CD4+ di almeno 200/mm$^3$ dopo ART) è raccomandata la ripetizione del test tubercolinico o del test IGRA.
Il trattamento dell'IT, dopo aver escluso la presenza di una malattia tubercolare ed un precedente trattamento antitubercolare completato, è raccomandato nei PLWH 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'IT;
- 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 PLWH anergici con elevato rischio di IT (p.e. persone senza fissa dimora, reclusi in istituti di correzione e pena) la decisione di iniziare il trattamento dell'IT, non essendo stata dimostrata in queste persone un'efficacia protettiva della terapia preventiva, andrà valutata caso per caso. Nei PLWH candidati al trattamento dell'IT con sintomatologia respiratoria o con conta dei CD4 < 200 $mm^3$ è raccomandata, oltre gli esami ed un'accurata valutazione clinica per escludere la presenza di una malattia tubercolare, la ricerca di BAAR nell'espettorato.
Metanalisi di studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato nelle persone con o senza infezione da HIV l'efficacia del trattamento dell'IT con H nel ridurre significativamente il rischio di sviluppare una malattia tubercolare (riduzione maggiore rispetto alle persone HIV-).
Nei PLWH cutipositivi il trattamento dell'IT è raccomandato, in assenza di controindicazioni, dopo aver escluso la presenza di una malattia tubercolare, a meno che non sia documentato un precedente trattamento, nei casi di infezione recente e negli immigrati provenienti da paesi ad alta endemia.

**5.12.6 Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare**

Nelle persone con IT, prima di iniziare il trattamento, è indispensabile eseguire una radiografia del torace e ogni altro esame ritenuto necessario (p.es. 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 malattia tubercolare. Valutare inoltre l'eventuale precedente assunzione di farmaci antitubercolari (p.e. trattamento interrotto) e le possibili controindicazioni.
Nei casi con immunodepressione o PLWH candidati al trattamento dell'IT, con sintomatologia respiratoria o con conta dei CD4 < 200/$mm^3$ è raccomandata, oltre agli esami e a un'accurata valutazione clinica per escludere la presenza di una malattia tubercolare, la ricerca di BAAR nell'espettorato.
Tutti i candidati al trattamento dell'IT devono eseguire prima dell'inizio della terapia un controllo delle transaminasi, e della bilirubinemia. È raccomandata l'esecuzione dei test sierologici per HBV e HCV (HBsAg, HBsAb, HBcAbIgG, HCVAb) in: tossicodipendenti anche pregressi, PLWH, immigrati da Africa-Asia-Europa Est, emodializzati, persone con anamnesi di patologia epatica/epatopatia di ndd. NICE raccomanda nei candidati al trattamento dell'IT con sierologia per HIV non nota, l'offerta del test HIVAb.
Gli schemi di trattamento dell'IT raccomandati, indipendentemente dallo stato di infezione da HIV, sono (Tab. 16):

- 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).
- 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).
Inoltre, anche lo schema che prevede l'uso combinato della rifapentina (P; non disponibile in Italia) e dell'isoniazide è largamente suggerito, sia quello della durata di un mese (1HP) che quello di 3 mesi (3HP) (vedi tab. 16). Anche negli schemi P associata a H è raccomandata la contemporanea somministrazione di vitamina $B_6$ (Benadon 1/2 cp da 300 mg tre volte la settimana) che riduce il rischio di neuropatia periferica nei soggetti che assumono H.

I suddetti schemi di trattamento dell'infezione tubercolare raccomandati nei soggetti adulti sono riportati nella tabella 16; 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'IT viene ripreso dopo un'interruzione superiore a due mesi, va di nuovo esclusa la presenza di una malattia tubercolare.

Tabella 16 - 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 | 182 |
| Isoniazide<br>Rifampicina [b] | 5 (300)<br>10 (600) | giornaliera | 3 mesi | 84 |
| Rifampicina [b, c] | 10 (600) | giornaliera | 4 mesi | 120 |
| **Farmaco** | **Dosaggio in mg** (peso > 50 Kg) | **Frequenza** | **Durata** | **Dosi totali** |
| Rifapentina [d]<br>Isoniazide | 600 mg<br>300 mg | giornaliera | 1 mese | 28 |
| Rifapentina [d]<br>Isoniazide | 900 mg<br>900 mg | settimanale | 3 mesi | 12 |

[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 nelle PLWH 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
[d] Rifapentina non disponibile in Italia

Nei contatti adulti di TB RR/MDR, sulla base dei trial clinici randomizzati TB-CHAMP e V-QUIN e di una revisione sistematica, l'OMS raccomanda il trattamento con levofloxacina per 6 mesi (dosaggio 750 mg al giorno se peso > 50 kg, 500 mg/die se < 50 Kg).
Dopo aver escluso la TB RR/MDR, è opportuno valutare prima dell'inizio il rischio di progressione verso la malattia tubercolare e, inoltre, età, rischio di tossicità, interazioni farmacologiche, co-morbilità e sensibilità del ceppo. 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 della malattia tubercolare della durata di almeno due anni.

Nei candidati a trapianto il *timing* della terapia dell'IT va individualizzato. Nei candidati a trapianto di rene, il trattamento va iniziato prima del trapianto (elevato rischio di riattivazione della TB nell'insufficienza renale allo stadio terminale); se ciò non fosse possibile, il trattamento andrà iniziato dopo che il regime immunosoppressivo è stabilizzato.
Nei candidati a trapianto di fegato con cirrosi compensata è consigliato iniziare il trattamento dell'IT prima del trapianto, mentre nei casi con cirrosi scompensata è consigliato iniziare il trattamento dopo il trapianto quando anche la funzionalità epatica è stabilizzata (eseguire una stretta sorveglianza per malattia tubercolare). Se il trattamento, iniziato prima del trapianto non viene completato, è consigliato da alcuni esperti il completamento subito dopo l'intervento.
Nei trapiantati con aumentato rischio di malattia tubercolare 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 Lfx vs H in soggetti con IT 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'IT non è raccomandato.
Per gli schemi di trattamento dell'IT 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 malattia tubercolare, specialmente se PLWH, o che siano state infettate recentemente, la sola gravidanza non deve comportare un ritardo della terapia dell'IT, anche nel primo trimestre. Deve essere previsto un attento monitoraggio clinico e di laboratorio della funzione epatica; qualora il trattamento dell'IT, pur indicato, non venga eseguito, è raccomandata una stretta sorveglianza per malattia

tubercolare. L'indicazione al trattamento delle persone di età superiore a 65 anni con diagnosi di IT 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 favorenti (p.e. diabete, insufficienza renale in trattamento dialitico, terapia con farmaci immunosoppressori) ed ai candidati a trattamento con farmaci biotecnologici. Va comunque sempre esclusa la malattia tubercolare.

**5.12.7 Monitoraggio durante il trattamento e sorveglianza degli eventi avversi**

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

Tutti gli effetti collaterali e gli 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.

È raccomandato un controllo clinico mensile sino al termine del trattamento dell'IT in tutte le persone trattate 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 malattia tubercolare;
- svelare eventuali segni di tossicità da farmaci. Nel caso si osservi un'epatite acuta sintomatica (vedi sopra), qualunque sia il valore di ALT e di bilirubinemia riscontrato, qualsiasi trattamento dell'IT andrà definitivamente interrotto. Qualora si rilevi un aumento asintomatico delle transaminasi maggiore di 5 volte i valori normali o della bilirubina di 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, trapiantati di fegato o nei pazienti epatopatici cronici in attesa di trapianto) è raccomandato un controllo più frequente dei suddetti esami (dopo 2 settimane di trattamento dell'IT).

Non sono previsti controlli clinici successivi al termine del trattamento dell'IT, ad eccezione dei contatti di TB MDR che necessitano di una valutazione clinica post-trattamento ogni 6 mesi per almeno 2 anni.

Tutte le persone che hanno terminato il trattamento vanno informate 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 malattia tubercolare (Par. 4.1.G), o di una successiva esposizione a casi con TB bacillifera.

Le persone nelle quali il trattamento dell'IT, pur raccomandato, non venga eseguito per controindicazioni o perché rifiutato, necessitano di controlli clinici semestrali per almeno due anni. Le linee guida NICE consigliano in questo caso l'esecuzione di una radiografia del torace dopo 3 mesi e dopo 12 mesi.

