



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

## PROTOCOLLO DI GESTIONE CLINICA DELLA TUBERCOLOSI

**Revisione N. 6 - maggio 2014**

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

	<b>Nome e Funzione</b>	<b>Firma</b>	<b>Data</b>
<b>REDAZIONE</b>	Dott. Fabrizio Palmieri per il Gruppo di Lavoro Tubercolosi - I.N.M.I. “L. Spallanzani” Direttore UOC Malattie Infettive Post-Acuzie Direttore <i>ad interim</i> UOC M.I. Apparato Respiratorio		06/05/2014
<b>VERIFICA</b>	Dott. Andrea Antinori Direttore Dipartimento Clinico Dott. Leopoldo P. Pucillo Direttore Dipartimento Diagnostico e dei Servizi Dott. Enrico Girardi Direttore Dipartimento di Epidemiologia		16/06/2014
<b>APPROVAZIONE</b>	Dott. Andrea Antinori Direttore Sanitario f.f.		25/06/2014
<b>VALIDAZIONE</b>	Dott. Fulvio Moirano Commissario Straordinario		...../...../2014

<b>Rev.</b>	<b>Data</b>	<b>Causale delle modifiche</b>	<b>Codifica</b>
6.0	6 maggio 2014	Vedi modifiche al documento nella revisione N. 6 (pagg. 8-9)	6 maggio 2014

<b>Trasmesso il:</b>	<b>Codificato il:</b>	<b>Distribuito il:</b>
26/06/2014		



## SOMMARIO

### Protocollo di gestione clinica della tubercolosi revisione N. 6 maggio 2014

(Le modifiche rispetto alla precedente versione del settembre 2009 sono evidenziate in giallo)

Premesse, scopo, contenuti e campo di applicazione del protocollo .....	4
Valutazione dell'efficacia del protocollo .....	5
Matrice delle responsabilità del protocollo .....	6
Lista di distribuzione .....	7
Modifiche al documento nella revisione N.6 del 10 maggio 2014 .....	8
Abbreviazioni .....	10
1. Definizioni .....	12
1.1. Classificazione Internazionale Standard della TB .....	12
1.2. Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare .....	14
1.3. Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare .....	14
1.4. TB MDR-XDR / DOT / Gravità della malattia tubercolare .....	15
2. Misure di isolamento respiratorio .....	17
2.1. Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio .....	17
2.2. Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio .....	18
2.3. Criteri per l'isolamento domiciliare dei pazienti bacilliferi .....	19
3. Infezione tubercolare latente .....	20
3.1. Screening e diagnosi dell'infezione tubercolare latente .....	20
3.2. Trattamento dell'infezione tubercolare latente .....	20
Tabella 1 - Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente nei soggetti adulti .....	22
3.3. Controindicazioni al trattamento dell'infezione tubercolare latente .....	22
3.4. Monitoraggio clinico e di laboratorio nel trattamento dell'infezione tubercolare latente .....	23
3.5. Farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF- $\alpha$ .....	23
3.6. Vaccinazione con BCG .....	24
4. Protocollo diagnostico nei casi di tubercolosi polmonare attiva o sospetta .....	25
4.1. Ruolo del laboratorio .....	25
4.2. Ruolo della radiologia .....	27
5. Schemi terapeutici nella tubercolosi polmonare degli adulti .....	28
5.1. Trattamento nei soggetti con infezione da HIV e terapia antiretrovirale combinata .....	28
Tabella 2 - Indicazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale nella tubercolosi HIV-associata .....	30
Tabella 3 - Uso della rifabutina e della rifampicina associato ai farmaci antiretrovirali nei soggetti HIV+ .....	32
5.2. Trattamento dei nuovi casi .....	34
5.3. Gestione dei casi di TB polmonare con esami batterioscopici negativi .....	36
Tabella 4 - Schemi terapeutici nella tubercolosi polmonare farmacosensibile .....	37
5.4. Schemi terapeutici nei casi già trattati ( probabilmente farmaco resistenti) .....	38
Tabella 5 - Schemi terapeutici nella tubercolosi farmacoresistente (non MDR) .....	39
5.5. Trattamento dei casi MDR/DXR documentati .....	40
5.6. Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione .....	42
Tabella 6 - Criteri per il caso confermato o sospetto di SIR TB-associata .....	44
6. Diagnosi e trattamento della tubercolosi extrapolmonare .....	45
Tabella 7 - Tecniche di imaging indicate nella diagnosi di TB extrapolmonare .....	45
Tabella 8 - Trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacosensibile .....	46
6.1. Terapia corticosteroidica nella tubercolosi .....	47
7. Aspetti medico-legali della tubercolosi .....	48
7.1. Il trattamento sanitario obbligatorio .....	48
7.2. Aspetti medico-legali della tubercolosi contratta in ambiente lavorativo .....	48
7.3. Le prestazioni assicurative a tutela dei pazienti con tubercolosi .....	49
8. Valutazione clinica e follow-up della tubercolosi .....	50
8.1. Valutazione clinica iniziale .....	50
Tabella 9 - Schema dei controlli standard durante la degenza ordinaria .....	52
8.2. Valutazione clinica mensile sino al termine del trattamento .....	53
8.3. Valutazione clinica al termine del trattamento .....	54
8.4. Sorveglianza post-trattamento antitubercolare .....	54
8.5. Tubercolosi in fase terminale di malattia e cure palliative .....	55



9.	Trattamento della tubercolosi in situazioni particolari .....	56
9.1.	Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica .....	56
9.2.	Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta .....	56
9.3.	Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale .....	56
	Tabella 10 - Frequenza e dosaggio dei farmaci antitubercolari nell'insufficienza renale .....	57
9.4.	Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare .....	57
9.5.	Reazione allergica grave in corso di terapia antitubercolare .....	58
	Tabella 11 - Ripristino della terapia antitubercolare dopo un episodio di ipersensibilità .....	58
9.6.	Trattamento della TB in gravidanza .....	58
	Tabella 12 - Uso dei farmaci antitubercolari in gravidanza e nelle infezioni del SNC .....	59
9.7.	Trattamento della TB nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido .....	59
9.8.	La tubercolosi nei soggetti anziani .....	60
10.	Farmaci antitubercolari .....	61
10.1.	Farmaci antitubercolari di prima linea .....	61
	Tabella 13 - Dosaggio dei farmaci antitubercolari di prima linea negli adulti e nei bambini .....	64
10.2.	Farmaci antitubercolari di seconda linea .....	65
10.3.	Farmaci antitubercolari del gruppo 5 OMS e nuovi farmaci .....	68
10.4.	Consenso informato .....	70
	Bibliografia principale .....	71
	Allegato 1 - Paesi ad elevata endemia tubercolare e ad elevata endemia di ceppi MDR .....	75
	Allegato 2 - Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri .....	76
	Allegato 3 - Grado delle raccomandazioni .....	79
	Allegato 4 - Indicatori di processo ed esito del protocollo .....	80
	Allegato 5 - Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento (farmaci prescritti fuori scheda tecnica) ...	82
	Allegato 6 - Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento (farmaci non registrati in Italia) .....	83
	Autori .....	84



## Premesse

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

**Il Clinico/l'èquipe multiprofessionale che ha in cura un paziente con tubercolosi deve inoltre garantire:**

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

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

## Scopo

Gli obiettivi del protocollo sono:

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

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

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

## Contenuti e campo di applicazione del protocollo

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

Il protocollo nella presente versione (revisione 6.0/2014) è composto di:

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

## Revisione N. 6 Maggio 2014

La sesta revisione di maggio 2014 (analogamente alle precedenti revisioni) è il frutto dell'aggiornamento basato sulle evidenze scientifiche apparse in letteratura sulla banca dati Medline; in particolare sono stati esaminati articoli scientifici (metanalisi, studi controllati randomizzati, studi osservazionali, analisi dati individuali, review) sulla TB/ITL nelle, tra le altre, seguenti riviste: AIDS, Am J Respir Crit Care Med, Ann Intern Med, Antimicrob Agents Chemother, Arch Intern Med, BMJ, Chest, Clin Infect Dis, Commun Dis Rep CDR Wkly, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, Eur Respir J, Infect Immun, Int J Tuberc Lung Dis, J Antimicrob Chemother, J Bacteriol, J Clin Microbiol, J Infect, J Infect Dis, JAMA, Lancet, Lancet Infect Dis, MMWR, N Engl J Med, PLoS ONE, Respir Med. Sono state vagliate linee-guida/protocolli pubblicate (anche in rete) di Associazioni Scientifiche, Organizzazioni e Centri Clinici di Riferimento Internazionali; è stato inoltre consultato il database della Cochrane Library e della National Guideline Clearinghouse dell'Agency for Healthcare Research and Quality (U.S. DHHS). La letteratura selezionata per la sesta revisione è riportata nella bibliografia.

Le modifiche nella revisione N.6 del protocollo (sinteticamente riportate a pag. 8-9 ed evidenziate in giallo nel testo) sono state discusse ed emendate in una serie di riunioni cui hanno partecipato, oltre al Comitato di redazione del protocollo, componenti del gruppo di lavoro "Tubercolosi", componenti del Dipartimento Clinico e di Ricerca Clinica, del Dipartimento Diagnostico, dei Servizi e di Ricerca Clinica, del Dipartimento di Epidemiologia e di Ricerca Preclinica, del Servizio Prevenzione e Protezione, del Comitato Infezioni Ospedaliere, del Servizio Assistenza Infermieristica, della Direzione Scientifica e della Direzione Sanitaria dell'INMI. La sesta revisione è stata quindi approvata dalla Direzione Sanitaria Aziendale.



La successiva revisione del protocollo è prevista nel 2016; la versione elettronica è disponibile on-line, insieme alle precedenti versioni, sul sito dell'INMI all'indirizzo: <http://www.inmi.it> (sezione linee guida/Protocolli). Eventuali revisioni del protocollo prima della suddetta data, sulla base di nuove evidenze che modificano le raccomandazioni in esso contenute, saranno disponibili on-line sul sito dell'INMI.

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

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

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

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

### Valutazione dell'efficacia del protocollo

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

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

Firma del Responsabile  
Dott. Fabrizio Palmieri

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

Numero revisione e data	Approvazione (numero e data delibera INMI)	Modifiche apportate
N. 1 del 27 maggio 2004	N. 529 del 25 giugno 2004	vedi versione protocollo 2004 su <a href="http://www.inmi.it/">http://www.inmi.it/</a>
N. 2 del 22 giugno 2005	N. 604 del 18 luglio 2005	vedi versione protocollo 2005 su <a href="http://www.inmi.it/">http://www.inmi.it/</a>
N. 3 del 9 agosto 2006	N. 567 del 3 ottobre 2006	vedi versione protocollo 2006 su <a href="http://www.inmi.it/">http://www.inmi.it/</a>
N. 4 del 28 settembre 2007	N. 115 del 27 febbraio 2008	vedi versione protocollo 2007 su <a href="http://www.inmi.it/">http://www.inmi.it/</a>
N. 5 del 15 settembre 2009	Publicata su GIIO 2009; 16: 175-205.	vedi versione protocollo 2009 su <a href="http://www.inmi.it/">http://www.inmi.it/</a>

### Citazione consigliata:

Palmieri F per il Gruppo di lavoro Tubercolosi-INMI "L. Spallanzani". Protocollo di gestione clinica della Tubercolosi. Revisione N. 6 maggio 2014. [pagine](#) Accessibile al sito <http://www.inmi.it> (sezione linee guida/protocolli)



### Matrice delle responsabilità del protocollo

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

R = Responsabile  
C = Coinvolto



### Lista di distribuzione

Protocollo di gestione clinica della Tuberculosis Rev. 6.0/2014 Codice: LGC/24098/06

#### Destinatari

Nome	Funzione	Data	Firma
Dr. A. Antinori	Direttore Sanitario Aziendale f.f.		
Dr. G. Ippolito	Direttore Scientifico		
Dr. A. Antinori	Direttore Dipartimento Clinico e di Ricerca Clinica		
Dr. L. Pucillo	Direttore Dipartimento Diagnostico, dei Servizi e di Ricerca		
Dr. E. Girardi	Direttore Dipartimento di Epidemiologia e di Ricerca Preclinica		
Dr. G. D'Offizi	Direttore f.f. UOC Malattie Infettive Epatologia		
Dr. N. Petrosillo	Direttore UOC Infezioni sistemiche e dell'immunodepresso		
Dr. A. Antinori	Direttore UOC Immunodeficienze virali e Neurooncologia Infettiva		
Dr. A. Antinori	Direttore <i>ad interim</i> UOC Malattie Infettive e Tropicali		
Dr. F. Palmieri	Direttore <i>ad interim</i> UOC M.I. dell'Apparato Respiratorio		
Dr. F. Palmieri	Direttore UOC Malattie Infettive Post-Acuzie		
Dr. A. Fileni	Direttore UOC Diagnostica per Immagini		
Dr. A. Di Caro	Direttore UOC Micorbiologia e Banca Biologica		
Dr. L.P. Pucillo	Direttore UOC Laboratorio Analisi		
Dr.ssa F. Del Nonno	Direttore UOC Anatomia Patologica		
Dr.ssa S. Murachelli	Direttore UOC Farmacia		
Dr. M. Antonini	Direttore UOC Rianimazione e Terapia Intensiva		
Dr.ssa L. Martini	Responsabile Servizio Assistenza Infermieristica		
Dr. M. Gentile	Responsabile U.O. Accettazione		
Dr. M. Colaiacono	Responsabile U.O. Poliambulatorio		
Dr.	Responsabile U.O. Sperimentazioni Cliniche		
Dr. G. Matteucci	Responsabile U.O. Endoscopia Respiratoria		
Dr.ssa M. Giulianelli	Responsabile U.O. Psicologia		
Dr. E. Girardi	Direttore UOC Epidemiologia Clinica		
Dr. V. Puro	Direttore UOC Infezioni emergenti e Centro di Riferimento AIDS		
Dr. A. Silvestri	Responsabile Aziendale per la Qualità		
Dr. N. Petrosillo	Presidente Comitato Infezioni Ospedaliere		
Dr. V. Puro	Direttore Servizio Prevenzione e Protezione		
Dr. F.N. Lauria	Gruppo "Peer review"		
Dr. E. Girardi	Gruppo "Peer review"		



## Modifiche al documento nella revisione N. 6 di maggio 2014

Paragrafo	Descrizione sintetica delle modifiche
1.1 Classificazione standard della TB	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sono state aggiornate le definizioni di: infezione tubercolare latente (test IGRA), caso di TB (test molecolari), categorie rispetto al trattamento antitubercolare e all'esito.</li></ul>
3.2 Screening e diagnosi dell'infezione tubercolare latente 3.2 Trattamento dell'infezione tubercolare latente 3.5 Farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sono state aggiornate le indicazioni sui test basati sul rilascio di IFN-gamma (IGRA).</li><li>• Sono stati aggiornati i paragrafi relativi al trattamento dei contatti di TB MDR, ai soggetti con trapianto di organo solido e alla donna in gravidanza.</li><li>• E' stato inserito un nuovo paragrafo</li></ul>
4.1 Ruolo del Laboratorio 4.1 Ruolo della Radiologia	<ul style="list-style-type: none"><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo in particolare per i test molecolari e di farmacosenibilità. E' stato aggiornato il paragrafo sui test basati sul rilascio di IFN-gamma</li><li>• Nei casi di forte sospetto clinico di TB viene richiesta TC torace senza mdc invece della HRTC</li></ul>
5.1 Trattamento della tubercolosi nei soggetti con infezione da HIV e terapia antiretrovirale combinata 5.2 Trattamento dei casi di primo accertamento o nuovi casi 5.4 Schemi terapeutici nei casi già trattati 5.5 Trattamento dei casi MDR documentati 5.6 Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione	<ul style="list-style-type: none"><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo. E' stata aggiornata la tabella 2 relativa alle indicazioni per l'inizio della HAART e la tabella 3 per l'uso delle rifamicine in associazione ai farmaci antiretrovirali.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo, in particolare gli schemi terapeutici nella TB MDR e XDR.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo e la tabella con i criteri di caso di SIR TB-associata paradossa/"unmasking".</li></ul>
6. Trattamento della tubercolosi extrapolmonare	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tab. 8: è stato aggiornato il paragrafo relativo alla meningite tubercolare</li></ul>
7. Aspetti medico-legali della tubercolosi	<ul style="list-style-type: none"><li>• E' stato aggiornato l'intero capitolo inserendo nuovi paragrafi relativi alla TB contratta in ambiente lavorativo e alle prestazioni assicurative a tutela dei malati di TB</li></ul>
8. Valutazione clinica e follow-up della tubercolosi	<ul style="list-style-type: none"><li>• È stata inserito il paragrafo 8.5 relativo alle cure palliative nel paziente in fase terminale</li></ul>
9.1 Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica 9.2 Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta 9.3. Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale 9.4 Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare 9.7 Trattamento della TB nei bambini 9.7 Trattamento nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido 9.8 Tubercolosi nei soggetti anziani	<ul style="list-style-type: none"><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo.</li><li>• E' stato eliminato il relativo paragrafo.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo.</li><li>• È stata inserito un nuovo paragrafo relativo alle problematiche nella gestione della TB negli anziani</li></ul>
10.1 Farmaci antitubercolari di prima linea 10.2 Farmaci antitubercolari di seconda linea 10.3 Farmaci antitubercolari del gruppo 5 e nuovi farmaci 10.4 Consenso informato e richiesta farmaci di seconda linea	<ul style="list-style-type: none"><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo, in particolare la parte relativa ai fluorochinoloni.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo, in particolare la parte relativa al Linezolid. Sono descritti i nuovi farmaci antitubercolari.</li><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo</li></ul>





Paragrafo	Descrizione sintetica delle modifiche
Allegato 1. Paesi ad elevata endemia tubercolare	<ul style="list-style-type: none"><li>• Viene aggiornato l'elenco dei paesi ad elevata endemia tubercolare.</li><li>• Sono riportati i dati di prevalenza 2012 dei ceppi MDR/XDR in Italia.</li></ul>
Allegato 2. Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri	<ul style="list-style-type: none"><li>• E' stato aggiornato il relativo paragrafo</li></ul>
Allegato 4. Indicatori del protocollo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sono stati inseriti nuovi indicatori: diagnosi microbiologica di TB polmonare, quota soggetti persi al follow-up ed esecuzione test di resistenza genotipica per rifampicina</li></ul>
Allegato 5. Modulo per il consenso informato al trattamento con farmaci con indicazione terapeutica diversa dalla TB	<ul style="list-style-type: none"><li>• E' stato aggiornato il relativo modulo</li></ul>
Allegato 6. Modulo per il consenso informato al trattamento con farmaci non registrati in Italia	<ul style="list-style-type: none"><li>• E' stato aggiornato il relativo modulo</li></ul>



## Abbreviazioni

ABC	Abacavir
ABG	Antibiogramma
Amk	Amikacina
Amx/Clv	Amoxicillina/acido clavulanico
APV	Amprenavir
ARV	Antiretrovirale
ATS	American Thoracic Society
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BAL	Lavaggio broncoalveolare
BAAR	Bacilli Alcool-Acido Resistenti
<b>BMI</b>	<b>Body Mass Index (IMC = Indice di massa corporea)</b>
BTS	British Thoracic Society
CDC	US Centers for Diseases Control and Prevention
Clr	Clarithromycin
Cfx	Ciprofloxacina
Cfz	Clofazimina
Clr	Claritromicina
Cm	Capreomicina
Cs	Cicloserina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
DOT	Directly Observed Therapy (terapia direttamente osservata)
DHHS	U.S. Department of Health and Human Services
DRV	Darunavir
<b>DTG</b>	<b>Dolutegravir</b>
d4T	Stavudina
E	Etambutolo
EFV	Efavirenz
ENF (T-20)	Enfuvirtide
Eto	Etionamide
<b>ETR</b>	<b>Etravirina</b>
<b>EVG</b>	<b>Elvitegravir</b>
f-APV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
Eto	Etionamide
E.O.	Esame obiettivo
H	Isoniazide
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV+	Sierologia positiva per HIVab
IAS	International AIDS Society-USA Panel
IDV	Indinavir
IFN- $\gamma$	Interferone-gamma
<b>IGRA</b>	<b>Interferon-Gamma Release Assays (Test basati sul rilascio di IFN-gamma)</b>
<b>InI</b>	<b>Inibitori dell'integrasi</b>
<b>lpm/Cln)</b>	<b>Imipenem/Cilastatina</b>
ITL	Infezione Tuberculare Latente
INMI	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani"- I.R.C.C.S.
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (The Union)
Km	Kanamicina
Lfx	Levofloxacina
LPV	Lopinavir
Lzd	Linezolid
MAC	<i>Micobacterium avium</i> complex.
Mfx	Moxifloxacina
MDR	MultiDrug Resistant, tubercolosi multifarmacoresistente, ossia TB causata da <i>M. tuberculosis</i> resistente contemporaneamente ad almeno H e R
<b>MVC</b>	<b>Maraviroc</b>
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (produce le linee guida inglesi sulla tubercolosi per il National Health Service)



NNRTI	Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa
NRTI	Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa
NVP	Nevirapina
Ofx	Ofloxacina
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PAS	Acido para-aminosalicilico
PI	Inibitori della proteasi
PI/r	Inibitori della proteasi "boosterizzati" da Ritonavir
PPD	Purified protein derivative (tubercolina)
Pto	Protionamide
R	Rifampicina
<b>RAL</b>	<b>Raltegravir</b>
RFB	Rifabutina
<b>RPV</b>	<b>Rilpivirina</b>
RTV	Ritonavir
S	Streptomina
SIR	Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (TB-associata nel testo)
SNC	Sistema nervoso centrale
SQV hgc	Saquinavir hard gel caps
TB	Tubercolosi
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TDM	Therapeutic Drug Monitoring (monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci)
Thz	Tioacetazone
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor $\alpha$
TPV	Tipranavir
Trd	Terizidone
<b>TST</b>	<b>Tuberculin Skin Test (Test tuberculinico con il metodo Mantoux)</b>
XDR	eXtensive Drug-Resistant, tubercolosi estensivamente farmacoresistente, ossia TB causata da <i>M. tuberculosis</i> resistente a H e R (MDR) e anche ad uno fluorochinolonico e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, kanamicina, amikacina)
Z	Pirazinamide
3TC	Lamivudina



## 1. DEFINIZIONI

### 1.1. Classificazione Internazionale Standard della tubercolosi

- A. Classe 0 - **Non esposto a *M. tuberculosis*, non evidenza di infezione tubercolare latente**: soggetto con anamnesi negativa per esposizione a *M. tuberculosis* e test tubercolinico/IGRA negativo (se eseguito).
- B. Classe 1 - **Esposto a *M. tuberculosis*, non evidenza di infezione tubercolare latente**: soggetto con anamnesi positiva per esposizione a *Mycobacterium tuberculosis* e test tubercolinico/IGRA negativo.

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

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

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

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

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

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

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

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



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

**1. Caso accertato di TB**

A. Diagnosi culturale: 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 di amplificazione degli acidi nucleici (Par. 4.1) o positività dei test molecolari di amplificazione degli acidi nucleici, oppure preparato istologico (p.e. biopsia linfonodale, epatica, ecc.) con evidenza di BAAR e positività dei test molecolari di amplificazione degli acidi nucleici e/o granulomi tubercolari.

e

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

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

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

**2. Caso di TB**

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

Nella diagnosi di TB attiva deve essere inoltre specificato:

a) Sede della malattia:

- Polmonare: caso accertato di TB o con diagnosi clinica che coinvolge l'albero tracheobronchiale o il parenchima polmonare; la forma miliare va classificata come TB polmonare.

- Extrapolmonare: qualsiasi forma batteriologicamente/test molecolare confermata o clinicamente diagnosticata di TB che interessi organi diversi dal polmone: pleurica, linfatica (compresa la linfadenopatia mediastinica e/o ilare senza coinvolgimento del parenchima polmonare), ossea e/o articolare, genitourinaria, meningea, peritoneale, altra sede. Un paziente con una TB polmonare ed extrapolmonare va classificato come caso di TB polmonare.

- **Malattia disseminata** (coinvolgimento di almeno tre apparati/organi diversi o isolamento da sangue).

b) Stato batteriologico:

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

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

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

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

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

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

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

oppure

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



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

## 1.2. Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare

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

## 1.3. Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare

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



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

#### 1.4. TB MDR-XDR / DOT / Gravità della malattia tubercolare

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

Sono da considerare ad aumentato rischio di TB MDR:

- tutti i soggetti precedentemente trattati per almeno un mese con farmaci antitubercolari;
- i soggetti provenienti da paesi ad elevata endemia di ceppi MDR (Allegato 1);
- i soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione di un caso MDR;
- i soggetti con espettorato persistentemente positivo per BAAR dopo 3 mesi di trattamento adeguato.

**TB XDR:** Tubercolosi estensivamente farmacoresistente, ossia TB causata da *M. tuberculosis* resistente a H e R (MDR) e anche ad uno fluorochinolonico e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, kanamicina, amikacina); nella definizione non è considerata la streptomycinina.

- T. **DOT:** terapia direttamente osservata, ossia l'osservazione del paziente da parte di un operatore sanitario mentre assume materialmente la terapia antitubercolare.

La DOT è raccomandata nella fase iniziale della TB HIV-associata (grado AI), nei casi di sospetta o accertata resistenza ai farmaci antitubercolari, nei casi in cui si sospetta una scarsa aderenza alla terapia (p.e. nei soggetti con storia di precedente fallimento terapeutico, nei soggetti alcolisti, tossicodipendenti, senza fissa dimora, nei soggetti con patologia psichiatrica, ecc.) e negli schemi di terapia con assunzione trisettimanale dei farmaci. La priorità nell'uso della DOT (grado AII) va quindi data nei seguenti casi: forme polmonari escreato-positivo, fallimenti terapeutici, farmacoresistenza, recidive, infezione da HIV, precedenti trattamenti antitubercolari, tossicodipendenza attiva o pregressa, malattie psichiatriche e demenze, precedente non aderenza al trattamento.

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

**Il Clinico/l'equipe multiprofessionale/multidisciplinare che ha in cura un paziente con TB deve inoltre garantire:**

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

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

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

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

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





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

Recentemente una metanalisi (Cochrane) di studi clinici controllati randomizzati ha dimostrato che l'uso esclusivo della DOT non aumenta significativamente il tasso dei pazienti guariti o con trattamento completato nella tubercolosi attiva e nell'infezione tubercolare latente rispetto all'autosomministrazione della terapia. La DOT per essere efficace deve essere intesa come uno tra gli interventi da attuare (p.e. insieme ad informazione/educazione del paziente, assistenza sociale, motivazione del personale sanitario, azioni sui pazienti non aderenti, incentivi, ecc.), e non l'unico, nell'ambito di un trattamento "individualizzato" della tubercolosi, se si vuole raggiungere un tasso di completamento del regime terapeutico antitubercolare superiore all'85%, come raccomandato da CDC/OMS.

In uno studio controllato condotto su 1159 nuovi casi di TB polmonare bacillifera il trattamento standard (HRZE per 2 mesi, seguito da HR per 4 mesi) con compresse in associazione a dosi fisse ha mostrato una non inferiorità nella negativizzazione dell'espettorato al termine del trattamento rispetto ai pazienti trattati con le singole compresse dei farmaci antitubercolari. L'OMS raccomanda l'utilizzo delle combinazioni fisse di farmaci antitubercolari allo scopo di ridurre gli errori prescrittivi, anche se l'evidenza di un aumento dell'aderenza non è ancora definitivamente disponibile.

#### U. **Gravità della malattia tubercolare**

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

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

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

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

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

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

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

IV Casi cronici.





## 2. MISURE DI ISOLAMENTO RESPIRATORIO

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

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

### 2.1. Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## 2.2. Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio

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

1. scomparsa della febbre (da almeno una settimana) e riduzione della tosse (se presenti);  
e
2. il paziente ha assunto regolarmente la terapia antitubercolare (direttamente osservata o paziente affidabile e assunzione regolarmente controllata) con almeno 3 farmaci per la quale *M. tuberculosis* è sensibile o probabilmente tale per un periodo di almeno 2 settimane;  
e
3. si hanno tre esami microscopici negativi per BAAR ottenuti in giorni diversi (o due esami negativi se ottenuti da espettorato indotto).

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

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

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

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

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

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

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



### 2.3. Criteri per l'isolamento domiciliare dei pazienti bacilliferi

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

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

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

I casi di TB escreato-positiva dimessi dall'INMI in isolamento domiciliare devono essere segnalati con comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria, che provvederà a prendere contatto con il Servizio di Igiene Pubblica della ASL RMD. Analogamente il clinico deve dare immediata comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria nel caso in cui il paziente, dimesso o non in isolamento domiciliare, e preso in carico dall'INMI (ambulatorio/day hospital) per il follow-up non si presenti ai controlli previsti.

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

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

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



### 3. INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

#### 3.1. Screening e diagnosi dell'infezione tubercolare latente

I seguenti soggetti, ad elevato rischio di ITL, devono essere sottoposti a screening (accertamento tubercolinico mirato) con test tubercolinico con il metodo Mantoux (TST) (grado AI) [Indicatore 3 – allegato 4]: i contatti di un caso di TB attiva, i soggetti con infezione da HIV, soggetti che assumano cronicamente farmaci immunosoppressori (vedi par. 1.C.1) o con patologie/condizioni favorevoli alla TB (Par. 1.C.2), soggetti candidati a trapianto, soggetti con esiti fibrotici di TB (non trattata) all'Rx torace, immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 1) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, i soggetti tossicodipendenti per via ev o abuso di cocaina per via endonasale, soggetti senza fissa dimora, soggetti reclusi in istituti di correzione e pena, soggetti esposti a rischio professionale. Tutti i contatti di un caso di TB attiva, se negativi al primo controllo, devono ripetere il TST o test IGRA dopo almeno 8-10 settimane dall'esposizione al caso di TB attiva.

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

In tutte le persone con infezione da HIV va eseguito lo screening dell'ITL (di norma al primo accesso nell'INMI), se non documentazione di un precedente test tubercolinico positivo, mediante TST (Par. 1.C); in questi soggetti è consigliato, contemporaneamente al TST, l'uso dei test IGRA (test QuantiFERON®-TB Gold disponibile nell'INMI).

**Nella diagnosi di ITL l'uso di routine dei test IGRA in alternativa al TST non è attualmente supportato dalle evidenze disponibili.** Oltre che nei soggetti con infezione da HIV, l'uso dei test IGRA è consigliato nei soggetti vaccinati con BCG, nei soggetti immunodepressi o che assumono cronicamente farmaci immunosoppressori (vedi par. 1.C.1), e nei bambini (> 5 anni) contatti stretti di pazienti con TB attiva. La risposta negativa ai test IGRA in presenza di un TST negativo nei soggetti immunodepressi va interpretata con cautela. L'esecuzione routinaria di test di reattività cutanea (ad esempio Multitest) per la valutazione del grado d'anergia non è raccomandata.

Nei soggetti HIV+ negativi al TST ed evidenza d'immunoricostruzione dopo terapia antiretrovirale (p.e. risalita dei linfociti CD4+ sopra 200/mm<sup>3</sup> o aumento dei CD4+ di almeno 200/mm<sup>3</sup> dopo HAART) è raccomandata la ripetizione del test tubercolinico (grado AII).

#### 3.2. Trattamento dell'infezione tubercolare latente

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

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

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

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

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

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

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

In una metanalisi condotta su 5 studi clinici randomizzati (1926 soggetti di cui 1390 HIV+) il trattamento dell'ITL con H + R con somministrazione giornaliera per 3 mesi si è dimostrato equivalente in termini di efficacia ed incidenza di effetti collaterali al trattamento con H giornaliera per 6-12 mesi. Il NICE assegna lo stesso grado di raccomandazione (grado A) nel trattamento dell'ITL dei soggetti HIV- di età compresa tra 16 e 35 anni allo schema H con somministrazione giornaliera per 6 mesi ed allo schema H + R con somministrazione giornaliera per 3 mesi (quest'ultimo schema non è considerato nelle linee guida CDC/ATS); nei soggetti HIV+ il NICE raccomanda lo schema



H con somministrazione giornaliera per 6 mesi. Nei soggetti con fattori di rischio per epatite tossica (Par. 9.4) va prestata particolare cutela in caso di scelta dello schema H+R.

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

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

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

Nei contatti adulti di TB MDR/XDR non esiste un trattamento di cui sia dimostrata l'efficacia preventiva. Il trattamento dovrebbe essere preso in considerazione nei contatti il cui rischio di TB MDR/XDR è superiore a quello dei potenziali effetti collaterali del trattamento come nei soggetti immunodepressi. In questi casi lo schema terapeutico deve comprendere un chinolonico (Lfx 500-750 mg o Ofx 600-800 mg; vedi Par. 10.2) associato a Z o E (valutando il test di farmaco sensibilità) con somministrazione giornaliera per la durata di almeno 9 mesi (12 mesi nei soggetti HIV+). Alcuni esperti raccomandano il trattamento dei contatti cutipositivi di TB MDR/XDR solo all'interno di trial controllati. I soggetti vanno comunque informati che l'efficacia preventiva del trattamento non è dimostrata; in caso di trattamento si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per la possibile insorgenza di epatotossicità. E' comunque sempre raccomandata una sorveglianza clinica per l'insorgenza di TB attiva per almeno due anni.

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

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

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

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

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

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

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





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

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

**Tabella 1 - Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente nei soggetti adulti <sup>a</sup>**

Farmaco	Dosaggio mg/Kg (massimo)	Frequenza	Durata	Dosi totali
Isoniazide <sup>b</sup>	5 (300)	giornaliera	6 mesi	180
Rifampicina <sup>c, d</sup>	10 (600)	giornaliera	4 mesi	120
Isoniazide Rifampicina <sup>d, e</sup>	5 (300) 10 (600)	giornaliera	3 mesi	90

<sup>a</sup> vedi Par. 3.2

<sup>b</sup> schema di trattamento di prima scelta; raccomandato inoltre nelle donne in gravidanza

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

<sup>d</sup> valutare possibile uso e modificazioni del dosaggio nei soggetti HIV+ in terapia con PI e/o NNRTI (Tab. 3)

<sup>e</sup> non raccomandato nei soggetti HIV+

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

### 3.3. Controindicazioni al trattamento dell'infezione tubercolare latente

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

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

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

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



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

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

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

Nei soggetti con ITL prima di iniziare il trattamento è indispensabile (grado AI) eseguire una radiografia del torace ed ogni altro esame ritenuto necessario (p.e. esame completo dell'espettorato, che è raccomandato nei soggetti HIV+ con sintomatologia respiratoria o con conta dei CD4 < 200 mm<sup>3</sup> - grado AIII) sulla base dell'anamnesi, dell'esame clinico e dell'Rx del torace, per escludere la presenza di una TB attiva.

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

Le persone che assumono la terapia preventiva con H, R e H/R vanno in particolare informate sul rischio di epatite acuta (anche nella forma fulminante) ed istruite (accertandosi che abbiamo ben compreso, anche utilizzando materiale informativo cartaceo) sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta (astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine ipercromiche) (grado AII). La contemporanea somministrazione di vitamina B<sub>6</sub> riduce il rischio di neuropatia periferica nei soggetti che assumono H (grado AII).

Tutti i soggetti candidati al trattamento dell'ITL devono eseguire prima dell'inizio della terapia un controllo delle transaminasi e della bilirubinemia. Eseguire test sierologici per HBV e HCV nei soggetti: tossicodipendenti anche pregressi, HIV+, immigrati da Africa-Asia-Europa Est, emodializzati, soggetti con epatopatia di ndd.

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

- valutare l'aderenza alla terapia. Nel caso in cui sussistano dubbi sull'aderenza alla terapia, va valutata l'opportunità di ricorrere alla DOT;
- escludere l'insorgenza di una TB attiva;
- svelare eventuali segni di tossicità ai farmaci. Nel caso si osservi un'epatite acuta sintomatica (vedi sopra), qualunque sia il valore di ALT e bilirubinemia riscontrato, qualsiasi trattamento dell'ITL andrà definitivamente interrotto. Qualora si rilevi un aumento asintomatico delle transaminasi maggiore di 5 volte i valori normali o della bilirubina 1,5 volte i valori normali, oppure un aumento asintomatico delle transaminasi maggiore di 3 volte i valori normali nei soggetti con fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica (par. 9.4) il trattamento andrà sospeso (in modo definitivo se il paziente è in trattamento con l'associazione H/R). In caso di terapia con H o R, l'opportunità di riprendere il trattamento, dopo la sospensione e la normalizzazione dei valori, andrà valutata caso per caso (Par. 3.3).

Esami da eseguire:

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

Nei soggetti con fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica (abuso alcolico, epatopatia cronica preesistente, uso contemporaneo di altri farmaci epatotossici, gravidanza o primo trimestre post-partum, ALT o bilirubinemia aumentati al basale, e poi età > 60 anni, malnutrizione) è raccomandato un controllo più frequente dei suddetti esami (all'inizio dopo 2 settimane di trattamento).

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

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

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

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

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

### 3.5. Farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF- $\alpha$

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



I soggetti in trattamento con farmaci “biotecnologici” inibitori del TNF- $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, ecc.) hanno un rischio relativo di TB attiva aumentato di 1,6-25,1 volte (maggiore per Infliximab e Adalimumab rispetto ai pazienti trattati con Etanercept).

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

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

Se screening non eseguito al basale, sospendere farmaco anti-TNF $\alpha$  e riprendere dopo almeno un mese dall'inizio del trattamento dell'ITL.