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

**5.12.8 Controindicazioni al trattamento dell'infezione tubercolare**

Il trattamento dell'IT è controindicato nei seguenti casi:

- pazienti 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'IT (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.
- persone che assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici (trattamento con H/R);

<u>Particolare cautela andrà prestata nei soggetti nelle seguenti condizioni:</u>

a) persone d'età superiore a 65 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 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 dell'infezione tubercolare:

(a) operatori esposti a un documentato rischio di esposizione a batteri multifarmacoresistenti; (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 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. 17) 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
Dati recenti indicano che dosaggi più elevati possono determinare un incremento più che proporzionale dell'esposizione farmacocinetica e una maggiore attività battericida. Una recente revisione sistematica con network meta-analysis ha individuato nell'intervallo di 25–35 mg/kg/die il possibile miglior compromesso tra efficacia e sicurezza. Tuttavia, una successiva metanalisi di studi randomizzati ha evidenziato, per dosaggi ≥30 mg/kg/die, un aumento degli eventi avversi severi rispetto alla dose standard, prevalentemente a carico della funzionalità epatica. Tali dati devono pertanto essere interpretati con cautela e, allo stato attuale delle evidenze, l'impiego di alte dosi di rifampicina non può essere considerato routinario e richiede un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e un adeguato monitoraggio clinico e laboratoristico. (Arbiv et al., 2025; Espinosa-Pereiro et al., 2025)
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 ≥ 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/Algeldrato, Sucralfato) interferiscono con l'assorbimento della R e vanno somministrati a distanza di almeno 2 ore. Se disturbi gastrici gravi somministrare la sera prima di addormentarsi. Somministrare lontano dal PAS (8-12 ore). Se uso nelle ultime settimane di gravidanza può essere necessaria l'assunzione di vitamina K per rischio di emorragie post-natali nella madre e nel neonato.
Potente induttore di alcuni enzimi del citocromo P-450 con numerose interazioni con altri farmaci (controllare prima dell'uso); può ridurre l'attività di numerosi farmaci come p.e.: metadone, levotiroxina (controllare TSH), antiipertensivi (enalapril, losartan), ipolipidemici (può richiedere un dosaggio maggiore del farmaco o la sua sostituzione), contraccettivi orali, anticonvulsivanti (fenitoina), antiaritmici (propafenone, chinidina, tocainide), antiestrogeni (tamoxifene, toremifene), antipsicotici (aloperidolo), anticoagulanti (warfarin), antidepressivi 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 ridurne 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. 17) in unica dose giornaliera a stomaco vuoto. Può essere sominstrata per via intramuscolare o endovena in pazienti critici (fiala 100mg/2ml). Può essere usata per instillazioni locali in cavo pleurico al dosaggio di 50-250mg/die e per via intratecale al dosaggio di 25-50mg/die

Non assumere insieme a antiacidi (Magnesio idrossido/Algeldrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore. Aggiungere Vitamina $B_6$ (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 $B_6$ 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 $B_6$ 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.

<u>Istruzioni per il paziente</u>

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

<u>Informare immediatamente il medico se si verifica una delle seguenti condizioni:</u>

• 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. 17. Unica dose giornaliera preferibilmente lontano dai pasti. Non assumere insieme a antiacidi (Magnesio idrossido/Algeldrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore.
Controllare atttivamente 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 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. 17. 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)

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. È una rifamicina a lunga emivita, con elevata attività nei confronti di *M. tuberculosis*, che consente l'impiego di regimi abbreviati nell'infezione e nella malattia tubercolare. Rispetto alla monoterapia con isoniazide, i regimi contenenti rifapentina mantengono un'elevata efficacia preventiva e, grazie alla minore durata, favoriscono l'aderenza e il completamento del trattamento dell'infezione tubercolare. Il regime 3HP prevede la somministrazione di isoniazide e rifapentina una volta alla settimana per 3 mesi, per un totale di 12 dosi. Il regime 1HP prevede invece la somministrazione giornaliera di isoniazide e rifapentina per 1 mese, per un totale di 28 dosi. Per i doasaggi vedi Tab. 16.
La rifapentina è attualmente inclusa dall'OMS nel regime di 4 mesi per la TB polmonare farmaco-sensibile nei pazienti di età ≥12 anni (2HPMZ/2HPM), alla dose di 1200 mg una volta/die, da assumere con il cibo.
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 17 - 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) Levofloxacina 2) Moxifloxacina**

Battericida. Buona penetrazione nel CSF. Moxifloxacina e Levofloxacina sono più efficaci vs Ofloxacina e Ciprofloxacina che non devono essere utilizzate nella TB.

- Moxifloxacina (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.
- Levofloxacina (Lfx) cp 250-500 mg, f 500 mg; dosaggio 10-15 mg/kg/die in monosomministrazione. Nell'adulto di peso fino a 55 Kg dosaggio 750 mg/die; se peso superiore a 55 Kg dosaggio 1000 mg/die (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/Algeldrato, 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-iperglicemia 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 moxifloxacina per infezioni batteriche casi di epatite fulminante: per la scarsità dei dati clinici al riguardo allo stato attuale, la somministrazione di moxifloxacina è controindicata nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (categoria C secondo la classificazione di Child Pugh) e nei pazienti con valori delle transaminasi di oltre 5 volte il limite superiore della norma. Uno studio prospettico ha analizzato 134 pazienti con TB in cui era comparsa un'epatite tossica (definita nei soggetti sintomatici da AST/ALT > 3 volte i valori normali o nei soggetti asintomatici da AST/ALT > 5 volte i valori normali) in corso di terapia antitubercolare standard al fine di valutare la tossicità epatica addizionale dei fluorochinoloni. Il gruppo di controllo proseguiva il trattamento con E+S fino alla normalizzazione di AST/ALT, mentre i 2 gruppi di studio continuavano il trattamento con E+Lfx+S o E+Mfx+S. Non sono state riscontrate differenze significative nel tempo di normalizzazione (media 25-29 giorni) di AST/ALT tra il gruppo di controllo ed i soggetti trattati con Lfx o Mfx. Alcuni esperti consigliano uso Lfx al posto di Mfx nei pazienti con cirrosi epatica. Nell'epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare, l'introduzione di fluorochinoloni generalmente non provoca un'esacerbazione del danno epatico quando prescritti in pazienti che hanno sviluppato epatototossicità 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 sopensione degli altri farmaci antitubercolari. Resistenza crociata pressoché completa con Clofazimina.
Effetti collaterali: epatotossicità (controindicato nei soggetti con cirrosi Child C); transaminasi, bilirubina e fosfatasi alcalina vanno monitorizzate al tempo 0 e almeno ogni mese. Cardiotossicità, aritmie e prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (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 ipomagnesiemia) o ipotiroidismo, si raccomanda un più stretto monitoraggio clinico e di laboratorio (vedi tab. 18). Può causare inoltre: nausea, vomito, artromialgie, iperuricemia, cefalea, ecc. Cautela nell'utilizzo di bedaquilina in pazienti con infezione da HIV e con altre comorbosità (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 oculisitico.
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 prolunamento 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 cardiotossicità, 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 18 - Scheda di monitoraggio: programma dei controlli dei pazienti in trattamento con Bedaquilina

| | Baseline | 1ª settimana | 2ª settimana | 4ª settimana | Mensilmente | 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 colturale 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. Evidenze recenti indicano che l'esposizione cumulativa al farmaco, determinata dalla dose e dalla durata del trattamento, è strettamente correlata alla tossicità. Strategie che prevedono una riduzione programmata della dose da 600 a 300 mg/die durante il trattamento possono consentire di mantenere l'efficacia riducendo il rischio di eventi avversi, in particolare di neuropatia periferica.

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. La riduzione a 300 mg/die può essere effettuata sia in caso di tossicità correlata al linezolid sia, nell'ambito dei regimi e delle strategie terapeutiche previste, come riduzione programmata dell'esposizione dopo una fase iniziale a 600 mg/die.

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 × $10^9$ /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.
Puo 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 $B_6$ (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). Il Linezolid è approvato per il trattamento della TB multiresistente (RR/MDR/pre-XDR TB) ai sensi della Legge 648/96; è un antibiotico fondamentale nei regimi terapeutici BPaLM/BPaL.
Considerata l'ampia variabilità farmacocinetica interindividuale e il ristretto indice terapeutico del linezolid, il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) può essere utile nei pazienti selezionati per individualizzare il dosaggio, in particolare in caso di tossicità, risposta clinico-microbiologica subottimale, sospetto malassorbimento o necessità di trattamento prolungato. Nel TDM può essere utilizzata una concentrazione minima (Cmin) <2 µg/mL come riferimento per limitare il rischio di tossicità; la valutazione di campioni a 2 e 6 ore può essere utile per identificare ritardo di assorbimento o malassorbimento.
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 11). 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 $B_6$ in tutti i pazienti (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die). Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algeldrato, Sucralfato). Somministrare preferibilmente lontano dai pasti; evitare alcol.
È consigliato il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche (TDM), in particolare nei pazienti a rischio di tossicità neuropsichiatrica e in presenza di insufficienza renale. La funzione renale influenza significativamente la clearance della cicloserina e deve pertanto essere considerata nell'individualizzazione del dosaggio: la concentrazione di picco non deve superare 35 mg/l. Turbe a carico del SNC (depressione, convulsioni, psicosi, ansia, ideazioni suidicarie,

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; Il rischio di tossicità neuropsichiatrica è correlato all'esposizione alla cicloserina e aumenta con l'incremento della Cmax; concentrazioni >30 mg/L sono risultate associate a una maggiore incidenza di eventi avversi neuropsichiatrici. 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 (sopendere 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 11).
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 $B_6$ in tutti i pazienti (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die). Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algeldrato, Sucralfato). Somministrare preferibilmente lontano dai pasti; evitare assunzione alcolici.
Associato a disturbi neurologici e psichiatrici come cicloserina, ma con minori effetti collaterali sul SNC. È sconsigliato l'uso nei pz con epilessia non controllata dal trattamento; stretto monitoraggio nei pazienti con patologie psichiatriche (sopendere 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 $B_6$ 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 Streptomicina, 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.
Il complesso delle prove derivanti da studi preclinici e da limitati esiti clinici rendono necessarie ulteriori valutazioni per l'impiego di pretomanid in donne in gravidanza o in allattamento. 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 19.