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

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

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

Nei casi di diagnosi di TB attiva si raccomanda di non iniziare il trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$ , o se iniziato di sospenderlo, prima di aver completato il ciclo di terapia antitubercolare. In casi particolari quali ad esempio nei soggetti con artrite reumatoide dopo una valutazione combinata caso per caso reumatologo-infettivologo su: grado di attività e fattori prognostici di gravità dell'AR, risposta ai precedenti trattamenti e gravità della malattia tubercolare si può valutare l'inizio della terapia con anti-TNF $\alpha$  dopo aver completato la fase iniziale della terapia antitubercolare. La riattivazione della TB nei pazienti che assumono farmaci anti-TNF $\alpha$  si verifica più spesso nel primo trimestre di trattamento con una maggiore frequenza di forme extrapulmonari.

### 3.6. Vaccinazione con BCG

La vaccinazione antitubercolare con BCG è obbligatoria in Italia per:

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

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

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

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





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

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

##### 4.1. Ruolo del Laboratorio

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

In caso di sospetta TB polmonare s'inviando 3 campioni di espettorato spontaneo (almeno 5 ml) ottenuti in giorni diversi (almeno uno del primo mattino) su ognuno dei quali richiedere l'esame microscopico e sul primo campione l'esame colturale per micobatteri [Indicatore 5 e 8 – allegato 4]. **Nei casi di forte sospetto clinico di TB (come definito nel paragrafo 1.F) il medico provvede a richiedere su uno solo dei campioni di espettorato il test di amplificazione degli acidi nucleici (test molecolare).** Nei suddetti casi non ci sono indicazioni ad inviare in laboratorio ulteriori campioni di espettorato.

Prima di inviare il campione in Laboratorio, il personale infermieristico deve verificare l'idoneità del campione stesso (espettorato e non saliva; vedi All. 2). **Il laboratorio indica comunque nel referto dell'esame microscopico la presenza di campioni salivari che, se negativi, andranno ripetuti.**

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

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

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

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

- **soggetti HIV- con sospetto di malattia disseminata e quadro radiologico di TB miliare;**
- soggetti HIV+ forte sospetto clinico di TB (come definito nel paragrafo 1.F) e
  - febbre prolungata (> 7 giorni) e
  - conta dei linfociti CD4+ al di sotto di 100/mm<sup>3</sup> e
  - non profilassi in atto per MAC.

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

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

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

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

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

- esegue esame colturale ed eventualmente, su specifica richiesta ed in caso di forte sospetto clinico, il test molecolare.

Interpretazione dei test di amplificazione degli acidi nucleici (test molecolare):

- se il campione respiratorio è positivo al test molecolare la diagnosi di TB attiva è confermata;
- se il campione respiratorio è negativo al test molecolare per *M. tuberculosis* considerare che la negatività del test molecolare nei soggetti con esami microscopici diretti negativi per BAAR, allontana, ma non esclude



completamente la diagnosi di TB attiva; 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.

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

La ricerca dell'RNA è indicata su campioni di espettorato ed altri campioni respiratori, urine, liquor e altri liquidi biologici estratti da cavità corporee ("liquido pleurico", "liquido peritoneale", "liquido pericardico", ecc.).

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

### Test di farmacosenibilità

Sul primo ceppo isolato si esegue test di farmacosenibilità fenotipico con metodo rapido (MGIT con rilevazione a fluorescenza) su farmaci di prima linea (H, R, E, Z, S). In caso di resistenza ad almeno due farmaci il test viene ripetuto saggiando, se disponibili, anche ulteriori diluizioni dell'antibiotico e se ceppo MDR anche i farmaci di seconda linea (Am, RFB, Ofx, PAS, etionamide, cicloserina) utilizzando colture su terreno solido.

Nei casi di TB MDR/XDR vanno richiesti i test di farmacosenibilità per i farmaci antitubercolari di seconda linea o minori ed i ceppi isolati possono essere inviati al laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità.

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

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

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

La richiesta potrà essere prenotata mediante il programma gestionale informatico del laboratorio ma verrà eseguita solo dopo contatto telefonico diretto con il laboratorio di Microbiologia in cui, oltre alla motivazione della richiesta, saranno fornite le seguenti notizie: precedente trattamento antitubercolare, precedente isolamento con eventuale test di farmacosenibilità del ceppo, condizione rispetto alla sieropositività per HIVAb.

Si precisa che è opportuno eseguire il test molecolare di resistenza alla rifampicina (Xpert MTB/RIF<sup>®</sup>) solo sui campioni positivi all'esame diretto. I test molecolari attualmente disponibili per la valutazione della farmacoresistenza ai farmaci di prima e di seconda linea sono validati solo se eseguiti su campioni positivi all'esame diretto o DNA estratto da coltura; in caso di positività vanno confermati, se possibile, con test di farmacosenibilità fenotipici.

### Diagnosi immunologica di infezione/malattia tubercolare

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

I test IGRA basati sulla quantizzazione dell'IFN- $\gamma$ , rilasciato dalle cellule T del sangue periferico in risposta agli antigeni specifici di *M. tuberculosis*, disponibili in commercio sono il QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold (metodo ELISA su sangue intero) e il T-SPOT.TB<sup>®</sup> (metodo ELISPOT su cellule mononucleate del sangue).

Nell'INMI è disponibile il test QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold, che si affianca al TST nella diagnosi di ITL, ed è raccomandato nei soggetti vaccinati con BCG, nei soggetti con infezione da HIV, nei soggetti immunodepressi senza infezione da HIV, nei soggetti che assumono cronicamente farmaci immunosoppressori (vedi par. 1.C.1) e nei bambini (> 5 anni) contatti stretti di pazienti con TB attiva (i test IGRA hanno dimostrato una maggiore specificità vs test tubercolinico). Gli antigeni micobatterici sono già contenuti nelle speciali provette vacutainer utilizzate per il prelievo che devono essere richieste al Laboratorio di Immunologia Cellulare per il singolo paziente: in questi casi va compilata una scheda, fornita dal Laboratorio, nella quale devono essere specificate le motivazioni della richiesta.

Nei pazienti con sospetto di immunodeficienza, insieme al test QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold, va richiesto il test di stimolazione dei linfociti con mitogeno (PHA). Il test che permette di verificare la risposta dei linfociti al mitogeno, è



eseguito allo stesso modo del QuantiFERON®-TB Gold con con lettura della produzione di IFN- $\gamma$  a seguito dello stimolo. Il prelievo è eseguito su una speciale provetta da richiedere al Laboratorio Analisi.

## 4.2. Ruolo della Radiologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## 5. SCHEMI TERAPEUTICI NELLA TUBERCOLOSI POLMONARE DEGLI ADULTI

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

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

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

Nei soggetti con tubercolosi HIV-associata è stata riscontrata un'elevata incidenza di effetti collaterali da farmaci antitubercolari (fino al 18-39% dei casi), la maggioranza dei quali si verifica nei primi due mesi di terapia antitubercolare; nei soggetti HIV+ in trattamento antitubercolare con farmaci di prima linea è stato rilevato un rischio aumentato vs soggetti HIV- di rash/febbre da farmaci e/o epatiti; inoltre, numerosi effetti indesiderati da farmaci antitubercolari sono comuni alla terapia antiretrovirale ed antitubercolare di prima linea: rash (NVP, R, Z, H), sintomi gastrointestinali quali nausea e vomito (quasi tutti i farmaci), epatiti (NVP, R, Z, H), neuropatie periferiche (d4T, H) e neurite ottica, anemia e leucopenia. Per di più, nei primi due mesi di contemporanea assunzione delle due terapie è riportata la maggiore frequenza di effetti collaterali da farmaci (fino al 54% dei soggetti in uno studio), che in molti casi (fino al 34%) per la loro gravità hanno richiesto la sospensione o la cessazione di uno o entrambi i trattamenti, con evidente difficoltà ad identificare il farmaco responsabile dell'evento avverso. Ciò costituisce un grave problema nella gestione clinica dei pazienti con tubercolosi HIV-associata e suggerisce, quando possibile, un differimento nell'inizio della terapia antiretrovirale di almeno due settimane rispetto alla terapia antitubercolare al fine di meglio identificare e trattare gli effetti indesiderati dei farmaci antimicobatterici, e di aumentare l'aderenza alle terapie: infatti, oltre al fatto che molti eventi indesiderati (p.e. sintomi gastrointestinali, perdita di memoria, ecc.) influenzano negativamente in modo diretto l'aderenza al trattamento, in caso di inizio contemporaneo delle due terapie il paziente naive si troverebbe ad assumere almeno sette-otto nuovi farmaci con un elevato numero di compresse e con i conseguenti problemi di aderenza. E' importante notare che la frequenza della SIR, oltre alla potenza ed all'efficacia dell'HAART (Par. 5.6), è correlata all'intervallo di tempo tra l'inizio dell'HAART e l'inizio della terapia antitubercolare: la quasi totalità dei casi si verifica nei pazienti che iniziano l'HAART durante i primi due mesi di terapia antitubercolare.

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

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

La sopravvivenza nei soggetti con coinfezione TB/HIV è ridotta rispetto ai soggetti con la sola infezione da HIV e la tubercolosi di per sé ha un ruolo determinante nell'aumento della mortalità. E' quindi necessario assicurare per l'intera durata del trattamento antitubercolare il regime a base di rifamicine (in particolare rifampicina), più efficace in termini di negativizzazione delle colture e di minore incidenza di recidive post-trattamento (rischio di recidive significativamente aumentato nei soggetti HIV in terapia con rifampicina per 2-3 mesi vs soggetti in trattamento per 5-6 mesi), anche alla luce della possibilità di utilizzo contemporaneo di Efavirenz in associazione con la rifampicina, che rimane il farmaco più efficace tra gli antitubercolari di prima linea.

La mancanza di studi clinici randomizzati nei soggetti HIV+ in HAART che dimostrano un'equivalente efficacia antimicobatterica della rifabutina rispetto alla rifampicina (oltre alle differenze nella farmacocinetica) consigliano che quest'ultima dovrebbe essere preferita, laddove possibile, almeno nella fase iniziale (primi due mesi) del trattamento antitubercolare; va valutata inoltre, anche per iniziare il trattamento antitubercolare con rifampicina, la possibilità di principiare l'HAART, qualora la situazione viro-immunologica lo consenta, dopo uno-due mesi di terapia



antitubercolare con quattro farmaci in considerazione della più facile gestione clinica, della minore frequenza di effetti collaterali da farmaci e della SIR, e della maggiore aderenza del paziente alla terapie (Tab. 2).

La maggioranza dei soggetti HIV+ al momento della diagnosi di TB non è in HAART o questa non è efficace (dati GISTA); ed è proprio in questi soggetti, nella maggioranza dei quali è indicato l'inizio della HAART, che si concentrano le problematiche maggiori della gestione clinica della tubercolosi HIV-associata.

Comunque, l'inizio della terapia antitubercolare non deve essere mai ritardato nei soggetti HIV (grado AI).

Tre studi randomizzati controllati (CAMELIA, 2011; STRIDE, 2011 e SAPIT, 2010) dimostrano in maniera concorde che in pazienti affetti da tubercolosi attiva e con conta di cellule CD4 <50 cellule/mm<sup>3</sup>, l'inizio precoce di HAART può ridurre la mortalità e la progressione dell'AIDS, anche se a rischio di un aumento della SIR. Questi risultati sostengono fortemente l'inizio di HAART entro le prime 2 settimane di trattamento della tubercolosi nei pazienti con conta delle cellule CD4 <50 cellule/mm<sup>3</sup> (AI). Questi studi aiutano anche rispondere alla domanda su quando iniziare la HAART nei pazienti con conta di CD4 ≥ 50 cellule/mm<sup>3</sup>. Gli studi STRIDE e SAPIT, in cui i pazienti arruolati con conta dei CD4 ≥ 50 cellule/mm<sup>3</sup> erano relativamente sani e con punteggi ragionevoli di Karnofsky (lo studio SAPIT escludeva i pazienti con punteggio di Karnofsky <70) e del BMI, dimostravano che l'inizio della HAART in questi pazienti può essere ritardata fino a 8-12 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare (AI per conta dei CD4 51-500 cellule/mm<sup>3</sup> e BIII per conta dei CD4 >500 cell./mm<sup>3</sup>).

Tuttavia, lo studio CAMELIA, che aveva incluso più pazienti gravemente malati rispetto agli studi STRIDE e SAPIT, ha dimostrato che un inizio precoce di HAART migliorava la sopravvivenza sia in pazienti con conta dei CD4 ≤ 50 cellule/mm<sup>3</sup> che in quelli con conta dei CD4 51-200 cellule/mm<sup>3</sup>. In un'analisi multivariata, l'età > 40 anni, il basso BMI (<16), il punteggio basso Karnofsky (<40), l'incremento dei valori sierici dell'enzima aspartato aminotransferasi (AST, > 1,25 x il limite superiore della norma), la TB disseminata e la TB MDR erano indipendentemente associati a ridotta sopravvivenza, mentre in una analisi univariata, valori sierici dell'emoglobina <10g/dl si associavano a ridotta sopravvivenza.

In conclusione, i risultati dei tre studi clinici sono complementari nel definire le indicazioni all'inizio della HAART e l'utilizzo del valore dei CD4 e di parametri clinici del paziente per scegliere il momento ottimale per l'inizio della HAART nei pazienti con infezione HIV-TB (Tab. 2). L'inizio precoce della HAART entro 2-4 settimane dal trattamento antitubercolare dovrebbe essere fortemente preso in considerazione per i pazienti con conta dei CD4 50-200 cellule/mm<sup>3</sup> che hanno evidenza di malattia clinica di maggiore gravità, come indicato da una valutazione clinica, da un basso punteggio di Karnofsky, da un basso indice di massa corporea, da un valore basso dell'emoglobina, da un valore basso dell'albumina sierica o da una insufficienza d'organo (BI). L'inizio precoce della HAART entro 2-4 settimane dal trattamento antitubercolare dovrebbe anche essere preso in considerazione per i pazienti con conta di CD4 > 200 cellule/mm<sup>3</sup> che si presentano con evidenza di malattia grave (BIII).

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

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





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

<b>Pazienti non in HAART all'epoca della diagnosi di tubercolosi</b> <sup>(a, b, c)</sup>	
<b>CD4+ &lt; 50/mm<sup>3</sup></b>	Nei pazienti con CD4+ < 50/mm <sup>3</sup> iniziare la HAART entro due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare (valutare effetti collaterali farmaci antitubercolari e aderenza). [Indicatore 6 - allegato 4].
<b>CD4+ 50-200/mm<sup>3</sup></b>	Nei pazienti con CD4+ tra 50 e 200/mm <sup>3</sup> iniziare la HAART dopo le 2 settimane ed entro 4-8 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare (valutare effetti collaterali farmaci antitubercolari e aderenza). In presenza di malattia grave (BMI <16; indice di Karnofsky < 50; TB extrapolmonare; TB MDR/XDR, Hgb <10 g/dl, albuminemia <2,8 g/dl) <sup>d</sup> iniziare la HAART entro 4 settimane.
<b>CD4+ 200-350 /mm<sup>3</sup></b>	Nei pazienti con CD4+ tra 200 e 350/mm <sup>3</sup> iniziare la HAART al termine della fase iniziale (8 settimane) della terapia antitubercolare (valutare effetti collaterali farmaci antitubercolari e aderenza). In presenza di malattia grave (BMI <16; indice di Karnofsky <50; TB extrapolmonare; TB MDR/XDR, Hgb <10 g/dl, albuminemia <2,8 g/dl) <sup>d</sup> iniziare la HAART il più precocemente possibile nell'arco delle 4-8 settimane.
<b>CD4+ &gt; 350/mm<sup>3</sup></b>	Nei pazienti con linfociti CD4+ >350/mm <sup>3</sup> iniziare la HAART dopo la fase iniziale (8 settimane) della terapia antitubercolare (valutare effetti collaterali farmaci antitubercolari e aderenza). In pazienti con CD4+ >500 cellule/mm <sup>3</sup> , dato l'aumentato rischio di progressione dell'infezione da HIV in presenza di TB anche ad elevati livelli di CD4, il timing della HAART andrà stabilito nei singoli casi sulla base di valutazioni costo-beneficio; in questo gruppo di pazienti rivalutare l'inizio della HAART, previo controllo viro-immunologico, al termine (6 mesi) della terapia antitubercolare.
<b>Pazienti in HAART all'epoca della diagnosi di tubercolosi</b> <sup>(a, b, c, e)</sup>	
<b>HAART efficace</b>	Continuare trattamento antiretrovirale in corso, adeguando la scelta delle rifamicine ai farmaci NNRTI/PI/INI utilizzati, anche considerando la gravità della malattia tubercolare.
<b>HAART non efficace</b>	Iniziare, in attesa del risultato del test di resistenza genotipica, la terapia antitubercolare con rifampicina; modificare la terapia antitubercolare per le rifamicine in base ai risultati del genotipo ed alla conseguente scelta di NNRTI/PI/INI, anche considerando la gravità della malattia tubercolare.

**<sup>a</sup> Scelta dello schema HAART (NNRTI, PI/r, INI):**

- **Preferito:** Efavirenz con Rifampicina
- **Opzionale** (in pazienti con resistenza o intolleranza a Efavirenz): PI/r con Rifabutina (vedi Tab. 3).

Solo in casi particolari in cui non siano utilizzabili Efavirenz e la rifampicina non possa essere sostituita da rifabutina associata a PI/r, alcuni esperti consigliano sino al completamento della terapia antitubercolare l'associazione di 4 o 3 NRTI con rifampicina: AZT+3TC+ABC+TDF o AZT+3TC+ABC (non raccomandati negli schemi di terapia antiretrovirale iniziale per ridotta efficacia virologica ed elevata tossicità e comunque da riservare ai soggetti con HIV-RNA < 100.000 copie/ml). Vedi nota I tab. 3.

Se TB resistente ad isoniazide è consigliato utilizzare rifampicina rispetto a rifabutina.

**<sup>b</sup> In caso di inizio dell'HAART nei primi mesi (in particolare primi 2 mesi) della terapia antitubercolare monitorare la possibile frequente insorgenza della sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (soprattutto nei soggetti con CD4+ < 50-100/mm<sup>3</sup>) e degli effetti collaterali da farmaci.**

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

<sup>d</sup> Nei soggetti con TB del sistema nervoso centrale iniziare la HAART dopo 2 mesi dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta iniziale dei CD4. Nelle donne in gravidanza iniziare la HAART il più precocemente possibile.

<sup>e</sup> Va considerato che l'immunoricostruzione indotta dalla HAART efficace a volte permette nei primi tre mesi dall'inizio della stessa la diagnosi di una TB in precedenza non rilevata o "sub-clinica" ("SIR TB-associata



unmasking”; vedi par. 5.6). Una diagnosi di TB posta dopo i primi 6 mesi dall’inizio dell’HAART è di solito indicativa di un fallimento clinico: è quindi necessario considerare l’opportunità, dopo una valutazione viro-immunologica, di un cambiamento della terapia antiretrovirale. Il fallimento clinico non è considerato motivo di cambiamento della terapia antiretrovirale in atto nei pazienti con carica virale stabilmente non rilevata.