Tabella 19. Scheda di monitoraggio: programma dei controlli dei pazienti in trattamento con Pretomanid

| | Baseline | 2ª settimana | 4ª 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 oculisitico. 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). La prescrizione del farmaco Pretomanid viene effettuata dal medico in modo nominativo per paziente e inviata al farmacista per poter provvedere all'ordine del farmaco. L'erogazione avviene da parte della UOC Farmacia che in seguito la inserisce nel flusso file F per la corretta alimentazione dei flussi di rendicontazione regionale.
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). Il trattamento con Delamanid deve essere iniziato e monitorato da un clinico con esperienza nella gestione della TB MDR/XDR. Il delamanid, oltre all'impiego nei regimi individualizzati, è attualmente incluso nei regimi brevi orali raccomandati dall'OMS per la TB RR/MDR. In particolare, costituisce uno dei farmaci del regime di 6 mesi BDLLfxC (bedaquilina, delamanid, linezolid, levofloxacina e clofazimina), utilizzabile nei pazienti con TB RR/MDR con o senza resistenza ai fluorochinoloni e nelle donne in gravidanza. La composizione del regime viene adattata sulla base della sensibilità ai fluorochinoloni. Vedi Par. 5.8.2..

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 prolunamento 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 19. 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. 19). 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. 19 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. La rifampicina aggiunta a meropenem/clavulanato nella RR-TB non ha mostrato beneficio battericida aggiuntivo. Negli studi clinici sono stati utilizzati dosaggi di meropenem fino a 2 g EV ogni 8 ore. La tollerabilità può essere limitata da eventi avversi gastrointestinali, in particolare nausea, vomito e diarrea, che devono essere attivamente gestiti.
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 Streptomicina)**

Le recenti linee guida raccomandano un regime libero dai farmaci iniettabili sia per ridurne gli effetti tossici (ototossicità e nefrotossicità) sia per semplificarne la somministrazione e di conseguenza aumentare l'aderenza. Secondo le nuove indicazioni posso 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.

**Streptomicina**

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 11).

**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 contenti 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/Algeldrato, Sucralfato): se necessari assumere a distanza di almeno due ore. Aggiungere Vitamina $B_6$ (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 11).
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 contenti Bdq, Lzd, Cfz o Dlm.
Bustine 4 g granuli gastroresistenti. Dosaggio 150mg/Kg/die in due-tre somministrazioni. nell'adulto di peso fino a 70 Kg una bustina x 2/die (8 g/die); nell'adulto di peso superiore a 70 Kg una bustina x 3/die (12 g/die). Somministrare preferibilmente lontano dai pasti con succo di mela, pompelmo, arancio o yogurt; non masticare i granuli. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algeldrato, Sucralfato); se necessari per gastrite, assumere due ore prima o tre ore dopo PAS. Conservare in frigorifero.
Può causare disturbi gastrointestinali (nausea e vomito, gastrite, dolore addominale), rash, epatite (insorgenza più frequente nella 3ª-5ª 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 $B_{12}$; 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.

## 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 determine (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.

In caso di pazienti in trattamento *off label* con farmaci (con indicazioni terapeutiche non presenti in scheda tecnica) in commercio in Italia il medico dovrà fornita la documentazione prevista dalla procedura Ospedaliera n.54/2022 e la richiesta dovrà essere approvata dalla Direzione Sanitaria per la fornitura della terapia da parte della Farmacia dell'INMI al fine di evitare possibili prescrizioni territoriali inappropriate da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) che ha in carico l'assistito e possibili disagi del paziente nel reperire i medicinali.

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 11). Nella richiesta il medico dichiara che il farmaco sarà impiegato sotto la sua diretta responsabilità (vedi procedura Ospedaliera n. 54/2022 già menzionata) 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, Rifabutina, Levofloxacina, Etambutolo.

Principi attivi non registrati per il trattamento della tubercolosi resistente ai farmaci di prima linea: Amikacina, fluorochinoloni (Moxifloxacina/Levofloxacina), Amoxicillina/Acido clavulanico, Clofazimina (estero), Imipenem/ Cilastatina, Meropenem, Linezolid (in Legge 648/96).

Farmaci il cui impiego è autorizzato per la cura della tubercolosi ma sono commercializzati in altri paesi al di fuori dell'Italia: Streptomicina, PAS, Etionamide, Protionamide, Cicloserina.

Il Lamprene® (Clofazimina) non è commercializzato in Italia né è registrato per il trattamento della TB; quindi, dovrà essere acquistato all'estero e essere prescritto secondo le norme per l'uso *off label* dei medicinali.

Va segnalato che per carenze temporanee sul territorio nazionale l'AIFA rilascia autorizzazione all'importazione alle strutture sanitarie per analogo autorizzato all'estero, come è avvenuto ad esempio per Rifampicina. In questi casi il farmacista invia il modulo di richiesta di importazione AIFA (reperibile nel sito AIFA nella sezione farmaci carenti), compilato nelle parti di sua competenza al medico che provvede a completarlo, firmarlo e timbrarlo. A questo punto il farmacista invia il modulo tramite PEC all'ufficio qualità dell'AIFA che in circa 48 ore provvede ad inviare la PEC di risposta esprimendo l'autorizzazione o il diniego all'importazione. Una volta ricevuta l'autorizzazione si invia alla ditta aggiudicataria che procede ad evadere l'ordine.

### 5.14.2 Modalità di notifica della tubercolosi

Il Decreto del Ministero della Sanità del 15 dicembre 1990 sulle malattie infettive è stato completamente abrogato e sostituito dal Decreto del Ministero della Salute del 7 marzo 2022, pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 82 del 7 aprile 2022, che ha introdotto il nuovo sistema di segnalazione delle malattie infettive PREMAL che digitalizza e dematerializza il flusso informativo, adegua la definizione di caso agli standard europei e ridefinisce modalità, flussi e tempistiche di notifica.

Il medico che Identifica il caso (sospetto o confermato di tubercolosi) invia la notifica al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica (SISP) della ASL territorialmente competente. La segnalazione va effettuata:

- entro 48 ore dalla formulazione della diagnosi, anche sospetta di tubercolosi;
- entro 12 ore nel caso della presenza di un focolaio epidemico di malattia tubercolare (malattie ad alert).

Il Servizio di Igiene e Sanità Pubblica della ASL riceve la segnalazione dal medico e provvede all'inserimento e alla trasmissione nel sistema PREMAL entro 24 ore per le urgenze o entro 7 giorni per le forme ordinarie,

Nella scheda di notifica di malattia infettiva vanno specificati i criteri diagnostici [Indicatore 21 - allegato 1] e cioè se la diagnosi è accertata, o su base clinica o autoptica e i dati di farmacoresistenza disponibili (vedi par. 4.1). Inoltre, nella compilazione, vanno particolarmente curati i dati anagrafici, inclusi paese di nascita e cittadinanza, i dati di contatto, e i dati su domicilio e residenza, per permettere un'accurata indagine epidemiologica da parte del SISP di competenza.

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 malattia tubercolare. Nelle PLWH si rammenta di compilare anche la scheda di notifica di caso di AIDS (se non segnalato in precedenza), specificando la localizzazione di malattia.

### 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.

## 5.15 Associazioni di Volontariato, dei Pazienti e di Attivismo civico

La presenza delle associazioni dei pazienti, di volontariato e di attivismo civico costituisce un requisito fondamentale e strutturale per garantire l'uniformità e l'umanizzazione delle cure nei vari nodi del percorso di cura, comprese le fasi di transizione ospedale-territorio. Nel contesto della tubercolosi, Stop TB Italia ODV rappresenta l'unica organizzazione di volontariato di riferimento sul territorio nazionale dedicata alla patologia, svolgendo un ruolo nell'advocacy, nella sensibilizzazione, nell'orientamento e nel sostegno sociosanitario ai pazienti e alle loro famiglie.

## 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 20), 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 20. Versioni del protocollo di gestione clinica della tubercolosi

| Data versione/numero revisione e data | 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 |
| N. 9 del 19 gennaio 2023 | Validato dalla Direzione Sanitaria Aziendale 14 febbraio 2023 | 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. 10/Ottobre 2026 [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 Infermieri-stiche 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

# Indice sezione ALLEGATI PDTA revisione N. 10 del 15 ottobre 2026

Bibliografia principale revisione N. 10 del 15 ottobre 2026 ..... 2

Allegato 1. Indicatori di processo ed esito del PDTA ..... 9

Allegato 2. Paesi a elevata endemia tubercolare e di ceppi MDR ..... 11

Allegato 3. Gestione dell'isolamento domiciliare ..... 12

Allegato 4. Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri ..... 13

Allegato 5. Criteri per la diagnosi di IRIS TB-associata paradossa e *unmasking* ..... 16

Allegato 6. Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Bedaquilina ..... 17

Allegato 7. Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Delamanid/Pretomanid..... 19

Allegato 8. Modulo consenso informato al trattamento con regime terapeutico BPaLM e BPaL ..... 21

Allegato 9. Modulo consenso informato farmaci prescritti fuori scheda tecnica o non registrati in Italia ..... 24

Allegato 10 - Modulo di consenso informato terapia antitubercolare nelle donne in gravidanza e allattamento .....26

Allegato 11. Modulo per la richiesta dei farmaci non registrati in Italia ..... 28