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



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

Farmaco antiretrovirale	Uso con Rifabutina	Dosaggio mg		Uso con Rifampicina	Dosaggio mg / die	
		Rifabutina	Antiretrovirale		Rifampicina	Antiretrovirale
<b>INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA (NNRTI)</b>						
Nevirapina (NVP) VIRAMUNE	SI	300/die <sup>c</sup>	Invariato	NO	█	█
Efavirenz (EFV) SUSTIVA	SI	450/die <sup>d</sup>	Invariato	SI	600	600 <sup>e</sup>
Etravirina (ETR) INTELENCE	NO <sup>f</sup>	█	█	NO	█	█
Rilpivirina (RPV) EVIPLERA-EDURANT	NO	█	█	NO	█	█
<b>INIBITORI DELLE PROTEASI con booster di Ritonavir (PI/r)<sup>g</sup></b>						
Atazanavir/r (ATV/r) REYATAZ; Darunavir/r (DRV/r) PREZISTA; Fosamprenavir/r (f-APV/r) TELZIR; Lopinavir/r (LPV/r) KALETRA; Saquinavir/r (SQV/r) INVIRASE; Tipranavir/r (TPV/r) APTIVUS;	SI	150/die <sup>h</sup>	Invariato <sup>i</sup>	NO	█	█
<b>INIBITORI DELL'INTEGRASI (INI)</b>						
Raltegravir (RAL) ISENTRESS	SI	300/die	invariato	SI <sup>l</sup>	600	800x2/die <sup>l</sup>
Elvitegravir (EVG) STRIBILD <sup>m</sup>	NO <sup>m</sup>	█	█	NO	█	█
Dolutegravir (DTG) TIVICAY <sup>n</sup>	SI	300/die	invariato	NO <sup>n</sup>	█	█
<b>ANTAGONISTI DEL CO-RECELTTORE CCR5</b>						
Maraviroc (MVC) CELSENTRI	SI <sup>o</sup>	300/die	█ <sup>o</sup>	NO <sup>o</sup>	█	█





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

<sup>b</sup> **Tutti gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa - NRTI (Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Lamivudina, Stavudina, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabina) 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.**

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

<sup>c</sup> 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).

<sup>d</sup> 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).

<sup>e</sup> Aumentare il dosaggio di EFV a 800 mg/die nei pazienti con peso corporeo superiore a 60 Kg. EFV è controindicato in gravidanza. Per la combinazione di EFV+FTC+TDF in un'unica compressa (Atripla<sup>®</sup>) valgono le stesse considerazioni di EFV 600 mg; il farmaco non può essere somministrato con le rifamicine insieme ad altri NNRTI o PI o PI/r o InI. Alcuni esperti consigliano l'esecuzione della TDM di EFV dopo due settimane.

<sup>f</sup> L'associazione ETR/RFB deve essere utilizzata con cautela ed in assenza di alternative (dosaggi ETR e RFB invariati). L'uso di ETR con RFB in associazione ad altri PI/r è sconsigliato. Se ETR somministrata insieme a PI non boosterato dosaggio RFB pari a 300 mg/die.

<sup>g</sup> L'uso dei PI senza l'aggiunta di Ritonavir come "booster" non è raccomandato. Con f-APV e ATV dosaggio Rifabutina (R controindicata) 150 mg/die Per le interazioni tra PI non boosterati con R/RFB si rimanda alle precedenti versioni del protocollo (disponibili su <http://www.inmi.it>)

<sup>h</sup> Dosaggio settimanale Rifabutina: 300 mg per 3 volte alla settimana con DOT. Alcuni esperti consigliano un dosaggio di RFB 150 mg tre volte alla settimana con DOT in caso di utilizzo con DRV o f-APV. E' consigliata, laddove possibile, l'esecuzione della TDM dei PI/r e rifabutina.

<sup>i</sup> Le associazioni di terapia antiretrovirale (p.e. PI o PI/r o InI con NNRTI o doppio PI) con le rifamicine allo stato attuale sono sconsigliate (vedi Tab. 2). Nei casi in cui l'impiego sia assolutamente necessario, solo in assenza di alternative valide, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di TDM.

<sup>l</sup> L'utilizzo di raltegravir, alla dose di 800 mg BID, in associazione a rifampicina dovrebbe essere considerato con cautela in assenza di TDM di raltegravir e solo in assenza di alternative valide; è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e viro-immunologico. Si segnala che uno studio multicentrico randomizzato di fase II condotto su 133 pazienti con coinfezione HIV(naive)-TB ha recentemente mostrato un'equivalente efficacia in termini di soppressione virologica a 24 settimane dall'inizio della HAART di raltegravir, alla dose di 400 mg BID, rispetto a raltegravir alla dose di 800 mg BID e ad efavirenz 600 mg associati a tenofovir e lamivudina; nei tre gruppi in studio non vi erano differenze significative in termini di effetti collaterali.

<sup>m</sup> In associazione fissa con Cobicistat, Tenofovir e Emtricitabina. La co-somministrazione di Rifabutina può ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di cobicistat ed elvitegravir, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. L'utilizzo di Elvitegravir (dose standard) con Rifabutina (dosaggio 150 mg per 3 volte alla settimana con DOT) deve essere considerato con cautela in assenza di TDM di Elvitegravir/Cobicistat e solo in assenza di alternative valide; è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico (reazioni avverse a rifabutina) e di laboratorio.

<sup>n</sup> In associazione con Rifampicina la dose raccomandata di DTG è 50 mg due volte al giorno in assenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi; in presenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi tale associazione deve essere evitata. L'utilizzo di DTG con Rifampicina deve essere considerato con cautela (dati solo su volontari sani) in assenza di TDM di DTG e solo in assenza di alternative valide; è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio.

<sup>o</sup> Se MVC utilizzato con RFB e TPV/r o f-APV/r (debole induttore o inibitore del citocromo CYP3A) dosaggio 300 mg x 2/die; se MVC utilizzato con RFB e PI/r diverso da TPV/r o f-APV/r (potente induttore del citocromo CYP3A) dosaggio 150 mg x 2/die.

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



## 5.2. Trattamento dei casi di primo accertamento o nuovi casi

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

**Nei nuovi casi di TB, sia nei soggetti HIV+ sia HIV-, si raccomanda (schema terapeutico 1 Tab. 4) il trattamento nella fase iniziale o intensiva (durata 8 settimane) con H, R, Z e E [indicatore 7 - allegato 4] con somministrazione giornaliera dei farmaci, seguito nella fase di continuazione (durata 18 settimane) da H e R sempre con somministrazione giornaliera per complessive 26 settimane (6 mesi) di terapia [Indicatore 8 - allegato 4].**

Negli schemi di terapia con H aggiungere vitamina B<sub>6</sub> (Benadon 1/2 cp da 300 mg tre volte la settimana).

**E' raccomandato in tutti i pazienti l'inizio della terapia antitubercolare solo dopo aver raccolto almeno un campione biologico valido (par. 4.1; [Indicatore 5 e 8 - allegato 4]).**

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

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

Nei soggetti HIV+, nei quali sia controindicato l'utilizzo della R per la contemporanea terapia antiretrovirale con IP o NNRTI (Tab. 3), la R va sostituita con la RFB.

L'OMS raccomanda l'utilizzo delle combinazioni fisse di farmaci antitubercolari allo scopo di ridurre gli errori prescrittivi, anche se l'evidenza di un aumento dell'aderenza non è ancora definitivamente disponibile.

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

Una recente 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 farmacoresistente; pertanto, **l'utilizzo del fluorochinolone al posto dei farmaci antitubercolari di prima linea deve avvenire solo in caso di stretta necessità**, documentando adeguatamente in cartella clinica e nella scheda di dimissione le motivazioni che hanno indotto all'introduzione del fluorochinolone. Lo schema terapeutico da utilizzare, in caso di obbligatoria sostituzione di farmaci per intolleranza/reazione avversa, è riportato nel Par. 9.

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

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

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

**La durata complessiva del trattamento delle forme farmacoresistenti deve essere prolungata (grado AIII) fino a 39 settimane (9 mesi) nei casi in cui al termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento antitubercolare (H, R, Z e E) persista la positività delle colture o non vi sia un'evidente risposta clinica.**

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

Alcuni esperti raccomandano la prosecuzione della terapia fino a 39 settimane (9 mesi) anche nei casi in cui sia presente una forma radiologica della TB molto avanzata (lesioni polmonari la cui estensione è maggiore di due terzi del volume di un polmone o l'equivalente in entrambi i polmoni): peraltro, in questi casi, con aumentato rischio di recidiva, non è infrequente il riscontro della positività delle colture al termine della fase iniziale del trattamento antitubercolare.

La persistenza di lesioni cavitari al sesto mese di trattamento è associata ad un maggiore rischio di recidiva.

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

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



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

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

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

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

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



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

La decisione di iniziare il trattamento antitubercolare nei casi con esami batterioscopici negativi ( Par. 1.D.3) si basa principalmente sul giudizio clinico derivante dalla specifica esperienza e competenza e dalla valutazione di una serie di elementi quali: anamnesi, valutazione dei fattori di rischio e delle patologie o condizioni favorevoli la TB, valutazione dei sintomi/segni compatibili con una TB attiva, eventuale positività dei test TST/IGRA e valutazione dell'Rx/TAC torace.

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

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

oppure

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

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

Sulla base del grado di sospetto di TB il clinico può decidere di far precedere all'eventuale terapia antitubercolare un trattamento antibiotico empirico a largo spettro: per esempio nei soggetti con sintomatologia respiratoria/sistemica e/o indici infiammatori/PCR alterati che non presentano un forte sospetto clinico di TB. In questi casi si raccomanda di evitare la scelta di antibiotici dotati di attività antimicobatterica (p.e. in particolare fluorochinolonici, e poi macrolidi, amoxicillina/acido clavulanico, imipenem/cilastatina); utilizzare p.e. ceftriaxone per 7-10 giorni. Infatti, sono stati segnalati in letteratura casi di ritardata diagnosi di TB (pazienti con esame microscopici negativi ed esame colturale positivo) in soggetti trattati empiricamente con antibiotici dotati di attività antimicobatterica (in particolare fluorochinolonici) per sospette polmoniti comunitarie che hanno presentato un iniziale miglioramento del quadro clinico-radiologico, anche per la concomitante presenza di un'infezione batterica. Sono inoltre segnalati casi di resistenza ai fluorochinolonici in pazienti che avevano ricevuto prescrizioni multiple dei suddetti farmaci per il trattamento di una sospetta polmonite comunitaria rivelatasi poi TB polmonare.

Nei casi di risposta clinica e/o radiologica al trattamento antibiotico empirico la diagnosi più probabile è quella di infezione batterica. In caso di mancata risposta è consigliata la ripetizione degli esami microscopici dell'espettorato per BAAR di cui un campione con test molecolare, se non eseguito nella prima serie di espettorati.

#### Decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare

Nei casi di forte sospetto clinico di tubercolosi (p.e. esami dell'espettorato negativi per BAAR c/o esame molecolare, segni clinici e radiologici compatibili con TB e positività TST e/o IGRA) nei quali il clinico decida di iniziare la terapia antitubercolare (**di norma entro 7-10 giorni dall'inizio delle procedure diagnostiche**), al termine dei primi due mesi di trattamento (o prima a giudizio del clinico) deve essere eseguita la seguente valutazione:

- nei soggetti HIV- nei quali dopo 2 mesi di terapia standard con i quattro farmaci:
  - 1) le colture si dimostrino negative, e
  - 2) siano state escluse diagnosi alternative, e
  - 3) si ottenga una risposta clinico-radiologica al trattamento (valutare anche aumento del peso e riduzione degli indici infiammatori - PCR),

si può valutare la prosecuzione del trattamento con H e R per soli 2 mesi per un totale di 4 mesi (sulla base di alcuni studi che hanno documentato una bassa incidenza - 1,2% - di recidive nei soggetti HIV- e TB polmonare con esami batterioscopici e colturali negativi); per questo tipo di trattamento non è possibile fornire il relativo grado di raccomandazione. Si segnala che anche in questi soggetti alcuni esperti consigliano comunque la prosecuzione del trattamento per un totale di sei mesi.

- nei soggetti HIV+ e TB con esami batterioscopici/colturali negativi e condizioni 1-2-3, la durata complessiva del trattamento deve essere sempre di 6 mesi.

- Nei casi di TB con esami microscopici/colturali negativi in cui dopo 2 mesi di terapia con 4 farmaci non si ottenga una risposta clinico-radiologica e le colture risultino negative, vanno ulteriormente ricercate diagnosi alternative (compresa una TB non attiva; Par. 1.E) e il trattamento va sospeso; viceversa, nei casi in cui dopo 2 mesi di terapia con 4 farmaci le colture risultino positive il trattamento antitubercolare va completato secondo gli schemi della tabella 4.

#### Decisione da parte del clinico di non iniziare il trattamento antitubercolare

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

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



**Tabella 4 - Schemi terapeutici raccomandati nella tubercolosi polmonare farmacosensibile degli adulti**

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

<sup>a</sup> Vedi allegato 3

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

<sup>c</sup> In tutti i soggetti affetti da TB gli schemi di terapia con somministrazione giornaliera sono sempre raccomandati nella fase iniziale e sono di prima scelta rispetto a quelli con somministrazione trisettimale nella fase di continuazione del trattamento.

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

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



#### 5.4. Schemi terapeutici nei casi già trattati (probabilmente farmacoresistenti)

Sono considerati probabilmente resistenti ai farmaci antitubercolari:

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

Nei suddetti casi è raccomandata l'esecuzione del test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina [Indicatore 22 - allegato 4] e ad altri farmaci di prima linea (Par. 4.1) e deve essere strettamente controllata la risposta al trattamento.

Nella scelta dello schema terapeutico vanno sempre considerati i precedenti trattamenti, l'efficacia antitubercolare dei farmaci, la gravità della malattia tubercolare e la prevalenza della farmacoresistenza nell'area.

**E' indispensabile che tutti i pazienti già trattati assumano un secondo ciclo di terapia antitubercolare solo dopo aver raccolto un campione biologico valido anche per l'esecuzione del test di resistenza molecolare e/o fenotipico (par. 4.1; [Indicatore 5 e 8 – allegato 4]).**

Lo schema di trattamento raccomandato dei casi già trattati (probabilmente farmacoresistenti), sia HIV+ sia HIV-, al primo episodio di recidiva o ritrattamento (Par. 1.H) è il seguente:

- Fase iniziale o intensiva (durata 3 mesi) con 5 farmaci [Indicatore 9 - allegato 4] H, R, Z, E e S nei primi 2 mesi, seguiti da H, R, Z, E nel terzo mese di trattamento con somministrazione giornaliera;
- Fase di continuazione: proseguire con H, R e E con somministrazione giornaliera per almeno 5 mesi e comunque almeno 4 mesi dopo la negativizzazione delle colture.

**Lo schema terapeutico deve essere reimpostato (grado AI) appena disponibile il test molecolare di resistenza genotipica e/o il test di resistenza fenotipico.**

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

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

In caso di elevato rischio di multifarmaco-resistenza (p.e. secondo o successivo episodio di recidiva o ritrattamento o in caso di eventi epidemici da ceppi MDR) lo schema terapeutico deve seguire le indicazioni della TB MDR (Par. 5.5); in questi casi è raccomandata la gestione da parte di clinici con specifiche competenze ed esperienza nella gestione della TB MDR.

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

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

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





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

Resistenza a	Fase iniziale <sup>a</sup>	Fase di continuazione	Raccomandazione <sup>b</sup>
H	R, Z, E, S per 2 mesi R, E e Z per 2 mesi R, E e Z per 2 mesi	R e E per 7 mesi (10 mesi nei soggetti HIV+) R, E e Z per almeno 4-7 mesi (HIV+) R e E per 10 mesi	CDC A; NICE nei casi di resistenza già conosciuta prima dell'inizio della terapia CDC B + OMS: aggiungere un fluorochinolone nella fase iniziale se <sup>c</sup> CDC B; NICE nei casi di resistenza rilevati dopo l'inizio della terapia
R (elevato rischio di ceppo MDR)	H, E, Mfx o Lfx e Z per 2 mesi H, E, Z e S per 2 mesi H, E e Z per 2 mesi	H, E e Mfx o Lfx per almeno 10-16 mesi (HIV+ e <sup>c</sup> ) H, Z e E per 10 mesi H e E per 16 mesi	OMS: aggiungere un aminoglicoside nella fase iniziale se <sup>c</sup> ; CDC B  CDC A: aggiungere Mfx o Lfx nella fase iniziale se <sup>c</sup> NICE
Z	R, H e E per 2 mesi	R e H per 7 mesi	CDC C; NICE
E	H, R, Z e S per 2 mesi	H e R per 4 mesi	CDC A; NICE
S	H, R, Z e E per 2 mesi	H e R per 4 mesi	NICE
H e S	R, Z e E per 2 mesi R, E e Z per 2 mesi	R e E per 10 mesi R, E e Z per almeno 7 mesi	NICE OMS: aggiungere Mfx o Lfx nella fase iniziale se <sup>c</sup>
H e Z	R, E e Mfx o Lfx per 2 mesi	R, E e Mfx o Lfx per almeno 7-10 mesi (se <sup>c</sup> )	OMS
H e E	R, Z e Mfx o Lfx per 2 mesi	R, Z e Mfx o Lfx per almeno 7-10 mesi (se <sup>c</sup> )	OMS
R e E ( $\pm$ S)	H, Z, Mfx o Lfx e S (Am) per 3 mesi	H, Z e Mfx o Lfx per almeno 15 mesi	OMS: prolungare l'aminoglicoside per i primi 6 mesi se <sup>c</sup>
R e Z ( $\pm$ S)	H, E, Mfx o Lfx e S (Am) per 3 mesi	H, E e Mfx o Lfx per almeno 15 mesi	OMS: prolungare l'aminoglicoside per i primi 6 mesi se <sup>c</sup>
H, E e Z ( $\pm$ S)	R, Mfx o Lfx, etionamide/protonamide (o PAS o cicloserina) e S (Am) per 3 mesi	R, Mfx o Lfx e etionamide/protonamide (o PAS o cicloserina) per almeno 15 mesi	OMS: prolungare l'aminoglicoside per i primi 6 mesi se <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> per gli schemi terapeutici OMS e NICE non è fornito il relativo grado di raccomandazione;

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



## 5.5. Trattamento dei casi MDR/XDR documentati

Gli schemi terapeutici e la durata complessiva del trattamento nella TB MDR/XDR non sono definitivamente stabiliti stante l'assenza di sperimentazioni cliniche controllate.

In considerazione della complessità della gestione clinica del paziente con TB MDR/XDR le linee guida raccomandano che il trattamento sia gestito da clinici con specifiche competenze ed esperienza. Per garantire elevati standard di trattamento in queste particolari forme di TB è opportuno identificare un unico riferimento aziendale che al momento può essere individuato nella UOC di Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio.

Nei casi di TB MDR una gestione clinica inappropriata potrebbe avere conseguenze per la vita del paziente, stante l'elevata proporzione di inefficacia della terapia (fino al 50% dei casi utilizzando anche i farmaci di seconda linea) e l'elevata mortalità (soprattutto nei soggetti HIV+) associate a questa forma di TB. L'aumento di ceppi XDR (ossia ceppi MDR resistenti anche ad uno fluorochinolone e ad almeno uno dei farmaci iniettabili di seconda linea; fenomeno ancora circoscritto nella nostra area) deriva nella quasi totalità dei casi dal trattamento inadeguato delle forme di TB resistenti ai farmaci e testimonia che il problema della gestione della TB MDR è tutt'altro che in fase di risoluzione.

Nel trattamento della TB MDR i farmaci antitubercolari sono classificati in 5 gruppi e devono essere utilizzati (in base all'antibiogramma, se disponibile) in ordine di efficacia nella seguente successione (1→5):

1. **Farmaci di prima linea:** etambutolo, pirazinamide, rifabutina.

L'OMS considera Pirazinamide come farmaco indispensabile nel trattamento della TB MDR, indipendentemente dal risultato dell'ABG. Il ruolo della rifabutina, se ceppo sensibile all'ABG, va valutato caso per caso (15-30% dei ceppi resistenti a rifampicina risultano sensibili a rifabutina). Etambutolo può, se ceppo sensibile, essere utilizzato ma, al pari della Pirazinamide, non va annoverato nel conteggio minimo dei 4 farmaci indispensabili nel piano di cura.

2. **Farmaci antitubercolari iniettabili** (di seconda linea): amikacina, kanamicina, capreomicina. Nella TB MDR/XDR non è raccomandato l'uso di S.

3. **Fluorochinoloni:** Moxifloxacina, Levofloxacina; (vedi Par. 10.2).

4. **Farmaci batteriostatici orali di seconda linea** (in ordine di efficacia): etionamide/protionamide, cicloserina/terizidone o PAS

5. **Farmaci gruppo 5:** Linezolid, Clofazimina, Amoxicillina/acido clavulanico, Imipenem/cilastatina-Meropenem, Claritromicina, Tiacetazone.

I farmaci del gruppo 5 possono essere utilizzati nei casi in cui il numero di resistenze ai farmaci appartenenti ai gruppi 1→4 è così elevato da non poter raggiungere nello schema terapeutico il numero minimo di 4 farmaci efficaci sulla base dell'ABG. I dati disponibili in letteratura su quale scegliere prioritariamente tra i farmaci del gruppo 5 sono contrastanti. È parere di questo comitato di redazione che la decisione su quale farmaco utilizzare debba essere basata sulla relativa efficacia, sulla valutazione di eventuali eventi avversi, sui costi e sulla loro disponibilità. In base ai dati di letteratura linezolid e clofazimina sono i farmaci di prima scelta di questo gruppo. Se necessario possono essere utilizzati (in ordine di efficacia): Amoxicillina/acido clavulanico, Imipenem/cilastatina-Meropenem, Claritromicina, Tiacetazone (vedi Par. 10.3).

Nella scelta dello schema terapeutico iniziale vanno sempre considerati:

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

### Scelta dello schema terapeutico nella TB MDR

Nella fase intensiva (iniziale) del trattamento della TB MDR devono essere utilizzati Pirazinamide ed Etambutolo (se ceppo sensibile e in assenza di controindicazioni) e almeno 4 farmaci di seconda linea (gruppi 2, 3 e 4) di probabile efficacia (se non controindicazioni e in attesa dell'ABG) con somministrazione giornaliera DOT:

- un fluorochinolone: moxifloxacina o, in alternativa, levofloxacina;
- un farmaco iniettabile (da utilizzare per tutta la fase intensiva): amikacina, kanamicina;
- etionamide (o protionamide);
- cicloserina (o in alternativa PAS) per completare nello schema terapeutico il numero minimo di 4 farmaci di seconda linea.

Se necessario aggiungere un farmaco del 5 gruppo (da non conteggiare nel numero minimo di 4 farmaci di seconda linea): Linezolid, Clofazimina, Amoxicillina/acido clavulanico, Imipenem/cilastatina-Meropenem, Claritromicina, Tiacetazone (vedi nota farmaci gruppo 5).

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





La durata della fase intensiva (iniziale) di terapia con 5-7 farmaci non deve essere inferiore a 8 mesi e comunque sino alla negativizzazione dell'esame microscopico diretto.

Lo schema terapeutico con DOT va personalizzato non appena disponibili i risultati dell'antibiogramma (grado AI). Aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci verso i quali il ceppo è sensibile.

La fase di continuazione deve proseguire con almeno 4 farmaci sensibili all'ABG per almeno altri 12 mesi di trattamento dopo la negativizzazione dell'esame colturale. Di conseguenza, la durata complessiva del ciclo terapeutico non deve essere inferiore a 20 mesi. Dati di letteratura recenti suggeriscono che una fase di continuazione del trattamento per 18 mesi dopo la conversione dell'escreato garantisce una protezione dalla ricorrenza di malattia.

La durata ottimale del trattamento nella TB MDR è controversa; alcuni esperti raccomandano l'utilizzo di regimi di minore durata nella fase intensiva, ad esempio nei casi di precoce negativizzazione dell'esame microscopico o colturale, ma l'OMS non supporta l'evidenza. Nella fase finale di continuazione del trattamento (ultimi 6 mesi) alcuni esperti consigliano l'utilizzo di 3 farmaci sensibili all'ABG.

Lo schema terapeutico e la durata del trattamento nei casi di TB MDR è identico nei soggetti HIV- e nei soggetti HIV+. Nel sospetto di una TB MDR è raccomandata l'esecuzione del test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e isoniazide (Par. 4.1).

Nei soggetti senza fattori di rischio per TB MDR nei quali la diagnosi è posta sulla base dei test molecolari di farmacoresistenza, prima di iniziare un trattamento per TB MDR, l'esame va confermato con test di farmacosensibilità fenotipici.

#### Scelta dello schema terapeutico nella TB XDR

Allo stato attuale per il trattamento della TB XDR, stante l'assenza di sperimentazioni controllate, valgono in termini generali le indicazioni fornite per la TB MDR con alcune differenze sulla durata del trattamento, considerando evidentemente la resistenza del ceppo ai fluorochinoloni ed ai farmaci iniettabili.

La fase intensiva (iniziale) con 6-7 farmaci non deve essere inferiore a 8 mesi mentre la durata della fase di continuazione con almeno 4 farmaci efficaci non deve essere inferiore a 18 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale.

In considerazione della prolungata durata del trattamento, della minore efficacia delle cure e dell'aumentata mortalità della TB XDR vs MDR, e inoltre della necessità di dover spesso ricorrere nella TB XDR ai cosiddetti farmaci antitubercolari "minori" del gruppo 5 (Par. 10.3) al fine di poter raggiungere un numero sufficiente di farmaci efficaci (almeno 4).

Allo stato attuale la più efficace strategia di prevenzione della TB XDR rimane quella di trattare in modo adeguato la TB resistente ai farmaci/MDR; infatti, non a caso, sono stati già segnalati in letteratura ceppi totalmente resistenti (totally drug resistant - TDR) ai farmaci di prima e di seconda linea.

Si sottolinea che i farmaci del gruppo 5 possono essere utilizzati, se non controindicazioni e con uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio, nei casi in cui il numero di resistenze ai farmaci appartenenti ai gruppi 1→4, come p.e. nelle forme XDR, è così elevato da non poter raggiungere nello schema terapeutico un numero adeguato, almeno quattro, di farmaci efficaci sulla base dell'antibiogramma. Nelle forme di TB XDR va considerato l'utilizzo dei nuovi farmaci Bedaquilina e Delamanid (non disponibili in Italia; vedi Par. 10.3).

Anche nella TB XDR lo schema terapeutico con DOT va personalizzato non appena disponibili i risultati dell'antibiogramma (grado AI); comunque aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci verso i quali il ceppo è sensibile.

Gli schemi di terapia con somministrazione trisettimanale dei farmaci non sono raccomandati nella TB MDR/XDR.

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

Nei soggetti HIV+ affetti da TB MDR/XDR va data priorità assoluta al trattamento della TB nella sua fase iniziale (vedi Par. 5.1). Considerato l'elevato tasso di mortalità in questi soggetti, in tutti i pazienti HIV con TB MDR/XDR la HAART deve essere iniziata al massimo entro 4-8 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare, indipendentemente dalla conta dei linfociti CD4 (vedi Tab. 2), dopo la conferma della diagnosi di multiresistenza ai farmaci e l'inizio della terapia antitubercolare con i farmaci di seconda linea.

In casi selezionati (p.e. lesioni localizzate ad un polmone o apicali bilaterali nei casi di fallimento terapeutico) di TB MDR con resistenza ai chinolonici e di TB XDR deve essere sempre considerato l'approccio chirurgico (esito favorevole fino al 90% dei casi), soprattutto quando il numero di farmaci disponibili a cui il ceppo è sensibile è inferiore a quattro tra quelli di seconda linea o minori (gruppo 5 OMS) o nuovi antitubercolari. Valutare l'estensione della malattia (non indicazioni nella malattia bilaterale con estensione maggiore degli apici) e la capacità polmonare funzionale residua. Il tempo dell'intervento dovrebbe coincidere con il periodo di più bassa carica bacillare e quindi dopo almeno 3 mesi di trattamento iniziale, il quale deve essere comunque proseguito per almeno 18 mesi dopo l'intervento chirurgico (valutare negativizzazione delle colture).



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

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

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

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

La revisione della letteratura ha permesso di identificare numerosi fattori predittivi di insorgenza della SIR TB-associata, ed in particolare: il basso valore di linfociti CD4+ (< 50 cellule/ $\mu$ L) alla diagnosi di TB, la gravità della malattia tubercolare, la localizzazione extrapolmonare della TB, l'intervallo di tempo tra l'inizio della terapia antitubercolare e l'inizio della HAART, e la risposta viro-immunologica alla HAART. La maggior parte dei casi di SIR si sviluppano nei primi tre mesi di dall'inizio della HAART con una mediana di 11-22 giorni.

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

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

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

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

- numero di linfociti CD4+ < 50-100/mm<sup>3</sup> prima dell'inizio della HAART,
- risposta viro-immunologica alla HAART,
- conversione del test tubercolinico documentato in precedenza negativo,
- presenza di localizzazione extrapolmonare della TB.

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

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

La SIR TB-associata è una sindrome di solito autolimitante: nella maggioranza dei casi dura 1-6 settimane; uno studio riporta una durata mediana di 10 settimane (range 2-64 settimane). Le manifestazioni cliniche più comuni sono: ricomparsa della febbre (57-87% dei casi); comparsa o aggravamento di una linfadenopatia (70% dei casi): intratoracica, e poi addominale, cervicale, ascellare, sopraclaveare e inguinale; peggioramento della sintomatologia respiratoria (nel 28% dei casi con ricomparsa della tosse e/o dispnea) fino a quadri di ARDS; dolore addominale;



aggravamento del quadro radiologico polmonare (in particolare infiltrati, versamenti pleurici, comparsa di cavitazioni, ecc.) o addominale (linfadenopatie). Inoltre, sono riportati in letteratura: peggioramento clinico di TB cutanea, forme neurologiche (12% dei casi: aumento delle dimensioni di tubercolomi cerebrali, meningiti, mieloradicopatie), comparsa di sierositi (pleurite, pericardite, peritoniti con o senza versamento), ipercalcemia, ascessi intraddominali (milza, fegato) e m. psoas, perforazione intestinale, parotite, orchiepididimite, IRA, artrite.

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

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

Attualmente non sono disponibili raccomandazioni per il trattamento della SIR TB-associata basate su studi clinici controllati; di norma, non sono necessarie modificazioni o sospensioni della terapia antiretrovirale (AII), e, soprattutto, antitubercolare. Nei casi di SIR lieve-moderata la terapia sintomatica consiste in farmaci antiinfiammatori non steroidei (AII). Nei casi severi (p.e. linfadenopatie con ostruzione bronchiale, febbre resistente ai comuni antipiretici, ecc.) è indicato l'uso di metilprednisolone 1,5mg/kg/die per due settimane seguito da dosi di 0.75 mg/kg/die per ulteriori 2 settimane (AI). In questi casi alcuni esperti consigliano la somministrazione di prednisone: 1 mg/kg/die per 1-2 settimane scalando in almeno 6 settimane (scalaggio più lento nelle localizzazioni linfonodali). Va considerato che la rifampicina riduce la biodisponibilità del prednisone (eventuale aumento del dosaggio a 1-2 mg/kg/die).

Uno studio retrospettivo ha descritto un minore recupero del numero dei linfociti CD4 in 34 pazienti HIV+ trattati con steroidi per un periodo medio di 75 giorni in corso di SIR TB-associata. Benchè si tratti di uno studio retrospettivo e di piccole dimensioni, in caso di SIR non grave va considerato un atteggiamento di attesa iniziale prima di iniziare la terapia steroidea. Comunque la risposta ai corticosteroidi non conferma la diagnosi di SIR e prima dell'uso va esclusa una possibile resistenza ai farmaci antitubercolari. Inoltre, sebbene in corso di SIR non è raccomandata l'interruzione di HAART, eccezionalmente e nei casi che mettono a rischio la vita del paziente, va considerata la temporanea sospensione della HAART. Valutare sempre la necessità del drenaggio chirurgico nelle forme ascessuali.

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

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

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

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



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

<b>Per la diagnosi devono essere soddisfatte le condizioni A, B e C</b>	
<b>A</b>	Diagnosi di TB e risposta clinica al trattamento antitubercolare (p.e.scomparsa/riduzione sudorazioni notturne, febbre, tosse, calo ponderale)
<b>B</b>	<p><b>Criteri clinici:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Insorgenza delle manifestazioni clinico-radiologiche nei 3 mesi successivi l'inizio della HAART e</li><li>2. <u>Presenza di un criterio maggiore o di due criteri minori</u></li></ol> <p><b>Criteri maggiori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• insorgenza ex novo o aumento dimensionale di linfadenopatie, ascessi o altre localizzazioni</li><li>• insorgenza ex novo o peggioramento del quadro radiologico (Rx, ecografia addominale, TC, RMN)</li><li>• insorgenza ex novo o peggioramento di una localizzazione del SNC (meningite, lesioni focale)</li><li>• insorgenza ex novo o peggioramento di sierositi (pleurite, ascite, pericardite)</li></ul> <p><b>Criteri minori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• insorgenza ex novo o peggioramento di sintomi sistemici (febbre, sudorazioni notturne, calo ponderale)</li><li>• insorgenza ex novo o peggioramento di sintomi respiratori (tosse, dispnea)</li><li>• insorgenza ex novo o peggioramento di dolore addominale in corso di peritonite, epato-splenomegalia, adenopatie addominali</li></ul>
<b>C</b>	<p><b>Esclusione di:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• fallimento terapeutico per resistenza ai farmaci antitubercolari</li><li>• scarsa aderenza al trattamento antitubercolare</li><li>• altre patologie concomitanti (infezioni opportunistiche/neoplasie)</li><li>• effetti collaterali/tossicità dei farmaci</li></ul>

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

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



## 6. DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA TUBERCOLOSI EXTRAPOLMONARE

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

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



I principi di base della terapia antitubercolare delle forme polmonari (Par. 5.2) sono validi anche per le forme extrapolmonari, sebbene gli studi clinici controllati randomizzati che hanno valutato il trattamento in queste ultime forme siano meno numerosi rispetto a quelli delle forme polmonari. Il trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacologicamente sensibile prevede nella fase iniziale (durata 2 mesi) l'associazione di 4 farmaci (H, R, Z e E), seguito dalla fase di continuazione (durata 4-7 mesi) dall'associazione di H e R per complessivi 6-9 mesi di terapia (con l'eccezione delle forme riportate nella tabella 8 nelle quali la fase di continuazione viene protratta per 10 mesi). **Nei pazienti con TB extrapolmonare va sempre esclusa una contemporanea localizzazione polmonare** (eseguire Rx torace e espettorati per BAAR). Per la raccolta dei campioni biologici da siti extrapolmonari vedi allegato 2.

**Tabella 8 - Trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacologicamente sensibile degli adulti**

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

<sup>a</sup> vedi allegato 3

<sup>b</sup> vedi par. 6.1.

<sup>c</sup> alcuni esperti raccomandano una durata complessiva di 12 mesi nella tubercolosi spinale con complicanze neurologiche e nella tubercolosi disseminata nei soggetti HIV-. L'estensione della durata della terapia a 12 mesi nelle forme osteoarticolare e disseminata dei soggetti HIV+ si basa su opinioni di esperti.

<sup>d</sup> La resa diagnostica dell'es. microscopico e culturale del liquor aumenta con il numero di rachicentesi eseguite e la quantità liquor prelevato (almeno 6 ml) e si riduce significativamente dopo l'inizio del trattamento. Se esame chimico-fisico del liquor compatibile con meningite TB e negatività degli esami microscopico e molecolare ripetere rachicentesi (entro 24-48 ore). Nella meningite TB (urgenza infettivologica) un ritardo diagnostico e terapeutico è associato ad un'elevata mortalità e/o sequele neurologiche; di conseguenza nei casi sospetti il trattamento empirico deve essere iniziato il più precocemente possibile senza attendere la conferma dei test molecolari o microbiologici, o anche se negativi.





L'OMS raccomanda la sostituzione nello schema terapeutico di E con S. Alcuni esperti suggeriscono l'uso nei primi 2 mesi della levofloxacin.

Monitoraggio esame del liquor; PCR-DNA rilevabile fino ad un mese dopo l'inizio del trattamento.

Dosaggio desametasone negli adulti:

- Se coma o deficit neurologici: 0,4 mg/kg/die (max 24 mg) nella prima settimana, riducendo di 0,1 mg/kg ogni settimana fino alla quarta; poi 4 mg/die OS a partire dalla quinta settimana con riduzione di 1 mg/die ogni settimana e sospensione al termine dell'ottava settimana (A II)
- 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/die ogni due settimane con sospensione al termine dell'ottava 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 TB disseminata è essenziale escludere una localizzazione del SNC per la durata della terapia (RMN+/- puntura lombare, se si sospetta la sola localizzazione SNC). Controllo del F.O.: tubercoli della corioide sono suggestivi di TB disseminata.