## Bibliografia principale PDTA revisione N. 10 del 15 ottobre 2026


- Ntinginya NE, Bakuli A, Mapamba D, et al. Tuberculosis Molecular Bacterial Load Assay Reveals Early Delayed Bacterial Killing in Patients With Relapse. Clin Infect Dis 2023;76(3):e990-4.
- Alemu A, Bitew ZW, Diriba G, Seid G, Moga S, Abdella S, et al. Poor treatment outcome and associated risk factors among patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2023;18(7):e0286194.
- Vidyasagaran AL, Readshaw A, Boeckmann M, et al. Is tobacco use associated with risk of recurrence and mortality among people with tuberculosis? A systematic review and meta-analysis. Chest. 2023 Aug 29;S0012-3692(23)05372-2.
- Chung C, Jo KW, Shim TS. Treatment outcome, recurrence and safety of multidrug-resistant TB treated with low-dose linezolid. Int J Tuberc Lung Dis. 2023 Dec 1;27(12):918-24.
- Mutavhatsindi H, Manyelo CM, Snyders CI, et al. Baseline and end-of-treatment host serum biomarkers predict relapse in adults with pulmonary tuberculosis. J Infect 2024; 89(1):106173.
- Calderwood CJ, Sanchez Martinez A, et al. Resolution of tuberculosis blood RNA signatures fails to discriminate persistent sputum culture positivity after eight weeks of anti-tuberculous treatment. Eur Respir J 2024;2400457.
- Kim S, Pelissari DM, Harada LO, Sanchez M, et al. Long-term mortality trends among individuals with tuberculosis: a retrospective cohort study of individuals diagnosed with tuberculosis in Brazil. Clin Infect Dis 2025 Apr 18:ciaf206.
- Daniel BBD, Shanmugam S, Mehta R, Bhalla M, et al. Long term outcomes in drug resistant tuberculosis with Bedaquiline, Pretomanid and varying doses of Linezolid. J Infect. 2025 May 15:106509.
- Hernández-Ibarra JA, Mercado-Torres TR, Ruiz-Ruiz JR, Román-Montes CM, Rajme-López S, Martínez-Guerra A, et al. Tuberculosis in advanced chronic kidney disease: An Observational Study at a Tertiary Care Center in Mexico. PLoS One 2026 Mar 20;21(3):e0338570.
- Auld SC, Barczak AK, Bishai W, Coussens AK, Dewi IMW, Mitini-Nkhoma SC, Muefong C, Naidoo T, Pooran A, Stek C, Steyn AJC, Tezera L, Walker NF. Pathogenesis of Post-Tuberculosis Lung Disease: Defining Knowledge Gaps and Research Priorities at the Second International Post-Tuberculosis Symposium. Am J Respir Crit Care Med. 2024;210(8):979-993.
- Katagira W, Orme MW, Kasiita R, Matheson JA, Richardson M, Barton A, Nanyonga J, Steiner MC, Kirenga B, Singh SJ. Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation for People in Uganda With Post-TB Lung Disease: A Randomized Controlled Trial. Chest. 2026 Mar 6: S0012-3692(26)00273-4.
- Byrne AL, Günther G, Tadyanemhandu C, de Almeida CPB, Dewi IM, Mitnick CD, Koenig SP, Romanowski K, Wallis RS. Interventions to reduce the impact of post-tuberculosis lung disease: a scoping review of the literature. BMC Pulm Med 2026 Jun 4. doi: 10.1186/s12890-026-04355-3.
- Zifodya JS, Kijaro LA, Nduba V, Khatun MS, Njagi LN, Segnitz RM, Rittenhouse DJ, Attia EF, Githua J, Crothers K, Hawn TR, Kolls JK, Horne DJ. Clinical and transcriptomic risk factors for post-tuberculosis lung disease in a cohort of Kenyan adults. Am J Respir Crit Care Med 2026 May 1;212(5):1005-1016.
- Madden AE, Ofori SK, Budu M, Sisay E, Dooley B, Murray MB. A Systematic Review of Chronic Pulmonary Aspergillosis Among Patients Treated for Pulmonary Tuberculosis. Clin Infect Dis 2025 Nov 6; 81(4):e163-e171.
- Fumagalli G, Mencarini J, Sini I, Allavena L, Tadolini M, Mantero M, Blasi F, Riccardi N, Pontarelli A, Piccioni P, Calcagno A, Sotgiu G, Shah D, Codecasa LR, Parrella R; StopTB Italia ODV. Post-tuberculosis lung disease: a guide for clinicians. Infection. 2026 Feb; 54(1):15-24.
- Bisson GP, Allwood B, Byrne A, Günther G, Khosa C, Navuluri N, Nightingale R, Schoeman I, van der Zalm MM, Meghji J, Auld S. Post-tuberculosis lung disease: a case definition for use in research studies. Lancet Infect Dis 2026 Jul;26(7):e315-e325.
- Al-Hindawi Y, Akkerman OW, Byrne A, Duarte R, Jaramillo E, Konstantynovska O, Premuda C, Vilaplana C, Migliori GB, Günther G, Viney K, Falzon D. Post-tuberculosis lung disease. Breathe (Sheff) 2026 Jan 27; 22(1):250243.
- 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 Oct 1;25(10): 797-813.
- Report of the WHO consultation on asymptomatic tuberculosis, Geneva, Switzerland, 14-15 October 2024. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care, second edition. Geneva: World Health Organization; 2026. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2024.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. TB Knowledge Sharing Platform: TB preventive treatment options. Geneva: WHO; 2024.
- Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS,et al. on behalf of the American Thoracic Society, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, European Respiratory Society, and Infectious Diseases Society of America. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2025; 211: 15-33.
- 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. Reviewed March 16, 2026.(Accessibile al sito:https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new. Visitato il 10/08/26)
- Barreto Duarte B, Ellner J, Wright A., et al. Asymptomatic Tuberculosis Across the Disease Spectrum: A Scoping Review of Epidemiology, Diagnosis, and Public Health Implications. Clin Infect Dis 2026; 82 Supplement_2, S75-S8.
- Cotugno, S., Guido, G., Di Gennaro, F., Cavallin, F., Pisaturo, M., Onorato, L., Zimmerhofer, F., Pipitò, L., De Iaco, G., Bruno, G., Fasano, M., Pontarelli, A., et al. Symptomatic (STB) and Asymptomatic (ATB) tuberculosis in Italy: Results from a multicenter retrospective study. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis 2026, 41. https://doi.org/10.1016/j.jctube.2025.100556
- Tan, Q., Huang, C.-C., Becerra, M., et al.. Chest Radiograph Screening for Detecting Subclinical Tuberculosis in Asymptomatic Household Contacts, Peru. Emerging Infectious Diseases 2026; 30, 1115-1124.
- Ukai, T., Thu, K. S., Uchimura, K., Ohkado, A., Yoshiyama, T., & Tiemersma, E. Asymptomatic tuberculosis in Japan: a 15-year national surveillance study, 2008–2022. *The Lancet Regional Health: Western* Pacific 2026; 70. https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2026.101880
- Benevento, S., Riccardi, N., Fumagalli, G., Codecasa, L., Sotgiu, G. Tuberculosis Stewardship: Reducing Diagnostic Delay Across the Clinical Spectrum in Low-Incidence Settings. Microorganisms 2026; 14. https://doi.org/10.3390/microorganisms14020318
- Liu, X., Zhao, Y., & Li, L.. Practice guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of tuberculosis in patients with rheumatic disease. Chinese Medical Journal 2025; 138, 2862 - 2864.
- Oh, J. Y., Rodwell, T., Syed, R. R., et al. Unrecognized Tuberculosis: Risk Factors for Smear-Positive/Cavitary Asymptomatic Cases. Open Forum Infectious Diseases 2025; 12. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf176
- Bernardi, W., Vigato, B. F., Pelodan, M., Vinci, A., Zini, N., Arcêncio, R. Asymptomatic Tuberculosis: The Silent Face of the Disease Among Migrants and Refugees and the Challenges in Brazil.. Journal of immigrant and minority health 2026. https://doi.org/10.1007/s10903-026-01954-4
- Arbiv, O. A., Holmes, T., Kim, M. J. M., et al. Safety of Triple-Dose Rifampin in Tuberculosis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Infectious Diseases 2025; 81(1), 119–128.
- Cheng, J., Li, J., Zheng, R., Xu, K., Ma, X., Qiu, J., Zhang, R., Cai, X.. Cycloserine-induced neuropsychiatric toxicity in multidrug-resistant tuberculosis: association with peak plasma concentration. Microbiology Spectrum 2025; 13(12). https://doi.org/10.1128/spectrum.01437-25
- de Jager, V., Mockeliunas, L., You, H., et al. A Phase 2a Study of the Early Bactericidal Activity of Rifampicin in Combination With Meropenem Plus Amoxicillin/Clavulanate Among Adults With Rifampicin-Resistant Pulmonary Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases 2025; 81(5), e393–e400.
- Espinosa-Pereiro, J., Aguiar, A., Nara, E., et al. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Daily Optimized Doses of Rifampicin for the Treatment of Tuberculosis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. Clinical Infectious Diseases 2025; 81(1), 129–142.