## 6.1. Terapia corticosteroidica nella TB

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

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

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

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

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

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

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

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

In uno studio clinico randomizzato controllato su 545 soggetti adulti (di cui 98 HIV+) affetti da meningite tubercolare è stata osservata nel gruppo dei 274 pazienti trattati con terapia specifica associata a desametasone ev (0,4 mg/kg/die nella prima settimana, riducendo di 0,1 mg/kg ogni settimana fino alla quarta; poi 4 mg/die OS a partire dalla quinta settimana con riduzione di 1 mg/die ogni settimana e sospensione al termine dell'ottava settimana) una riduzione significativa della mortalità ma non delle sequele neurologiche al termine del trattamento rispetto ai 271 soggetti trattati con la sola terapia antitubercolare (durata 9 mesi); nel sottogruppo dei pazienti HIV+ (mediana di linfociti CD4+ 66/mm<sup>3</sup>, nessuno in HAART) l'uso del desametasone non era associato alla riduzione della mortalità.

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



## 7. ASPETTI MEDICO-LEGALI DELLA TUBERCOLOSI

### 7.1. Modalità di notifica della tubercolosi

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

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

Nella scheda di notifica di malattia infettiva vanno specificati i criteri diagnostici (Par. 1.D) [Indicatore 10 - allegato 4] ai sensi del D.M. 15.12.1990 e cioè se la diagnosi è accertata, su base clinica o autoptica.

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

### 7.2. Il trattamento sanitario obbligatorio

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

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

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

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

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

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

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



### **7.3. Le prestazioni assicurative a tutela dei pazienti con tubercolosi**

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

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



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

### 8.1. Valutazione clinica iniziale (durante la degenza ordinaria)

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

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

Ogni UOC garantisce al paziente le procedure descritte nel presente protocollo in aderenza agli standard internazionali per la cura della TB definiti da OMS, CDC, ATS e International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), e dal Ministero della Salute.

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

**8.1.3.** Nella cura della TB è essenziale un'efficace comunicazione tra medico e paziente, al fine di ottenere un'ottimale aderenza alla terapia e quindi la guarigione del paziente. Il paziente, valutati i propri bisogni, 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.

**Il paziente va adeguatamente informato** (anche con la presenza di un mediatore 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);
- 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;
- sulla necessità di coprire la bocca ed il naso con un fazzoletto quando tossisce o starnutisce;
- su come produrre un espettorato valido (Allegato 2);
- se fumatore, sulla necessità di smettere di fumare (il fumo di tabacco è un fattore di rischio per ITL e, soprattutto, TB attiva; inoltre aumenta il rischio di recidive, oltre che essere associato a forme più gravi di TB);
- che l'assunzione di alcolici durante il trattamento della TB deve essere abolita, in particolare nei soggetti con fattori di rischio per epatite tossica e che l'abuso alcolico è significativamente associato a forme cavitari.
- sulla possibilità di partecipare o meno a studi sulla TB senza alcuna significativa modifica dell'efficacia della cura antitubercolare;

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



**Il paziente ha la responsabilità di:**

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

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

- l'inizio dell'isolamento respiratorio;
- la data d'inizio del trattamento antitubercolare: nei casi di TB bacillifera il trattamento va iniziato tempestivamente e possibilmente entro un giorno dalla comunicazione dell'esame microscopico;
- gli esami microscopici (orario della segnalazione di espettorato BAAR+), colturali e i test di farmacosenibilità (eseguire procedure in Par. 4.1);
- il referto dell'esame radiografico del torace (da eseguire anche nei casi ad esclusiva localizzazione extrapolmonare) ed eventuale TAC (Par. 4.2); l'esame radiologico del torace viene ripetuto di norma dopo 4 settimane di terapia e/o prima della dimissione del paziente. **L'esecuzione dell'Rx torace prima delle 4 settimane di terapia per il controllo della TB polmonare è indicata solo se sussistono giustificati motivi quali, ad esempio, peggioramento dello stato clinico.**
- l'esito dei campioni microbiologici o istologici prelevati dalle sedi di possibile localizzazione di TB extrapolmonare con i referti degli ulteriori esami radiologici eventualmente effettuati (tab. 7);
- la risposta del test per la ricerca di anticorpi anti-HIV (si ricorda che nei soggetti affetti da TB attiva o sospetta con sierologia per HIV non nota il test deve essere offerto [Indicatore 11 - allegato 4];
- l'esito della lettura test tubercolinico e/o test IGRA (se non eseguito precedentemente e documentato);
- gli esami ematochimici al tempo 0 (vedi tab. 9): emocromo completo con piastrine, azotemia, creatininemia, glicemia, elettroliti, transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia, albumina, PCR. Se il soggetto è HIV+ aggiungere: sottopopolazioni linfocitarie, HIV-RNA. Eseguire test di gravidanza nelle donne in età fertile. Controllo dopo 2 settimane: emocromo completo con piastrine, glicemia, creatininemia, elettroliti, transaminasi, gammaGT, bilirubinemia, uricemia (se terapia in atto con E/Z). Inoltre eseguire anche test sierologici per HBV e HCV nei soggetti: tossicodipendenti, HIV+, immigrati da Africa-Asia-Europa Est, emodializzati, con epatopatia di ndd. Nei soggetti con fattori di rischio per epatite tossica il monitoraggio degli esami funzionalità epatica sarà più frequente (vedi Par. 9.4). Effettuare un controllo della funzionalità renale più approfondito attraverso la clearance della creatinina nei soggetti con problemi renali, diabete mellito e negli adulti > di 60 anni. E' importante il controllo di possibili patologie concomitanti quali il diabete mellito il cui scompenso durante la TB attiva può essere associato ad una tardiva negativizzazione delle colture.
- altezza e peso iniziale del paziente. Il peso corporeo sarà riportato con rilievo settimanale. Nei soggetti con TB attiva è in generale raccomandato un supplemento nutrizionale e in particolare nei soggetti con calo ponderale o bassi valori di albumina sierica; infatti, un basso valore sierico dell'albumina (< 2,7 g/dl) è stato associato ad un'umentata mortalità.
- l'andamento dei sintomi e segni di TB deve essere valutato con cadenza almeno settimanale (particolare sorveglianza nei casi con fattori di rischio per farmacoresistenza) in base alla sede di localizzazione della TB sottoscrivendo gli eventuali rilievi anomali di nuovo riscontro;
- nel sospetto di malattia disseminata richiedere, oltre alla emocoltura, una consulenza oculistica: la presenza di noduli della corioide suggerisce una forma miliare;
- il giudizio sulla aderenza al trattamento antitubercolare (fondamentale il controllo infermieristico) con l'impostazione della eventuale DOT (Par. 5.2 - 5.4 - 5.5; Par. 1.T);
- considerare, se indicato, un supporto psicologico;
- la descrizione e la valutazione di eventuali effetti collaterali dei farmaci.

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

- **se ancora positivo, l'esame è ripetuto dopo 1 (e ogni) settimana.** Se negativo, ottenere 3 esami in giorni diversi;
- se 3 espettorati risultano negativi l'esame viene ripetuto solo in caso di sospetto fallimento terapeutico.

**Nelle forme accertate di TB polmonare l'esame colturale dell'espettorato deve essere sempre ripetuto al termine del secondo mese di trattamento nei nuovi casi e del terzo mese di trattamento nei casi già trattati al fine di decidere l'eventuale prolungamento della fase di continuazione della terapia** (vedi Par. 8.2) [Indicatori 12/13 - allegato 4].

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

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



**Tabella 9 - Schema dei controlli standard durante la degenza ordinaria <sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> **Eseguire nei casi di forte sospetto clinico di TB** (come definito nel paragrafo 1.F) **il test di amplificazione degli acidi nucleici su un solo campione di espettorato** (Par. 4.1). Coltura e test di amplificazione degli acidi nucleici nelle eventuali localizzazioni extrapolmonari.

<sup>c</sup> Valutare TAC ed altre tecniche di imaging indicate nelle eventuali localizzazioni extrapolmonari

<sup>d</sup> Schema A: emocromo completo con piastrine, creatininemia, glicemia, elettroliti (Na, K, Ca), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia, PCR. Eseguire solo al tempo 0: albumina e test gravidanza nelle donne in età fertile e, se indicato, emocoltura per micobatteri (Par. 4.1) e TST/test IGRA. Offerta test per la ricerca di anticorpi anti-HIV. Se soggetto HIV+ aggiungere sottopopolazioni linfocitarie e HIV-RNA (continuare con le scadenze previste dagli attuali protocolli) e valutare eventuale insorgenza SIR.

<sup>e</sup> 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. 9.4).

<sup>f</sup> Se il paziente assume S o altri aminoglicosidi esaminare la funzione uditiva (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari) e, nel dubbio di danni, effettuare l'esame audiometrico (vedi Par. 10.1); se il paziente assume E controllare acuità visiva e visione dei colori rosso e verde (separatamente per ogni occhio).

<sup>g</sup> Aquisire risposta ABG MGIT e, se ceppo sensibile e ancora BAAR+, eseguire test molecolare di resistenza per rifampicina e altri farmaci di prima linea; se ceppo resistente reimpostare lo schema terapeutico e valutare esecuzione ABG per i farmaci seconda linea. Per ripezione esame colturale vedi Par. 8.2.

<sup>h</sup> Terapia direttamente osservata (se non già praticata); verificare l'appropriato dosaggio dei farmaci, le interazioni farmacologiche, un eventuale malassorbimento intestinale (esame delle feci); modificare eventualmente la terapia antitubercolare in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili, comunque aggiungendo sempre almeno 2 nuovi farmaci sensibili all'antibiogramma; prolungare la durata standard della terapia antitubercolare; escludere diagnosi alternativa.





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

- rivalutare l'aderenza alla terapia (intervistare il paziente; par. 1.T); se il paziente non è aderente, intensificare il controllo infermieristico sull'assunzione dei farmaci ricorrendo alla DOT [Indicatore 14 - allegato 4] che va pianificata anche dopo la negativizzazione dell'espettorato nei controlli sino al termine del trattamento;
- acquisire risposta test resistenza MGIT e, in assenza, eseguire il test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea (isoniazide) (Par. 4.1); nel sospetto di TB causata da ceppi MDR ripetere il test di farmacosenibilità anche per i farmaci di seconda linea;
- verificare l'appropriato dosaggio dei farmaci e le eventuali interazioni farmacologiche;
- modificare eventualmente la terapia antitubercolare in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili, comunque aggiungendo sempre almeno 2 nuovi farmaci sensibili all'antibiogramma;
- prolungare la durata standard della terapia antitubercolare (vedi Par. 5.2) [Indicatore 16 - allegato 4];
- escludere diagnosi alternativa.

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

- rivalutare l'aderenza alla terapia (intervistare il paziente; par. 1.T), intensificare il controllo infermieristico e praticare la DOT;
- sospettare TB causata da ceppi MDR, eseguire il test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea (isoniazide) e ripetere sulla nuova coltura i test di farmacosenibilità anche per i farmaci di seconda linea (Am, RFB, Ofx, PAS, etionamide, cicloserina), anche quando il primo ceppo testato risultava farmacosenibile;
- modificare la terapia in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili; comunque aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci [Indicatore 17 - allegato 4] verso i quali il ceppo è sensibile, e prolungare la durata standard della terapia;
- se il paziente è aderente alla terapia, valutare un malassorbimento dei farmaci antitubercolari (esame chimico-fisico feci). Nei soggetti HIV+ il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antitubercolari (in particolare R e E) può essere consigliato nella tubercolosi farmacosenibile nei casi di mancata risposta clinico-batteriologica ad un trattamento chemioterapico standard sotto osservazione diretta, e nella tubercolosi multifarmacoresistente; va inoltre considerato l'uso nei casi di malattie gastrointestinali gravi (p.e. diarree croniche con malassorbimento) e di insufficienza renale cronica. Nei soggetti HIV+ in HAART è stato documentato un ridotto livello sierico di rifabutina nei pazienti con somministrazione bisettimanale del farmaco e successiva insorgenza di resistenza e fallimento terapeutico.

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

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

## **8.2. Valutazione clinica mensile sino al termine del trattamento (in ambulatorio/Day Service)**

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

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

- Visita specialistica;
- controllo del peso corporeo: un aumento ponderale durante il trattamento antitubercolare è indice di miglioramento clinico; tra le persone con basso peso corporeo - definito come una riduzione superiore al 10% del peso corporeo ideale - al momento della diagnosi di TB, un recupero del peso inferiore al 5% del peso corporeo ideale al termine della fase iniziale del trattamento è stato associato ad un aumentato rischio di recidiva di malattia;
- valutazione del miglioramento di sintomi e segni della TB in base alla sua sede di localizzazione e degli eventuali nuovi rilievi anomali;
- valutazione degli effetti collaterali dei farmaci;
- valutazione dell'aderenza al trattamento (intervistare il paziente; par. 1.U). Se si assume Z controllo dell'uricemia (l'elevazione dei valori ematici può essere considerata un marker surrogato di compliance del paziente); eventuale ricerca metaboliti urinari H;
- considerare, se indicato, un supporto psicologico;



- ottenere dal laboratorio i risultati del test di farmacosenibilità sul ceppo iniziale e rivalutare la terapia non appena disponibili i risultati (grado AI);
- valutare l'esecuzione della radiografia del torace al termine della fase iniziale del trattamento e successivamente ogni 2 mesi sino alla negatività delle lesioni polmonari documentate in fase acuta; l'esame viene ripetuto a fine trattamento. Nelle forme extrapolmonari gli esami radiologici e le altre tecniche di imaging (tab. 7 ) potranno essere valutate con la stessa periodicità;
- esami ematochimici da praticare ogni mese nei primi tre mesi della terapia e poi ogni due mesi: emocromo completo con piastrine, glicemia, creatininemia (se terapia con aminoglicosidi controllo mensile con elettroliti), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia (se terapia in atto con E/Z), PCR (se aumentata). Se segni di tossicità ai farmaci eseguire controlli più ravvicinati (1 o 2 settimane); se fattori di rischio per epatite tossica il controllo deve essere almeno mensile (vedi Par. 9.4 per frequenza controlli);
- se il paziente assume E controllare acuità visiva e visione dei colori rosso e verde (separatamente per ogni occhio). Esame del visus almeno ogni 3 mesi nei soggetti che assumono E da più di due mesi e nei casi di insufficienza renale;
- se il paziente assume S o altri aminoglicosidi valutare almeno mensilmente la sensibilità uditiva (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari); nel dubbio di danni, effettuare l'esame audiometrico (vedi Par. 10.1). Controllare la funzionalità renale (clearance della creatinina) nei soggetti con problemi renali, diabete mellito e nei soggetti anziani;
- per i soggetti HIV+ continuare il programma di controllo alle date previste dagli attuali protocolli e praticare, se indicate, profilassi delle infezioni opportunistiche (cotrimossazolo);
- valutare eventuale SIR; escludere fallimento terapeutico.
- Se la diagnosi è basata sulla coltura eseguire un esame colturale (anche da eventuali localizzazioni extrapolmonari) al termine del secondo mese di trattamento nei nuovi casi e del terzo mese di trattamento nei casi già trattati. La positività delle colture al termine del secondo mese di terapia costituisce un fattore di rischio per le recidive e rende necessario il prolungamento della fase di continuazione della terapia. Ripetere la coltura ogni due mesi (se precedente positiva) sino a conversione documentata (coltura negativa) di due esami colturali, uno dei quali a fine trattamento (nei casi farmacosenibili). Ripetere test di farmacosenibilità se esame colturale è ancora positivo dopo 3 mesi di trattamento con farmaci risultati sensibili all'antibiogramma.  
Nella TB polmonare causata da ceppi MDR, dopo la negativizzazione dell'esame microscopico, effettuare mensilmente l'esame colturale dell'espettorato sino all'accertamento ripetuto della negatività delle colture (almeno due campioni), e poi al termine della terapia (almeno tre esami colturali negativi nella fase di continuazione). Ripetere test di farmacosenibilità se esame colturale è ancora positivo dopo 3 mesi di trattamento con farmaci risultati sensibili all'antibiogramma.

### 8.3. Valutazione clinica al termine del trattamento

**Obiettivo:** valutazione degli esiti del trattamento antitubercolare.

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

- Definire l'esito del trattamento antitubercolare (vedi Par. 1 categorie da L a R) [Indicatori 15/18/19 - allegato 4];
- esame radiologico del torace (se localizzazione polmonare) o altre tecniche di imaging (tab. 7);
- se la diagnosi è basata sulla coltura eseguire un esame colturale (anche da eventuali localizzazioni extrapolmonari concomitanti);

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

**Obiettivo:** diagnosi delle recidive.

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

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



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

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

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

Se il paziente è HIV+ o è affetto da TB farmaco-resistente non MDR va eseguita una sorveglianza post-trattamento dopo tre mesi dal termine del trattamento antitubercolare e successivamente ogni 6 mesi per ulteriori due anni [Indicatore 20 - allegato 4] con visita e rilevazione eventuale sintomatologia e peso corporeo. Se localizzazione polmonare eseguire Rx torace al primo controllo (ripetere se variazioni vs precedente esame); se TB polmonare accertata eseguire esame colturale e test di farmacoresistenza (solo al primo controllo). Se localizzazione extrapolmonare: esame colturale e antibiogramma (solo al primo controllo), con le altre tecniche di imaging (tab. 7).

Se è affetto da TB 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 21 - allegato 4] per due anni.

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

## 8.5. Tuberculosis in fase terminale di malattia e cure palliative

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

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

- accertato e prolungato fallimento terapeutico definito da persistente positività degli esami microscopici e colturali nei precedenti 12 mesi di terapia antitubercolare adeguata e regolarmente assunta;
- impossibilità di proseguire un'adeguata terapia anche utilizzando i farmaci antitubercolari minori del gruppo 5 e i nuovi farmaci antitubercolari in uso compassionevole.

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 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  con  $\text{FiO}_2$  certa  $\leq 250$  o  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg con 3 L/min  $\text{O}_2$ )
- forma radiologica molto avanzata senza possibilità di intervento chirurgico.

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

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



## 9. TRATTAMENTO DELLA TUBERCOLOSI IN SITUAZIONI PARTICOLARI

### 9.1. Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica

L'epatotossicità in corso di terapia antitubercolare è più frequente nei pazienti affetti da infezione cronica virale da HBV, HCV, HIV e nei pazienti con infezione; in questi pazienti è opportuno considerare l'uso di antivirali, i quali, bloccando la replicazione di HBV/HCV, riducono l'intensa citolisi e la disfunzione epatica. Controllare il valore delle transaminasi, bilirubina e gammaGT al tempo 0. Nei soggetti con cirrosi epatica o con valori di ALT al di sopra di 3 volte la norma vanno utilizzati contemporaneamente uno o al massimo due farmaci antitubercolari potenzialmente epatotossici (H, R, Z, RFB ed Etionamide/Protionamide, con preferenza di R e H per la loro efficacia). Gli schemi suggeriti non si basano su studi controllati e la loro durata è influenzata dall'uso contemporaneo di uno o due farmaci epatotossici (vedi tab. 5).

- Se R non può essere introdotta: H+E+Mfx+S (valutare rischio insufficienza renale; sconsigliata nei casi di cirrosi con coagulopatia) per 2 mesi, poi H+E +Mfx per 10 mesi (vedi tab. 5).
  - Se H non può essere introdotta: R+E+Mfx per 2 mesi, poi R+ E per 7-10 mesi; alternativa R+E+Z per 6-9 mesi.
  - Se Z non può essere introdotta: R+H+E per 2 mesi, poi R+H per 7 mesi; R+H+E+S per 2 mesi, poi R+H per 6 mesi;
  - Se H+R+Z non possono essere reintrodotti OMS consiglia E+S+Mfx oLfx per 18-24 mesi.
- Alcuni esperti consigliano la sostituzione di Mfx con Lfx nei pazienti con cirrosi epatica (vedi par. 10.2).

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

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

### 9.2. Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta

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

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

Nei casi di tubercolosi grave (Par. 1V), nei quali non è possibile attendere la risoluzione dell'epatite, può essere iniziata terapia con E+S+Mfx (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+Mfx per 18-24 mesi.

### 9.3. Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale

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

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



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

Farmaco	Frequenza e dosaggio
Isoniazide	Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato
Rifampicina	Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato
Rifabulina	Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato
Pirazinamide	Dosaggio standard (tab. 13) tre volte alla settimana
Etambutolo	Dosaggio standard (tab. 13) tre volte alla settimana
Streptomina	Dosaggio standard (tab. 13) due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Amikacina	Dosaggio standard (tab. 13) due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Capreomicina	Dosaggio standard ogni 24-48 ore
Levofloxacina - Ofloxacina	Dosaggio standard (Par. 10.2) tre volte alla settimana
Moxifloxacina	Frequenza e dosaggio giornaliero invariato
Cicloserina	500 mg tre volte alla settimana
Etionamide/Protonamide	250-500 mg al giorno
PAS	4 g due volte al giorno

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

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

#### 9.4. Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare

L'epatite da farmaci, considerando tutti i farmaci potenzialmente epatotossici non solo quelli antitubercolari (ATS 2006), 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'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) non è sempre sintomatica; può comparire dopo settimane/mesi dall'inizio del trattamento (60% dei casi nei primi 3 mesi). R può indurre ittero anche senza la comparsa di ipertransaminasemia.

Nella gestione dell'epatite da farmaci vanno considerati: se il paziente è nella fase iniziale o nella fase di continuazione della terapia, la gravità del danno epatico e della malattia tubercolare. Escludere altre cause di epatite acuta e l'uso di altri farmaci non antitubercolari potenzialmente epatotossici. 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 fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica in corso di terapia antitubercolare sono: abuso alcolico, epatopatia cronica preesistente, uso contemporaneo di altri farmaci epatotossici, gravidanza o primo trimestre post-partum, ALT o bilirubinemia aumentati al basale, e poi età > 60 anni, malnutrizione.

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

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

- Sospendere i farmaci epatotossici (p.e. H, R e Z nelle forme farmacosensibili) se: epatite acuta sintomatica (vedi Par. 3.4) qualunque sia il valore di ALT e bilirubinemia riscontrato, o epatite asintomatica con transaminasi superiori a 3 volte i valori normali nei soggetti con fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica, oppure se epatite asintomatica con transaminasi superiori a 5 volte o bilirubinemia superiore a 2 volte i valori normali nei soggetti senza fattori di rischio. Valutare nelle forme gravi di epatite (transaminasi superiori a 10-20 volte i valori normali) anche glicemia e TP.

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 e significativo miglioramento della sintomatologia, se presente. E e S possono continuare ad essere assunti. Se l'epatite è stata grave



(transaminasi superiori a 10-20 volte i valori normali) non reintrodurre Z (valutare prolungamento durata della terapia).

Schemi terapeutici consigliati:

- H+E+Mfx o Lfx +S per 2 mesi, poi H + E per 10 mesi (se R non può essere reintrodotta);
- R+E+Mfx per 12 mesi (se H non può essere reintrodotta);
- H+R+E per 9 mesi (se Z non può essere reintrodotta)

Se malattia tubercolare grave mantenere E + S + Mfx o Lfx durante l'epatite. Alcuni esperti consigliano la sostituzione di Mfx con Lfx nei pazienti con cirrosi epatica (vedi par. 10.2).

- Schema di reintroduzione dei farmaci (si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio):

- Danno epato cellulare: E (se sospeso) → R → H → Z; aggiungere un farmaco ogni 3-5 giorni (se non aumento transaminasi). Valutare reintroduzione di Z in base alla gravità dell'epatite (eventuale sostituzione con S o Mfx/Lfx).

- Danno colestatico: E (se sospeso) → H → Z → R; aggiungere un farmaco ogni 3-5 giorni (se non aumento transaminasi o bilirubina). Valutare reintroduzione di Z in base alla gravità dell'epatite (eventuale sostituzione con S o Mfx/Lfx).

Un studio randomizzato condotto su 175 pazienti ha mostrato l'assenza di una differenza significativa, in termini di sicurezza, tra la reintroduzione sequenziale o contemporanea a dosaggio pieno dei farmaci antitubercolari (H, R, Z) sospesi per epatite acuta da farmaci.

Per Mfx vedi par. 10.2

### 9.5. Reazione allergica grave in corso di terapia antitubercolare

Sospendere tutti i farmaci. Il ripristino della terapia dopo un episodio di ipersensibilità prevede la somministrazione di un farmaco alla volta, iniziando da quello meno indiziato di aver provocato l'allergia (aumento della probabilità da H a S).

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

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

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

### 9.6. Trattamento della TB in gravidanza

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

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

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

Aggiungere vitamina B<sub>6</sub> (Benadon 1 cp da 300 mg tre volte la settimana), da somministrare al neonato anche se non in trattamento con H. R aumenta il rischio di emorragia post-partum e pertanto va associata a terapia con vitamina K nelle ultime 4 settimane di gravidanza.

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

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





**Tabella 12 - Uso dei farmaci antitubercolari in gravidanza<sup>a</sup> e nelle infezioni del SNC**

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

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

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

Nei paesi industrializzati l'incidenza di TB in soggetti sottoposti a trapianto di organo solido varia dal 0,5% al 6,4%. Nei trapiantati di organo solido la riattivazione di una ITL acquisita in passato è il meccanismo più frequentemente responsabile dell'insorgenza di una TB attiva; la malattia insorge nella maggioranza dei casi nel primo anno dal trapianto (mediana 9 mesi; range 0,5-13 mesi), anche se sono descritti casi a più di due anni dallo stesso. Il fattore di rischio principale di riattivazione di una ITL in questi pazienti è la terapia immunosoppressiva richiesta per impedire un possibile rigetto. I fattori di rischio associati a TB nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido sono l'età e il trapianto di polmone. La localizzazione più frequente della TB è quella polmonare (76%), seguita dalle forme disseminate e da quelle extrapolmonari che possono colpire ogni organo. Nei soggetti trapiantati la TB si può associare ad altre infezioni (Citomegalovirus, *Nocardia spp*, *Apergillus spp*, polmoniti batteriche, ecc.). La sintomatologia è spesso atipica e nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido con febbre di natura da determinare deve essere sempre sospettata la TB.

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

E' descritta anche interazione tra la rifampicina e la terapia corticosteroidica tanto da richiedere un aumento di circa due volte delle dosi dei corticosteroidi nei pazienti che assumono rifampicina.

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

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

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



## 9.8. La tubercolosi nei soggetti anziani

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

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

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

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

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

Di conseguenza, nell'anziano 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 più frequenti (in particolare tossicità epatica).

Di conseguenza nel soggetto anziano è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio.

Tali condizioni determinano un'aumentata mortalità della TB in questa fascia di età: nel 2006 in Italia l'84% dei decessi si è verificato in soggetti ultrasessantacinquenni.



## 10. FARMACI ANTITUBERCOLARI

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

I farmaci antitubercolari di prima linea devono essere assunti in un'unica somministrazione quotidiana a stomaco vuoto. **Di norma nei pazienti senza fattori di rischio per malattia ulcerosa non è indicata in corso di terapia antitubercolare la prescrizione di routine degli inibitori di pompa protonica.**

Gli effetti collaterali dei farmaci antitubercolari (Par. 10.1-10.2-10.3) non sono riportati in modo completo.

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

### 10.1. FARMACI ANTITUBERCOLARI DI PRIMA LINEA

#### • Rifampicina

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

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

Potente induttore di alcuni enzimi del citocromo P-450 con numerose interazioni con altri farmaci (controllare prima dell'uso); può ridurre l'attività di numerosi farmaci come p.e.: metadone, levotiroxina, contraccettivi orali, anticonvulsivanti (fenitoina), antiaritmici (propafenone, chinidina, tocainide), antiestrogeni (tamoxifene, toremifene), antipsicotici (aloperidolo), anticoagulanti (warfarin), antidepressivi tricyclici (amitriptilina), antimicotici (fluconazolo, itraconazolo, ketaconazolo), antiretrovirali, barbiturici, benzodiazepine (diazepam), immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus), cortisonici, ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree), antiemetici (ondansetron). Può scolorire le lenti a contatto.

#### • Isoniazide

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

Non assumere insieme a antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore. Aggiungere Vitamina B<sub>6</sub> (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<sub>6</sub> al dosaggio di 150-300 mg/die. L'associazione con disulfiram può provocare disturbi della coordinazione.

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

Alcuni esperti consigliano l'uso di H ad alti dosaggi (15/20 mg/kg/die) con somministrazione trisettimanale nei casi di TB MDR e ceppo con basso livello di resistenza all'H (resistente a 0.2 µg/ml, sensibile a 1.0 µg/ml). L'OMS inserisce questa opzione nei farmaci del gruppo 5.

In caso di insorgenza di neuropatia periferica:

1. aumentare il dosaggio di vitamina B<sub>6</sub> a 300 mg/die ed eseguire elettromiografia.
2. considerare la sospensione del farmaco responsabile (oltre a isoniazide, etionamide/protionamide, cicloserina, aminoglicosidi o fluorochinoloni) e valutare patologie concomitanti (p.e. HIV, diabete mellito, ecc.)
3. se dolore intenso, iniziare terapia con Pregabalin. Dose minima efficace: cp 75 una cp due volte al giorno (iniziare, soprattutto nei soggetti anziani, con 25 mg la sera; dopo 3-5 giorni 25 mg x 2/die, poi 50 mg x 2/die aumentando sempre prima la dose serale); il dosaggio può essere aumentato dopo un intervallo di 3 giorni fino ad un massimo di 600 mg/die.



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

Se il dolore persiste:

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

#### • Etambutolo

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

Controllare acuità visiva e visione dei colori verde e rosso (separatamente per ogni occhio); la neurite ottica è in genere reversibile. Può causare rash, trombocitopenia, cefalea.

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., ddi, d4T, Z e diuretici tiazidici.

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

#### • Pirazinamide

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

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

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

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

#### • Rifabutina

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

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

Rifabutina è opzionale vs Rifampicina, anche per il costo (10 volte superiore); non fa parte dei farmaci di prima linea.

Numerose interazioni con altri farmaci.

#### • Aminoglicosidi

Streptomina (aminoglicoside di prima linea)

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 di S (o di altri aminoglicosidi) anche dopo i primi due mesi di terapia (come nella TB-MDR), la S può essere somministrata con modalità trisettimanale; è comunque indicato nei casi in cui



gli aminoglicosidi siano utilizzati oltre i due mesi, somministrare la dose giornaliera standard im per 6 giorni alla settimana (controllo periodico funzionalità renale ed elettroliti).

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

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

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

#### **Farmaci antitubercolari iniettabili (aminoglicosidi/polipeptidi di seconda linea)**

**Amikacina o kanamicina o capreomicina:** nella scelta del farmaco iniettabile, da utilizzare solo nella TB MDR, va considerato che non è stata dimostrata una superiorità di un iniettabile rispetto all'altro. Nella TB MDR/XDR non è raccomandato l'uso di S. Consenso informato (Par. 10.4).

**Amikacina** 15-20 mg/Kg/die in monosomministrazione ev della durata di un'ora; dose massima 1 g (età > 60 anni dose massima 750 mg); meglio tollerata ma costo più elevato rispetto a S; utilizzare se resistenza a S. Può provocare senso di instabilità, barcollamento (come gli altri amino glicosidi). Elevato il rischio di passaggio durante latte materno: consigliata l'interruzione dell'allattamento al seno.

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

**Capreomicina** 15-20 mg/Kg/die in monosomministrazione; dose massima 1 g (età > 60 anni dose massima 750 mg). Utilizzare solo nei ceppi MDR/XDR e con associata resistenza a S, Am e Km. Capreomicina appartiene alla classe dei polipeptidi con struttura chimica diversa dagli aminoglicosidi, meccanismo di azione simile e assenza di resistenza crociata con aminoglicosidi. Può causare disturbi elettrolitici con prevalenza di ipokalemia ed ipomagnesemia (controllo settimanale creatinina ed elettroliti nei primi due mesi e poi mensile). Non disponibile in Italia.

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

#### **Prescrizione farmaci antitubercolari di prima linea**

Nella prescrizione dei farmaci antitubercolari durante la fase di continuazione del trattamento, di norma in regime ambulatoriale/day service, 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 13 - Dosaggio dei farmaci antitubercolari di prima linea negli adulti**

Farmaco	Dosaggio giornaliero		Dosaggio trisettimanale	
	mg/Kg (range)	massimo mg	mg/Kg (range)	massimo mg
<b>Isoniazide</b>	5	300	10	900
<b>Rifampicina</b> <sup>a</sup>	10	600	10	600
<b>Pirazinamide</b>	25 (20-30)	2000	35 (30-40)	3000
<b>Etambutolo</b>	15 (15-20)	1500	30 (25-35)	2500
<b>Streptomicina</b>	15 <sup>b</sup>	1000	15	1000

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

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





## 10.2. FARMACI ANTITUBERCOLARI DI SECONDA LINEA

I farmaci antitubercolari in base alla loro potenza antimicobatterica, evidenza di efficacia, impiego nella pratica clinica e classificazione farmacologica sono classificati in 5 gruppi e devono utilizzati (in base all'antibiogramma, se disponibile) in ordine di efficacia nella seguente successione (1→5):

1. **Farmaci di prima linea:** Rifampicina, Isoniazide, Etambutolo, Pirazinamide, Streptomina.

### Farmaci antitubercolari di seconda linea

2. **Farmaci antitubercolari iniettabili** (di seconda linea): Amikacina, Kanamicina, Capreomicina.

3. **Fluorochinoloni:** Moxifloxacina, Levofloxacina.

4. **Farmaci batteriostatici orali di seconda linea** (in ordine di efficacia): Etionamide/Protionamide, Cicloserina/Terizidone o PAS

5. **Farmaci gruppo 5 OMS (farmaci antitubercolari minori):** Linezolid, Clofazimina, Amoxicillina/Acido clavulanico, Imipenem/cilastatina-Meropenem, Claritromicina, Tiacetazone.

- **Farmaci antitubercolari iniettabili (aminoglicosidi/polipeptidi di seconda linea)** (vedi Par. 10.1)

- **Fluorochinoloni**

I fluorochinoloni hanno un'efficacia antimicobatterica superiore ai farmaci batteriostatici orali di seconda linea (Tionamidi, Cicloserina e PAS/Terizidone).

Moxifloxacina e Levofloxacina sono di prima scelta. In ordine di attività antimicobatterica:

1. Moxifloxacina (Mfx) cp 400 mg; dosaggio 400 mg/die in monosomministrazione.

2. Levofloxacina (Lfx) cp 250-500 mg, f 500 mg; dosaggio 750-1000 mg/die in monosomministrazione.

Alternativi:

3. Ofloxacina (Ofx) cp 200-300 mg; dosaggio 600-800 mg/die (7.5-15 mg/kg) in due somministrazioni.

4. Ciprofloxacina (Cfx) cp 250-500-750 mg; dosaggio 1000-1500 mg/die in due somministrazioni.

Resistenza crociata completa tra i 4 farmaci → utilizzare sempre il fluorochinolone più attivo: Moxifloxacina o Levofloxacina. Una quota di ceppi resistenti a Ofx risultano sensibili all'ABG a Mfx. Consenso informato (Par. 10.4).

Non assumere in gravidanza (se non TB MDR; vedi Par. 9.6). Assumere indifferentemente dai pasti.

Possano 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, ecc.), tendinopatie, artralgie, prolungamento dell'intervallo QT all'ECG, ipoglicemia nei soggetti anziani (Lfx), iperiperglicemia nei soggetti anziani (gatifloxacina). Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algeltrato, Sucralfato); somministrare ddi "gastroresistente" (Videx EC®) sei ore prima o due ore dopo i fluorochinoloni.

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.

Va considerato un recente studio prospettico che 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.

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

Una recente 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.

Costo (prontuario farmaceutico SSN) per 30 gg di terapia: Mfx dosaggio 400 mg/die € 144; Lfx 500 mg/die € 141; Ofx 600 mg/die € 159; Cfx 1000 mg/die € 144.



- **Tionamidi**

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

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 (frequentissimi se la dose singola è di 500 mg e la dose giornaliera è di 1 g). Iniziare con la dose di 250 mg 2 volte al dì per 4 giorni, poi aumentare di 250 mg/die ogni 4 giorni fino alla dose giornaliera massima; nell'adulto di peso 70 Kg dosaggio 750 mg. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato): se necessari assumere a distanza di almeno due ore. Aggiungere Vitamina B<sub>6</sub> (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 nausea e vomito, gastrite. Frequente manifestazione di intorpidimento con formicolii e algie mani/piedi, comparsa di macchie cutanee color porpora/marrone o sindrome acne-simile.

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=Ektebin® 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 (Par. 10.4). Consenso informato (Par. 10.4).

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

Batteriostatico orale di seconda linea. Utilizzare nei ceppi MDR.

Dosaggio 150mg/Kg/die in due-tre somministrazioni; nell'adulto peso  $\geq 70$  Kg una bustina x 3/die (12 g/die).

Somministrare preferibilmente lontano dai pasti con succo di mela, pompelmo, arancio o yogurt. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato); se necessari per gastrite, assumere due ore prima o tre ore dopo PAS. Conservare in frigorifero.

Può causare disturbi gastrointestinali (nausea e vomito, gastrite), rash, epatite (insorgenza più frequente nella 3<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> settimana con riscontro di leucocitosi ed eosinofilia), monitorare cardiopatici per carico sodio e funzionalità tiroidea per insorgenza ipotiroidismo, soprattutto se associato a etionamide (TSH a tempo 0 e successivo controllo mensile). Può provocare anemia emolitica se deficit G6PDH. Riduce l'assorbimento di vitamina B<sub>12</sub>; interazione con digossina (possibile riduzione).

Non disponibile in Italia. L'importazione dall'estero di Paser® granuli 4 g bustine è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta da consegnare all'UOC Farmacia (Par. 10.4). Consenso informato (Par. 10.4).