- Hasan, T., Medcalf, E., Nyang'wa, B. T, et al. The Safety and Tolerability of Linezolid in Novel Short-Course Regimens Containing Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid to Treat Rifampicin-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases 2024; 78(3), 730–741.
- Kwak, N., Kim, J. Y., Han, A., et al. Optimal dosing and duration of linezolid for the treatment of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. European Respiratory Journal 2025;, 66(2). https://doi.org/10.1183/13993003.00315-2025
- Maranchick, N. F., Peloquin, C. A., & Haley, C. A. Linezolid Dosing and Pharmacokinetics in North American Patients With Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases 2025; 81(4), 830–837.
- Padmapriyadarsini, C., Oswal, V. S., Jain, C. D., et al. Effectiveness and Safety of Varying Doses of Linezolid with Bedaquiline and Pretomanid in Treatment of Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: Open-Label, Randomized Clinical Trial. Clinical Infectious Diseases 2024, 79(6), 1375–1385.
- Zhu, Y., Zhu, L., Forsman, L. D., et al. Population Pharmacokinetics and Dose Evaluation of Cycloserine among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis under Standardized Treatment Regimens. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2023, 67(5).
- Aggerbeck H, Ruhwald M, Hoff ST, et al. C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection in children and HIV-infected adults: A phase 3 trial. PLoS One. 2018 Sep 24;13(9):e0204554.
- Cy-Tb package insert. Pune: Serum Institute of India; 2022. Accessbile al sito https:// www.seruminstitute.com/products.php
- Diaskintest package insert. Russian Federation: Generium; 2022. Accessibile al sito https:// www.generium.ru/en/products/diaskintest/
- C-TST package insert. China: Anhui Zhifei Longcom; 2022. Accessibile al sito https:// en.zhifeishengwu.com/news/gsyw/qyyw/2022-10-05/357.html
- Picchianti-Diamanti A, Aiello A, De Lorenzo C, Migliori GB, Goletti D. Management of tuberculosis risk, screening and preventive therapy in patients with chronic autoimmune arthritis undergoing biotechnological and targeted immunosuppressive agents. Front Immunol 2025 Feb 3;16:1494283.
- Goletti D, Aiello A, Chandran S, Martineau AR. Diagnosing Tuberculosis Infection: From the Host to the Pathogen. Cold Spring Harb Perspect Med. 2026 Jun 1;16(6):a041955. doi: 10.1101/cshperspect.a041955.
- Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. Int J Infect Dis. 2022;124 Suppl 1:S12-S19. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.047.
- Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G. Performance of the tuberculin skin test and interferon-γ release assays: an update on the accuracy, cutoff stratification, and new potential immune-based approaches. J Rheumatol Suppl. 2014;91:24-31. doi: 10.3899/jrheum.140099. PMID: 24788997.
- Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, 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):1-11.
- Zhou Y, Wang F, Chen S, et al. The asymptomatic tuberculosis proportion among the elderly population: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2024 Dec 20;24(1):3551.
- Sy KTL, Horváth-Puhó E, Sørensen HT, et al. Burden of COPD Attributable to Tuberculosis: A Microsimulation. Am J Epidemiol 2023 Feb 22;kwad042. doi: 10.1093/aje/kwad042.
- Global Tuberculosis Network and TB/COVID-19 Global Study Group; Nicolas Casco, Long-term outcomes of the global tuberculosis and COVID-19 co-infection cohort. Eur Respir J. 2023 Nov 29;62(5):2300925.
- Joon Young Yoon, Tae-Ok Kim, Ju Sang Kim, et al. Impact of pyrazinamide usage on serious adverse events in elderly tuberculosis patients: A multicenter cohort study 1 PLoS One 2024; 19(9):e0309902. doi: 10.1371/journal.pone.0309902
- Rai DK, Sharma P. Palliative Care in Drug Resistance Tuberculosis: An Overlooked Component in Management Indian Journal of Palliative Care 2023; Vol 29, 4, 388-393.
- Knaul FM, Arreola-Ornelas H, Kwete XJ, et al. The evolution of serious health-related suffering from 1990 to 2021: an update to The Lancet Commission on global access to palliative care and pain relief. Lancet Glob Health 2025; 13(3): e422-e436..

- Palacios CF, Chowdhary V, Hao R, Danve A, Malinis M. Is yearly interferon gamma release assay latent tuberculosis infection screening warranted among patients with rheumatological diseases on disease-modifying drugs in non-endemic settings? PLoS One 2024; 19(7):e0306337. doi: 10.1371/journal.pone.0306337
- Pérez-Recio S, Grijota-Camino MD, Guardiola J, et al. Prevention of Tuberculosis Associated with Biologic Therapies Study Group. Prevention of Tuberculosis in Patients Treated With Biological Therapies: 20 Years' Experience in a Specialized Tuberculosis Clinic in a Low-prevalence Country. Clin Infect Dis 2026; 82(2):282-290. Chen-Yuan C, Cheng-Hsu C, Jia-Yih F, et al. Prevention and management of tuberculosis in solid organ transplantation: A consensus statement of the transplantation society of Taiwan. J Formos Med Assoc 2023; 122: 976-985.
- Paton NI, Cousins C, Suresh C, et al. TRUNCATE-TB Trial Team. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. N Engl J Med. 2023;388(10):873-887.
- Paton NI, Cousins C, Sari IP, et al. TRUNCATE-TB Trial Team.Efficacy and safety of 8-week regimens for the treatment of rifampicin-susceptible pulmonary tuberculosis (TRUNCATE-TB): a prespecified exploratory analysis of a multi-arm, multi-stage, open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2025; 25(10):1084-1096.
- Shafiq N, Kumar A, Vohra V, et al. Four-month clofazimine regimen for susceptible pulmonary TB: a randomized clinical trial. J Antimicrob Chemother 2025; 80(8):2100-2108
- PHAC; Canadian Thoracic Society. Canadian Tuberculosis Standards, 8th ed., Appendix B; 2022, web update 2025. Accessibile al sito: https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/tuberculosis/health-professionals/canadian-tuberculosis-standards/appendix-b-de-isolation-review-recommendations.html
- ECDC; ERS. European Union Standards for Tuberculosis Care: 2017 update. ECDC; 2018. Standard 20.
- NICE. Tuberculosis NG33, recommendations 1.5.1.9 and 1.5.1.11; 2016, updated 2024. Accessibile al sito: https://www.nice.org.uk/guidance/ng33
- Shah M, et al. NTCA Guidelines for Respiratory Isolation and Restrictions in Community Settings. Clin Infect Dis 2024;ciae199.
- Karakousis PC, Mooney G. Respiratory Isolation for Tuberculosis: A Historical Perspective. J Infect Dis. 2025; 231(1):3-9.
- Goswami N, Reed C. Duration of Effective Tuberculosis Treatment, not Acid-Fast Bacilli (AFB) Smear Status, as the Determinant for Deisolation in Community Settings. Clin Infect Dis 2024 Apr 18:ciae198. doi: 10.1093/cid/ciae198.
- Nathavitharana RR, Pearl A, Biewer A, Tzelios C, Mase S, Munsiff SS, Nardell E. Assessing Infectiousness and the Impact of Effective Treatment to Guide Isolation Recommendations for People With Pulmonary Tuberculosis. J Infect Dis. 2025;231(1):10-22. doi: 10.1093/infdis/jiae482.
- Ruiz-Tagle C, Seguel R, Villarroel L, et al. Reducing Household Tuberculosis Transmission: A Pilot Cluster-Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2026;82(2):291-298. doi: 10.1093/cid/ciaf526. PMID: 41003685.
- Appendix B of the Canadian Tuberculosis Standards: De-isolation review and recommendations Accessibile al sito: https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/tuberculosis/health-professionals/canadian-tuberculosis-standards/appendix-b-de-isolation-review-recommendations.html
- Kim TO, Na YO, Park HK, et al. Usefulness of Mycobacterium tuberculosis-polymerase chain reaction with bronchial washing samples in predicting discontinuation of airborne infection isolation in patients hospitalized with suspected pulmonary tuberculosis. PLoS One 2022; 17(12):e0279256. doi: 10.1371/journal.pone.0279256.
- Hewison C, Khan U, Bastard M, et al.. Safety of treatment regimens containing bedaquiline and delamanid in the endTB cohort. Clin Infect Dis 2022;75(6):1006-1013. doi: 10.1093/cid/ciac019.
- Holmgaard FB, Guglielmetti L, Lillebaek T, Andersen ÅB, Wejse C, Dahl VN. Efficacy and Tolerability of Concomitant Use of Bedaquiline and Delamanid for Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2023; 76(7):1328-1337. doi: 10.1093/cid/ciac876. PMID: 36331978.
- Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, et al.; STREAM study collaborators. 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; S0140-6736(22)02078-5. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02078-5.
- Mok J, Lee M, Kim DK, et al. MDR-END investigators. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. Lancet 2022;400(10362):1522-1530.

- Eimer J, Fréchet-Jachym M, Le Dû D, et al, LZDM group. Association Between Increased Linezolid Plasma Concentrations and the Development of Severe Toxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment. Clin Infect Dis 2023;76(3):e947-e956. doi: 10.1093/cid/ciac485. PMID: 35717636.
- Pedersen OS, Holmgaard FB, Mikkelsen MKD, Lange C, Sotgiu G, Lillebaek T, Andersen AB, Wejse CM, Dahl VN. Global treatment outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in adults: A systematic review and meta-analysis. J Infect. 2023;87(3):177-189.
- Acuña-Villaorduña C, Jacobson KR, Horsburgh CR, Canning M, Sinha P. Initial experience with BPaL-based regimens to treat multidrug-resistant TB. Int J Tuberc Lung Dis. 2023;27(8):649-650. doi: 10.5588/ijtld.23.0185.
- Lotia Farrukh I, Lachenal N, Adenov MM, et al. Pregnancy and Birth Outcomes in Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis Treated With Regimens That Include New and Repurposed Drugs. Clin Infect Dis 2024; 78(1):144-148.
- Chung C, Jo KW, Shim TS. Treatment outcome, recurrence and safety of multidrug-resistant TB treated with low-dose linezolid. Int J Tuberc Lung Dis. 2023;27(12):918-924. doi: 10.5588/ijtld.23.0068.
- Juneja S, Babawale V, Nurov RM, et al. Global adoption of 6-month drug-resistant TB regimens: Projected uptake by 2026. PLoS One 2024; 19(1):e0296448. doi: 10.1371/journal.pone.0296448.
- Shin JE, Jeon D, Mok J, Yim JJ, Kwon YS, Jo KW, Shim TS. Compliance with new drug use and the effect of discrepant drug susceptibility testing on RR/MDR-TB treatment. Int J Tuberc Lung Dis 2024; 28(2):18-24.
- Morgan H, Ndjeka N, Hasan T, et al. Treatment of multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis with an all-oral 9-month regimen containing linezolid or ethionamide in South Africa: A retrospective cohort study. Clin Infect Dis 2024;:ciae145. doi: 10.1093/cid/ciae145.
- Zhu Y, Forsman LD, Chen C, et al.Drug Exposure and Treatment Outcomes in Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis and Diabetes Mellitus: A Multicenter Prospective Cohort Study From China. Clin Infect Dis. 2024 Aug 16;79(2):524-533. doi: 10.1093/cid/ciae329. PMID: 38913750.
- Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, et al, endTB Clinical Trial Team. Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis. N Engl J Med 2025; 392(5):468-482. doi: 10.1056/NEJMoa2400327.
- Sinha A, Klebe R, Rekart ML, Alvarez JL, et al. The effectiveness and safety of bedaquiline, pretomanid, and linezolid (BPaL)-based regimens for rifampicin-resistant tuberculosis in non-trial settings. Clin Infect Dis. 2025;:ciaf035. doi: 10.1093/cid/ciaf035.
- Singla R, Khan S, Silsarma A, et al. Bedaquiline Resistance and Treatment Outcomes Among Patients With Tuberculosis Previously Exposed to Bedaquiline in India: A Multicentric Retrospective Cohort Study. Clin Infect Dis 2025;81(4):846-852. doi: 10.1093/cid/ciaf068.
- Daniel BD, Shanmugam S, Mehta R, et al. Long term outcomes in drug resistant tuberculosis with Bedaquiline, Pretomanid and varying doses of linezolid. J Infect 2025;:106509. doi: 10.1016/j.jinf.2025.106509.
- Li Y, Zhang Y, Song L, et al. A Short, All-Oral Regimen for Pre-Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis 2025;:ciaf351. doi: 10.1093/cid/ciaf351.
- Chow FC, Kafeero P, Nakimbugwe M, et al. Safety and Tolerability of a Short Course of Linezolid for the Treatment of Predominantly Moderate to Severe Tuberculous Meningitis in Adults With Human Immunodeficiency Virus. J Infect Dis 2025;231(6):e1034-e1044. doi: 10.1093/infdis/jiaf089.
- Kwak N, Kim JY, Han A, et al. Optimal dosing and duration of linezolid for the treatment of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis. Eur Respir J. 2025;:2500315. doi: 10.1183/13993003.00315-2025.
- Khan U, Rich M, Franke MF, et al. Frequency and Incidence of QT Prolongation With Extended Use of Bedaquiline or Delamanid in a Large, Multi-Country Multidrug-Resistant/Rifampicin-Resistant Tuberculosis Cohort. Clin Infect Dis 2025; 81(1):153-158. doi: 10.1093/cid/ciae601.
- Bisimwa BC, Kiselinova M, Cuella-Martin I, et al .Retrospective cohort analysis for identification of discordant rifampicin-resistant Xpert MTB/RIF assay results in South Kivu, Eastern Democratic Republic of the Congo, a High Burden Tuberculosis Setting. Clin Infect Dis 2026; 82(2):274-281. doi: 10.1093/cid/ciaf451.
- Zhou M, Yang Z, Ni Z, Xiao J, Lu R, Li L, Xu J, Tang Z, Yang M. Clinical outcomes for drug-resistant TB patients after adjunctive resectional lung surgery. Int J Tuberc Lung Dis 2025;29(9):397-403. doi: 10.5588/ijtld.24.0116.
- Shenje J, Maartens G, Moran L et al. Effect of HIV on bedaquiline and delamanid pharmacokinetics in patients with multidrug-resistant TB. Int J Tuberc Lung Dis 2025;29(11):495-500. doi: 10.5588/ijtld.24.0637.
- McNair E, Valawalkar S, Cox SR, et al. Post-tuberculosis lung disease in treated extra-pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2026;:aamag107. doi: 10.1093/ajrccm/aamag107.

- Chang VWL, Li Q, Barnes D, Byrne AL, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid versus four months of rifampicin for tuberculosis infection: a randomised controlled trial. Clin Infect Dis 2026;:ciag306. doi: 10.1093/cid/ciag306.
- Romo M, LaHood A, Mitnick CD, et al. Comparison of three linezolid management strategies for peripheral neuropathy in multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis treatment: a target trial emulation. Clin Infect Dis 2026;:ciag361.doi: 10.1093/cid/ciag361.
- Expert Panel on Thoracic Imaging:; Ravenel JG, Chung JH, Ackman JB, de Groot PM, Johnson GB, Jokerst C, Maldonado F, McComb BL, Steiner RM, Mohammed TL. ACR Appropriateness Criteria® Imaging of Possible Tuberculosis. J Am Coll Radiol 2017; 14(5S):S160-S165. doi: 10.1016/j.jacr.2017.02.022.
- Wang Y, Shang X, Wang L, Fan J, Tian F, Wang X, Kong W, Wang J, Wang Y, Ma X. Clinical characteristics and chest computed tomography findings related to the infectivity of pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis 2021;21(1):1197. doi: 10.1186/s12879-021-06901-2.
- Esmail H, Thienemann F, Sossen et al. PET-CT benchmarked detection and 5-year progression of asymptomatic tuberculosis: a longitudinal, prospective cohort study. Lancet Respir Med 2026; 14(6):505-520. doi: 10.1016/S2213-2600(26)00056-1.
- Pinto LM, Pai M, Dheda K, Schwartzman K, Menzies D, Steingart KR. Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: a systematic review. Eur Respir J 2013 Aug;42(2):480-94. doi: 10.1183/09031936.00107412. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23222871.
- Khanna R, Sharma AD, Khanna S, Kumar M, Shukla RC. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. World J Surg Oncol 2011 Feb 28;9:29. doi: 10.1186/1477-7819-9-29. PMID: 21356049;
- Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. Respir Med 2016;112:10-7. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.021
- Ministero della Salute. Tubercolosi. Accessibile al sito: https://www.salute.gov.it/new/it/tema/malattie-infettive/tubercolosi/
- FNOPI. Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche. (Accessibile al sito: https://www.fnopi.it/wp-content/uploads/2025/03/FNOPI_CodiceDeontol2025_web.pdf. Visitato il 25/08/26)
- RNAO – Person- and Family-Centred Care. Accessibile al sito: https://rnao.ca/bpg/guidelines/fact-sheets/person-and-family-centred-care. Visitato il 25/08/26)
- Virdee AK, Knudtzen FC, Llibre JM, et al. Risk of Tuberculosis After Achieving HIV Virological Suppression on Antiretroviral Therapy: A Danish Nationwide Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2025 Apr 30;80(4):854-863. doi: 10.1093/cid/ciae499. PMID: 39378332.
- Kraef C, Roen A, Podlekareva D, Bakowska E, et al, RESPOND Study Group. Incident tuberculosis in people with HIV across Europe from 2012 to 2022: incidence rates, risk factors and regional differences in a multicentre cohort study. Eur Respir J. 2025 Jun 19;65(6):2401904. doi: 10.1183/13993003.01904-2024.
- Burke RM, Rickman HM, Singh V, et al. What is the optimum time to start antiretroviral therapy in people with HIV and tuberculosis coinfection? A systematic review and meta-analysis. J Int AIDS Soc 2021 Jul;24(7):e25772. doi: 10.1002/jia2.25772.
- Kay A, Mendez-Reyes J, Devezin T, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation in Children and Adolescents With Human Immunodeficiency Virus-Associated Pulmonary Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2023;76(1):10-17. doi: 10.1093/cid/ciac765.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2026; 2024 data.
- Donovan J, Bang ND, Imran D, et al, ACT HIV Investigators. Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults. N Engl J Med. 2023;389(15):1357-1367. doi: 10.1056/NEJMoa2216218.
- Osuala EC, Nkuhairwe IN, Letsoalo MP, et al, INSIGHT Study Team. Pharmacokinetics of Twice-daily Tenofovir Alafenamide in Adults With HIV-associated Tuberculosis on Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide and Rifampicin. Clin Infect Dis. 2026;82(4):e720-e727. doi: 10.1093/cid/ciaf732.
- Mpofu R, Chandiwana N, Sokhela S, et al. The Effect of Rifampicin on the Plasma and Intracellular Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide Fumarate in HIV-associated Tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2026;101(4):424-431. doi: 10.1097/QAI.0000000000003810.

- Sekaggya-Wiltshire C, Nabisere R, Musaazi J, et al. Decreased Dolutegravir and Efavirenz Concentrations With Preserved Virological Suppression in Patients With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Receiving High-Dose Rifampicin. Clin Infect Dis 2023 Feb 8;76(3):e910-e919. doi: 10.1093/cid/ciac585.
- Shah NS, Kityo C, Hughes MD, et al; ACTG A5381/Hakim Study Team. Effectiveness of Double-Dose Dolutegravir in People Receiving Rifampin-based Tuberculosis Treatment: An Observational, Cohort Study of People With HIV From 6 Countries. Clin Infect Dis 2025;80(1):137-143. doi: 10.1093/cid/ciae269.
- Kengo A, Nabisere R, Gausi K, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in Ugandan patients with TB and HIV receiving standard- versus high-dose rifampicin. Antimicrob Agents Chemother 2023;67(11):e0043023. doi: 10.1128/aac.00430-23.

- Meya DB, Cresswell FV, Dai B, et al, HARVEST Trial Team. Trial of High-Dose Oral Rifampin in Adults with Tuberculous Meningitis. N Engl J Med 2025; 393(24):2434-2446. doi: 10.1056/NEJMoa2502866.
- Cao Y, Wang T, He K, Xue J, Wang X, Liang J. High-dose rifampicin for the treatment of tuberculous meningitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Pharm Ther 2022; 47(4):445-454. doi: 10.1111/jcpt.13555.
- Zhang M, Wang M, He JQ. Intensified Antituberculosis Therapy Regimen Containing Higher Dose Rifampin for Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne) 2022; 9:822201. doi: 10.3389/fmed.2022.822201.
- Charlie L, Abay SM, Tesfaye A, Mlera RN, Mwango S, Goretti M. Safety and efficacy of high-dose rifampicin in the management of tuberculosis meningitis: Systematic review and meta-analysis. Int J Mycobacteriol 2021; 10(3):312-319. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_135_21.
- Punyawudho B, Chanruang A, Ueaphongsukkit T, et al. The population pharmacokinetics of dolutegravir co-administered with rifampicin in Thai people living with HIV: Assessment of alternative dosing regimens. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2025;14(1):95-104. doi: 10.1002/psp4.13244.
- Naidoo A, Naidoo K, Letsoalo M et al. Fixed-dose combination bictegravir–emtricitabine–tenofovir alafenamide twice-daily for treatment of HIV during rifampicin-based tuberculosis treatment (INSIGHT Study): a phase 2b, open-label, randomised non-comparative trial. The Lancet HIV 2025; 13, e9-e20
- Conradie F, Badat T, Poswa A, et al. A Pragmatic Trial of a 6-Month Strategy for Rifampicin-Resistant Tuberculosis. Engl J Med. 2026; 394(24):2429-2439. doi: 10.1056/NEJMoa2503687.
- Abrego-Fernández J A, Gordillo-Valdés E, Porcel J M, Rodríguez-Llamazares S. Preventing lung function decline and pleural thickening after pleural TB: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis 2025; 29(12): 533-540. doi: 10.5588/ijtld.25.0246.
- Bruning-Barry R, Ambroso J L, Yang X, te al. Safety evaluation of pretomanid, an anti-tuberculosis drug, for the treatment of pregnant and lactating women. Antimicrob Agents Chemother 2026: e0034326. doi: 10.1128/aac.00343-26.
- Violet Chihota V, Waggie Z, Cardenas V, et al (WHIP3TB study teamBackground). Safety of Short-course Weekly Rifapentine and Isoniazid (3HP) for TB Preventive Treatment at Conception and During First Trimester in Women With HIV: A Secondary Analysis of the WHIP3TB trial. Clin Infect Dis 2026; 83(3):e550-e558. doi: 10.1093/cid/ciag315.

A Pragmatic Trial of a 6-Month Strategy for Rifampicin-Resistant Tuberculosis N Engl J Med. 2026; 394(24):2429-2439. doi: 10.1056/NEJMoa2503687.

**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. 5.1.2.1) | Sospensione dell'isolamento respiratorio nei casi di TB polmonare bacillifera | n.ro casi di TB polmonare bacillifera che sospendono l'isolamento respiratorio con criteri per la sospensione soddisfatti / n.ro casi di TB polmonare bacillifera in isolamento respiratorio (P) | > 90% (isolamento domiciliare) |
| 3 (Par. 5.1.2.1) | 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) | Casi con sospetta TB polmonare che eseguono test molecolare per la ricerca di *M. tuberculosis* | n.ro casi osservati/ricoverati per sospetta TB polmonare nei quali sono inviati in Laboratorio campioni respiratori (espettorato, BAL) per test molecolare per la ricerca di *M. tuberculosis* associato, nei casi con test molecolare positivo, a dato di resistenza genotipica a rifampicina / n.ro casi osservati/ricoverati con diagnosi di sospetta TB polmonare (P) | > 90% |
| 7 (Par. 5.2.1) | Casi accertati di TB polmonare resistente alla rifampicina che eseguono il sequenziamento Whole Genome Sequencing (WGS) | n.ro casi di TB polmonare microbiologicamente accertata resistente alla rifampicina che eseguono sequenziamento WGS / n.ro casi di di TB polmonare microbiologicamente accertata resistente alla rifampicina (P) | > 95% |
| 8 (Par. 5.2.2) | Inquadramento diagnostico e tempestività nell'inizio della terapia nella TB polmonare con | Numero di casi con indagini completate ed inizio della terapia antitubercolare entro 10 giorni dalla presa in carico (eventuale ciclo terapia antibiotica) / | > 65% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | esami microbiologici negativi | numero di casi di TB polmonare con esami microbiologici negativi (esami microscopico e molecolare) | |
| 9 (Par. 5.3.1) | Offerta test HIV nei casi di TB attiva non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb | n.ro casi di TB attiva nei quali è eseguito test HIV-Ab entro 2 settimane dalla diagnosi / n.ro casi di TB attiva non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb (P) | > 99% |
| 10 (Par. 5.3.1) | Trattamento iniziale dei nuovi casi di TB attiva, senza fattori di rischio per farmacoresistenza, con HRZE | n.ro nuovi casi di TB attiva, senza fattori di rischio per farmacoresistenza, che iniziano il trattamento con HRZE / n.ro nuovi casi senza fattori di rischio per farmacoresistenza (P) | > 90% |
| 11 (Par. 5.8.2) | nuovi casi di TB polmonare RR/MDR che iniziano il trattamento con i regimi brevi durata 6 mesi | n.ro nuovi casi di TB polmonare RR/MDR che iniziano un regime breve durata 6 mesi / n.ro nuovi casi di TB polmonare RR/MDR | > 85% |
| 12 (Par. 5.3.2) | Inizio ART nei soggetti con TB HIV-associata e linfociti CD4+ < 50/mm3 | 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 RR/MDR | n.ro casi sospetti di TB RR/MDR nei quali è richiesto il test resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea / n.ro casi sospetti di TB RR/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 RR/MDR | n.ro nuovi casi di TB non RR/MDR dichiarati guariti o con trattamento completato entro 12 mesi dall'inizio del trattamento / n.ro nuovi casi TB non RR/MDR che iniziano il trattamento (E) | > 85% |
| 17 (Par. 5.10.2) | Successo terapeutico nei nuovi casi di TB RR/MDR con i regimi brevi durata 6 mesi | n.ro nuovi casi TB RR/MDR dichiarati guariti o con trattamento completato con i regimi brevi durata 6 mesi / n.ro nuovi casi TB RR/MDR che completano il trattamento con i regimi brevi durata 6 mesi (E) | > 85% |
| 18 (Par. 5.10.2) | Esito del trattamento casi TB RR/MDR: soggetti persi al follow-up | n.ro casi di TB persi al follow-up / n.ro casi TB RR/MDR che iniziano il trattamento (E) | < 15% |
| 19 (Par. 5.11) | Sorveglianza post-trattamento dei casi di TB RR/MDR per la diagnosi precoce delle recidive | n.ro casi di TB RR/MDR che completano la sorveglianza nei 2 anni successivi al termine del trattamento / n.ro casi TB RR/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 anche sospetta / 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 2025) 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, Mauritana, 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 2024 l'incidenza annuale stimata (OMS) di tubercolosi è stata 5 casi (4,1-6) per 100.000 abitanti; il tasso di notifica nel 2024 è stato di 5,3 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 2025).

- **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 2024 è stato 50 (range 36-64) (dati su 581 ceppi); sono stati notificati 7 casi di TB pre-XDR e un caso di TB-XDR (dati incompleti).

**ALLEGATO 3**

## Gestione dell'isolamento domiciliare

Il monitoraggio e la gestione dell'isolamento domiciliare è di competenza del Servizio di Igiene e Sanità Pubbblica 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.
È 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/asciugamano diversi dal resto della famiglia. La porta della stanza deve restare chiusa sia che il paziente vi sia presente o meno. La stanza deve essere aerata frequentemente, possibilmente più volte al giorno. Il paziente deve portare sempre una maschera chirurgica se esce dalla camera o se un'altra persona è presente nella camera, anche se munita di dispositivo di protezione individuale.
- Gli altri componenti della famiglia non devono manipolare o condividere oggetti che la persona malata abbia utilizzato, a meno che l'oggetto non sia stato lavato accuratamente con acqua e sapone o un prodotto per la pulizia da parte della persona che assicura le cure. La visita di estranei deve essere limitata.
- Lenzuola, asciugamani e vestiti del malato possono essere lavati con gli abiti degli altri componenti della famiglia, anche in lavatrice; essi non devono essere lasciati in attesa all'esterno della camera, dove gli altri componenti della famiglia potrebbero venirne in contatto. I fazzoletti di carta, le maschere chirurgiche e altri materiali fortemente contaminati vanno gettati, possibilmente dallo stesso paziente, in un sacco di plastica che sarà ben chiuso e eliminato mediante la raccolta differenziata dei rifiuti domestici. Gli altri oggetti manipolati dal paziente (posate, stoviglie) vanno pulite dalla persona che fornisce assistenza (o poste nella lavastoviglie) immediatamente dopo che sono uscite dalla camera del paziente. Le superfici o oggetti contaminati direttamente da goccioline di saliva, da sangue e liquidi corporei vanno puliti e disinfettati con un valido principio attivo, indossando guanti, con candeggina domestica diluita 1:50, sodio ipoclorito (1.000 ppm di cloro disponibile).
- Non è raccomandata alcuna misura di disinfezione particolare delle stanze dove ha soggiornato un caso di tubercolosi.

**ALLEGATO 4**

## Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri

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

**Espettorato spontaneo**

Per la ricerca dei micobatteri è indicata la raccolta di 2 campioni di espettorato ottenuti in giorni diversi (almeno uno del primo mattino). 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 spontaneo possono essere raccolti in due giorni (vedi Par. 5.1.2).

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 aree in seguito a colpi di tosse profonda.

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

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

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

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

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

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

Sulla provetta va indicata la data e l'ora della raccolta. Va inoltre indicata la modalità di raccolta del campione (ad esempio: "espettorato indotto", "lavaggio broncoalveolare", ecc.). Sono idonee le etichette stampabili dal programma gestionale per le analisi di laboratorio WLAB. Il campione va inviato in laboratorio entro 2 ore dalla raccolta o conservato a +4 °C secondo le modalità descritte per l'espettorato spontaneo.

**Sangue**

Per la ricerca dei micobatteri è indicata la raccolta di un'emocoltura effettuata nell'arco di 24 ore nei soggetti HIV- e due flaconi nei soggetti HIV+ (vedi Par. 5.2.1). Il prelievo può essere eseguito in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dall'andamento della febbre. Tempi previsti per la risposta 20-40 giorni.

Va eseguito un prelievo di almeno 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 ($\geq$ 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 se il campione è in quantità sufficiente. 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 bioptici, agoaspirati.**

I campioni di materiale ascessuale e i campioni bioptici/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 bioptici o autoptici può essere aggiunta una modesta quantità (1-2 ml) di soluzione fisiologica sterile.

**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.

**Liquido seminale**

Il campione va raccolto esclusivamente in un contenitore sterile a bocca larga con tappo a vite; raccogliere l'intero volume dell'eiaculato (è indicato un periodo di astinenza di 3-5 giorni). In genere va accompagnato sempre con un campione di urine (50 ml).

**Materiale da lesioni cutanee**

La raccolta mediante tampone deve essere limitata ai casi in cui non è possibile eseguire biopsia o agoaspirato. Nelle ulcere si deve raccogliere il campione alla periferia; per le lesioni o ferite, eseguire invece più tamponi ed inviarli tutti in laboratorio. I materiali raccolti mediante tamponi con terreno di trasporto agarizzato non sono idonei.

**Campioni bioptici/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.

**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**

**Criteri per la diagnosi di IRIS TB-associata paradossa (IRIS insorta dopo la diagnosi di TB)**

| **Per la diagnosi devono essere soddisfatte le condizioni A, B e C** | |
|---|---|
| A | Diagnosi di TB e risposta clinica al trattamento antitubercolare (p.e.scomparsa/riduzione sudorazioni notturne, febbre, tosse, calo ponderale) |
| B | Criteri clinici:<br>1. Insorgenza delle manifestazioni clinico-radiologiche nei 3 mesi successivi l'inizio della ART<br>e<br>2. <u>Presenza di un criterio maggiore o di due criteri minori</u><br><u>Criteri maggiori</u>:<br>- insorgenza ex novo o aumento dimensionale di linfoadenopatie, ascessi o altre localizzazioni<br>- insorgenza ex novo o peggioramento del quadro radiologico (Rx, ecografia addominale, TC, RMN)<br>- insorgenza ex novo o peggioramento di una localizzazione del SNC (meningite, lesioni focale)<br>- insorgenza ex novo o peggioramento di sierositi (pleurite, ascite, pericardite)<br><u>Criteri minori</u>:<br>- insorgenza ex novo o peggioramento di sintomi sistemici (febbre, sudorazioni notturne, calo ponderale)<br>- insorgenza ex novo o peggioramento di sintomi respiratori (tosse, dispnea)<br>- insorgenza ex novo o peggioramento di dolore addominale in corso di peritonite, epato-splenomegalia, adenopatie addominali |
| C | Esclusione di:<br>- fallimento terapeutico per resistenza ai farmaci antitubercolari<br>- scarsa aderenza al trattamento antitubercolare<br>- altre patologie concomitanti (infezioni opportunistiche/neoplasie)<br>- effetti collaterali/tossicità dei farmaci |

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

| **Per la diagnosi devono essere soddisfatte la condizione A, B ed una delle condizioni C** | |
|---|---|
| A | Il paziente non era in trattamento antitubercolare all'inizio della ART |
| B | La diagnosi di TB attiva è stata posta nei 3 mesi successivi all'inizio della ART |
| C | - Spiccata intensità delle manifestazioni cliniche all'esordio, in particolare della componente infiammatoria (p.e. aumento/comparsa di linfoadenopatia superficiale o adenopatia ilomediastinica complicata da insorgenza di dispnea)<br>- 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 Daniela Milordo**

# CONSENSO informato al trattamento con Bedaquilina

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 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 *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 affeto 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

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/Pretomanid (Deltyba®/Dovprela®)**

**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 Daniela Milordo**

# CONSENSO informato al trattamento con Delamanid/Pretomanid

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® Dovprela® (il cui principio attivo è Delamanid Pretomanid *****) 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 Pretomanid 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 Pretomanid sono ad esempio disturbi del sonno, cefalea, nausea, vomito, sensazione di capogiro.

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

Durante la terapia con Delamanid Pretomanid 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 Pretomanid. 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 Pretomanid in pazienti con tubercolosi polmonare resistente ai farmaci non consente di escludere il verificarsi di effetti indesiderati non ancora riportati in letteratura.
Delamanid Pretomanid deve essere assunto con cibo. Durante la terapia con Delamanid Pretomanid deve essere evitata l'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici). Se dovesse manifestarsi un qualsiasi altro effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo modulo, devo rivolgermi ai medici dell'UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (tel. 0655170.463-481-445) o al più vicino Pronto Soccorso mostrando copia del foglio illustrativo di Delamanid Pretomanid 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 Deltyba® (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.
- Il/la sottoscritto/a ……, avendo compreso quanto riportato in questo consenso informato, accetta di sottoporsi al trattamento proposto con Dovprela® (Pretomanid) alla dose di 200 mg (1 compressa) una volta al giorno da assumere con un pasto (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 Pretomanid.

Roma ……

| | |
|---|---|
| Nome e cognome del/la paziente in stampatello | Firma del/la paziente |
| …… | …… |
| Nome e cognome del medico in stampatello | Firma del medico |
| …… | …… |

*evidenziare nel testo il farmaco utilizzato

**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.**
**U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio**
**Direttore Dott. Fabrizio Palmieri**
**CPSE Dr.ssa Daniela Milordo**

# 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.

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 sottoposta/o ;
- 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 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**

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 ❑ Streptomicina 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 del consenso informato al trattamento antitubercolare per la donna in gravidanza o in allattamento**



**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 ANTITUBERCOLARE PER LA DONNA IN GRAVIDANZA O IN ALLATTAMENTO

**La sottoscritta** ……nata a …… (Prov ……) il ……

residente …… (Prov……..) in via ……

**DICHIARA**

- di essere stata bene e compitamente informata dal medico Dr. …… operante presso l'UOC …… dell'INMI Lazzaro Spallanzani di essere affetta da Tubercolosi ……;
- che la Tubercolosi in gravidanza se non trattata (curata) può peggiorare e può essere causa di danno per il feto (bambino) con rischio di aborto, parto prematuro o malattia tubercolare del bambino stesso;
- che i farmaci per la cura della Tubercolosi farmacosensibile sono utilizzabili in gravidanza anche se come tutti i farmaci possono, anche se raramente, essere causa di danno per il feto (bambino);
- che la terapia antitubercolare in gravidanza comporta un incremento del rischio di epatite (danno al fegato) e pertanto dovrò seguire le indicazioni che i medici mi daranno per prevenirla per quanto possibile (dieta, controlli frequenti degli esami ematici, visite di controllo presso ambulatorio dopo la eventuale dimissione).
- che non dovrò assolutamente assumere alcolici ora e per tutto il corso della cura.
- che in caso di reazioni avverse correlate alla terapia antitubercolare in atto (ad esempio prurito, manifestazioni allergiche cutanee, nausea, dolore addominale, vomito, ittero, urine scure disturbi della visione) dovrò immediatamente comunicarlo ai medici di questo centro.

❑ di non acconsentire al trattamento

❑ di acconsentire al trattamento con i seguenti farmaci: ……

Data ……

Nome e cognome del/la paziente in stampatello  Firma del/la paziente

…… ……

Nome e cognome del medico in stampatello Firma del medico

…… ……

**ALLEGATO 11**
**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 Tubercolosi 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).