- **Cicloserina**

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

Dosaggio 10-15 mg/kg/die, da 500 a 1000 mg/die (dose massima) in due somministrazioni; nell'adulto di peso 70 Kg dosaggio 750 mg (250 mg la mattina e 500 mg la sera); iniziare con metà dose ed aumentare progressivamente fino alla dose giornaliera massima. Associare Vitamina B<sub>6</sub> in tutti i pazienti (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die). Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato). Somministrare preferibilmente lontano dai pasti.

E' consigliato il monitoraggio dei livelli sierici (concentrazione di picco 20-35 µg/l) prima di aumentare dosaggio da 500 a 1000 mg. Turbe a carico del SNC (depressione, convulsioni, psicosi, ansia, ecc.): più frequenti nelle prime settimane di trattamento; le crisi comiziali sono riportate nel 16% dei soggetti in trattamento con 500 mg x 2/die vs 3% soggetti che assumevano 500 mg/die. Neuropatia periferica (vedi Isoniazide); accumulo pericoloso in caso di insufficienza renale (consigliato monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche). Aumento della frequenza di effetti collaterali nei soggetti con abuso alcolico. E' sconsigliato l'uso di cicloserina nei pz con epilessia non controllata dal trattamento; stretto monitoraggio nei pazienti con patologie psichiatriche (soprendere se comparsa sindrome psicotica) e che assumono Efavirenz. L'associazione con etionamide provoca un aumentato rischio di neurotossicità.

Non disponibile in Italia. L'importazione dall'estero di Seromycin® cps 250 mg è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta da consegnare all'UOC Farmacia (Par. 10.4). Consenso informato (Par. 10.4).



- **Terizidone**

Batteriostatico orale di seconda linea; utilizzo nella TB-MDR/XDR. cps 250 mg: derivato sintetico della cicloserina con emivita più prolungata. Dosaggio 10-15 mg/kg/die (max 1000 mg/die) in due somministrazioni; nell'adulto di peso 70 Kg dosaggio 750 mg (250 mg la mattina e 500 mg la sera). Associato a disturbi neurologici e psichiatrici come cicloserina, ma con minori effetti collaterali sul SNC. E' sconsigliato l'uso nei pz con epilessia non controllata dal trattamento; stretto monitoraggio nei pazienti con patologie psichiatriche (soprendere se comparsa sindrome psicotica); usare con cautela nei pazienti che sono intolleranti alla cicloserina. L'elevata concentrazione rilevata nell'urina suggerisce la possibilità di usare questo farmaco nella TB urogenitale. Associare Vitamina B<sub>6</sub> in tutti i pazienti (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die). Non disponibile in Italia. L'importazione dall'estero di Terizidone® cps 250 mg è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta da consegnare all'UOC Farmacia (Par. 10.4). Consenso informato (Par. 10.4).

**Scelta dei farmaci antitubercolari di seconda linea**

Dopo aver inserito nello schema terapeutico, sulla base dell'antibiogramma, i fluorochinoloni e gli aminoglicosidi (amikacina, kanamicina) si consiglia l'uso di etionamide/protionamide. In caso di necessità di un ulteriore farmaco (aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci verso i quali il ceppo è sensibile) si raccomanda di utilizzare la cicloserina insieme a etionamide/protionamide.

In alternativa utilizzare PAS (costo più elevato vs etionamide) in associazione a etionamide, in quanto etionamide e PAS insieme presentano un'elevata incidenza di disturbi gastrointestinali (nausea e vomito, gastrite); considerare che l'associazione etionamide/cicloserina provoca un aumentato rischio di neurotossicità.



### 10.3. FARMACI DEL GRUPPO 5 OMS (antitubercolari minori) e nuovi farmaci

I seguenti farmaci: Linezolid, Clofazimina, Amoxicillina/acido clavulanico, Imipenem/cilastatina-Meropenem, Claritromicina, Tiacetazone fanno parte del gruppo 5 OMS (antitubercolari minori); tutti hanno una minore efficacia contro *M. tuberculosis* rispetto ai farmaci antitubercolari di prima e seconda linea (Par. 10.1-10.2). L'OMS non ne raccomanda l'uso routinario nella TB MDR/XDR, tuttavia possono essere utilizzati, se non controindicazioni e con uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio, nella TB MDR/XDR in cui il numero di resistenze ai farmaci appartenenti ai gruppi 1→4, come in particolare nelle forme XDR, è così elevato da non poter raggiungere nello schema terapeutico il numero minimo di 4 farmaci efficaci sulla base dell'antibiogramma (vedi Par. 5.5). Si segnala che non esistono dati conclusivi sull'efficacia dei suddetti farmaci nella cura della TB MDR/XDR ed il loro impiego allo stato attuale è autorizzato dal Ministero della Salute per malattie diverse dalla tubercolosi.

E' opportuno che tutti i pazienti affetti da TB MDR/XDR che richiedono l'utilizzo dei farmaci del gruppo 5 OMS e dei nuovi farmaci antitubercolari siano indirizzati alla UOC di riferimento aziendale di Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio.

I farmaci del gruppo 5, possono essere offerti ai pazienti informando gli stessi che la loro efficacia nel trattamento della TB MDR/XDR non è attualmente dimostrata. Per tutti deve essere somministrato al paziente il consenso informato al trattamento con farmaci antitubercolari con indicazione terapeutica diversa dalla TB (Par. 10.4).

#### • **Linezolid**

cp 600 mg; dosaggio 1 cp/die. Farmaco principale tra gli antitubercolari minori del 5 gruppo.

E' stata segnalata in letteratura l'efficacia del dosaggio di 300 mg/die per tempo prolungato con riduzione effetti collaterali, soprattutto di quelli ematologici; considerare questa opzione in caso di comparsa di effetti collaterali e necessità di proseguire il farmaco.

Monitorare la possibile comparsa di neurite ottica, neuropatia periferica, anemia, leucopenia, piatrinopenia, lattacidemia. Controllo settimanale emocromo. Associare Vitamina B<sub>6</sub> (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die) per ridurre tossicità ematologica. Nonostante il recente impiego nella pratica clinica nel trattamento della TB MDR/XDR sono riportati in letteratura ceppi di *M. tuberculosis* resistenti al Linezolid.

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

#### • **Clofazimina**

Non disponibile in Italia. Dosaggio 100 mg/die. Farmaco principale tra gli antitubercolari minori del 5 gruppo.

Può causare disturbi gastrointestinali (dolori addominali anche tipo addome acuto), ittiosi, colorazione rossiccia della cute (informare preventivamente il paziente), prolungamento dell'intervallo QT all'ECG.

L'importazione dall'estero di Lamprene® cps 50 mg è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere l'assunzione di responsabilità da consegnare all'UOC Farmacia (Par. 10.4) L'indicazione del Lamprene® è per la cura della lebbra; l'uso della clofazimina non è autorizzato per la cura della TB (*off-label*).

#### • **Amoxicillina/acido clavulanico**

cp 1 g; 1 cp x 2-3/die.

Può causare disturbi gastrointestinali, *rash* cutanei, ecc.

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

Efficacia nella TB MDR/XDR dell'associazione acido clavulanico/meropenem.

#### • **Imipenem/cilastatina - Meropenem**

Imipenem/cilastatina f 500 mg; 1 f x 2-3 ev/die.

Può causare *rash* cutanei, neurotossicità, ecc. Controllo emocromo.

Meropenem f 1g; 1 f 2-3 ev/die.

Può causare *rash* cutanei, neurotossicità, ecc.

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

#### • **Claritromicina**

cp 500 mg; 1 cp x 2 cp/die.

Può causare disturbi gastrointestinali (disgeusia, nausea), prolungamento dell'intervallo QT all'ECG.

Valutare le interazioni farmacologiche tra claritromicina e NRTI/PI/InI.

L'uso della Claritromicina non è autorizzato per la cura della TB (*off-label*).



- **Tiacetazone**

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

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

Non disponibile in Italia. L'importazione dall'estero di Tiacetazone è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta da consegnare all'UOC Farmacia (Par. 10.4). Consenso informato (Par. 10.4).

### **Nuovi farmaci nella TB MDR/XDR**

E' opportuno che tutti i pazienti affetti da TB MDR/XDR che richiedono l'utilizzo di questi farmaci siano indirizzati alla UOC di riferimento aziendale di Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio.

### **Bedaquilina**

Sirturo® classe diarilchinoline, cpr 100mg (non disponibile in Italia; programma uso compassionevole).

Utilizzo esclusivo nella TB polmonare MDR/XDR nell'ambito di un'opportuna terapia di associazione (almeno 3 farmaci antitubercolari efficaci sulla base dell'ABG) quando non è altrimenti possibile istituire un regime terapeutico efficace per ragioni di resistenza o di tollerabilità.

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

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

Emivita 4-5 mesi: sospendere il farmaco almeno 5 mesi prima del termine previsto di sospensione degli altri farmaci antitubercolari.

Effetti collaterali: epatotossicità (controindicato nei soggetti con cirrosi Child C); transaminasi, bilirubina e fosfatasi alcalina vanno monitorizzate al tempo 0 e almeno ogni mese. Cardiotoxicità, aritmie, prolungamento dell'intervallo QT all'ECG: è raccomandato un ECG al tempo 0 e almeno dopo 2, 12 e 24 settimane di terapia, poi ogni mese; controllo elettroliti sierici e assunzione di altri farmaci che possono provocare prolungamento del QT (fluorochinoloni, macrolidi, clofazimina). Può causare inoltre: nausea, vomito, artromialgie, iperuricemia, cefalea, ecc.. Da usare con cautela nei soggetti con insufficienza renale grave in dialisi; è consigliata l'esecuzione della TDM nei pazienti con insufficienza renale. Interazioni, tra gli altri farmaci, con PI e NNRTI. Nello studio registrativo si sono verificati più decessi nel gruppo in trattamento con Bedaquilina che nel gruppo placebo; non sono state trovate prove di una relazione causale con il trattamento con Bedaquilina.

### **Delamanid**

Delyba® classe nitroimidazoli, cpr 50mg (non disponibile in Italia).

La dose raccomandata per gli adulti è 100 mg due volte al giorno per 24 settimane.

Utilizzo esclusivo nella TB polmonare MDR (non XDR) nei pazienti adulti nell'ambito di un'opportuna terapia di associazione (almeno 3 farmaci antitubercolari efficaci sulla base dell'ABG) quando non è altrimenti possibile istituire un regime terapeutico efficace per ragioni di resistenza o di tollerabilità. Il trattamento con Delamanid deve essere iniziato e monitorato da un clinico con esperienza nella gestione della TB MDR. Si raccomanda di somministrare delamanid mediante la diretta osservazione del trattamento (DOT).

Le attuali evidenze derivano da uno studio randomizzato controllato che ha mostrato efficacia nella negativizzazione delle colture dopo 2 mesi di trattamento in un opportuno regime di associazione. E' controindicata la contemporanea assunzione di farmaci forti induttori del CYP3A.

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



#### 10.4. Consenso informato e richiesta farmaci antitubercolari di seconda linea e del gruppo 5 OMS

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

In tutti questi casi è necessario che il paziente sia esaurientemente informato sulla mancanza di alternative terapeutiche migliori, sul rischio di possibili eventi avversi e sui dati di efficacia disponibili in letteratura per questi farmaci nel trattamento dell'infezione tubercolare latente o della tubercolosi attiva; inoltre, il paziente dovrà sottoscrivere il relativo modulo di consenso informato in uso nell'INMI (Allegati 5-6).

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

Per i farmaci il cui impiego è autorizzato per la cura della tubercolosi ma sono commercializzati in altri paesi al di fuori dell'Italia il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta del farmaco da consegnare all'UOC Farmacia che trasmette la richiesta d'importazione del farmaco non registrato in Italia da utilizzarsi in ambito ospedaliero ai sensi del D.M. 11/02/1997. Nella richiesta il medico assume la responsabilità ed è tenuto a dichiarare, tra l'altro, 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;
- sarà impiegato sotto la sua diretta responsabilità dopo aver ottenuto il consenso informato del paziente o, in caso di minore o incapace, di chi esercita la patria potestà.

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

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

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

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

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





## Bibliografia principale revisione N. 6 maggio 2014

La Bibliografia relativa alle precedenti revisioni è consultabile presso il sito INMI <http://www.inmi.it> (Linee guida/Protocolli)

- Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolone for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; (1):CD004795.
- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935-952.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Geneva, World Health Organization; 2008.
- Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516-523.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th edition. Geneva: WHO 2009. WHO/HTM/TB/2009.420
- Monedero I, Caminero JA. MDR-/XDR-TB management: what it was, current standards and what is ahead. *Expert Rev Respir Med* 2009; 3: 133-1345.
- Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun J, et al. Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1276-1284
- Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 621-629.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Guidelines for the prevention and management Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax* 2010; 65: 559-570.
- Chang KC, Leung CC, Grosset J, YewWW. Treatment of tuberculosis and optimal dosing schedules. *Thorax* 2011; 66: 997-1007.
- Sharma SK, Singla S, Sarda P, et al. Safety of 3 Different Reintroduction Regimens of Antituberculosis Drugs after Development of Antituberculosis Treatment-Induced Hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 833-839.
- Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomised placebo controlled trial for prednisone for paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2381-2390.
- World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva, World Health Organization, 2010. WHO/HTM/TB/2010.3
- Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 251-261.
- Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 80-86.
- Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naïve adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD008272.
- Dheda K, Shean K, Zumla A, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 1798-1807.
- Ministero della Salute 2010. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi.
- Nunn AJ, Phillips PP, Mitchison DA. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14: 241-242.
- Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 103-108.
- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy (SAPIT). *N Engl J Med* 2010; 362: 697-706.
- Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1374-1383.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update. Geneva: WHO 2011. WHO/HTM/TB/2011.6.
- Hospice Palliative Care Association of South Africa. Guidelines for Providing Palliative Care to Patients with Tuberculosis. May 2011.



- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 1650-1653.
- Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 433-439.
- Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J*. 2011; 38: 516-528.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with Tuberculosis (CAMELIA Study). *N Engl J Med* 2011; 365: 1471-1481.
- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis (ACTG 5221). *N Engl J Med* 2011; 365: 1482-1491.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. of NICE clinical guideline 117. March 2011.
- Satti H, McLaughlin MM, Hedt-Gauthier B, et al. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho. *PLoS ONE* 2012; 7: e46943. Epub 2012 Oct 24.
- Singh JA, Furst DE, Harat A, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 625-639.
- Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2012; 308: 387-402.
- Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012; 40: 1430-1442.
- Curry International Tuberculosis Center. Tuberculosis drug information guide, 2nd edition. San Francisco: Curry International Tuberculosis Center; 2012. Available from: <http://www.currytbcenter.ucsf.edu/tbdruginfo/docs/tbdruginfo2ndEd.pdf>. (Visistato il 30/11/13)
- Tarcela M, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Eng J Med* 2012; 366: 2151-2160.
- Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1532-1549.
- Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1508-1518.
- Matteelli A, Carvalho AC, Marcantoni C, et al. Completion rate and viro-immunological response to combined TB/HIV treatment: results from the RIFART study. Abs presented at Italian Conference on AIDS and Retroviruses (ICAR), Napoli, 10-12 Giugno 2012.
- British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Medicine* 2012; 13 (Suppl. 2): 1-85.
- Singanayagam I A, Sridhar S, Dhariwal J, et al. A Comparison between Two Strategies for Monitoring Hepatic Function during Antituberculous Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 653-659.
- Breton G, Bourgarit A, Pavy S, et al. Treatment for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in 34 HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16: 1365-1370.
- Ziganshina LE, Titarenko AF, Davies GR. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD004795.
- Daley CL, Caminero JA. Management of multidrug resistant tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 44-59.
- World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis. Geneva: WHO. 15 Apr 2013. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf)
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO 2013. WHO/HTM/TB/2013.11
- World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: WHO 2013. WHO/HTM/TB/2013.6
- De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J* 2013; 41: 1386-1392.
- Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, O'Donnell MR. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17:1001-1007.



- Chang KC, Yew WW, Tam CM, Leung CC. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4097-4104.
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. August 7, 2013 (vedi [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). visitato il 30/10/13).
- Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD007545. doi: 10.1002/14651858.CD007545.pub2.
- Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J* 2013; 42: 156-168.
- Ministero della Salute. Controllo della tubercolosi: Obiettivi di salute, standard e indicatori 2013-2016. 20 dicembre 2012. vedi [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=1903](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=1903)
- World Health Organization. Management of tuberculosis and HIV coinfection. Clinical Protocol for the WHO European Region, 2013 revision. Vedi [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/78124/E90840\\_Chapter\\_4.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/78124/E90840_Chapter_4.pdf).
- Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 4: 303-312.
- Caminero JA, ed. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva, World Health Organization, 2013. WHO/HTM/TB/2013.11
- Cortes CP, Wehbe FH, McGowan CC, et al. Duration of Anti-Tuberculosis Therapy and Timing of Antiretroviral Therapy Initiation: Association with Mortality in HIV-Related Tuberculosis. *PLoS ONE* 2013; 8: e74057.
- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 7.0 October 2013. (vedi [http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf) Visitato il 16/02/14).
- Veron A. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 67-86.
- The American Board of Internal Medicine (ABIM) Foundation. *Choosing Wisely*. 2013 (vedi <http://www.choosingwisely.org/>. Visitato il 30/11/13)
- HIV/AIDS Italian Expert Panel. Ministero della Salute. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Novembre 2013. (vedi [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2074\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf) Visitato il 30/11/13).
- Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 6-16.
- Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *MMWR* 2013; 62: 1-16.
- Food and Drug Administration (U.S.). Fluoroquinolone antibacterial drugs: drug safety communication - risk for possibly permanent nerve damage. 2013 August 15. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm365302.htm> (visitato il 30/09/13).
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
- Treatment Action Group. An activist's guide to tuberculosis drugs. 2014. Disponibile su [www.treatmentactiongroup.org](http://www.treatmentactiongroup.org)
- TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, TheHague, 2014.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. May 1, 2014. (vedi <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf> Visitato il 2/5/14).
- Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2014 Apr 17. [Epub ahead of print].
- Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 459-467
- Jo KW, Lee SD, Kim W S, Kim DS, Shim TS. Treatment outcomes and moxifloxacin susceptibility in ofloxacin-resistant multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 39-43.



- Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2014. Published Online March 24, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70031-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70031-1).
- Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; Published online May 6, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70733-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70733-9).



## ALLEGATO 1

### Paesi ad elevata endemia tubercolare

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

I paesi ad elevata endemia tubercolare, definiti come quelli con un'incidenza annuale stimata di tubercolosi maggiore di 50 casi/100.000 abitanti, in base ai dati OMS 2012 sono:

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

In Italia nel 2012 l'incidenza annuale stimata (OMS) di tubercolosi è stata 6,7 (5,8-7,5) casi per 100.000 abitanti; il tasso di notifica nel 2012 è stato di 5,2 casi per 100.000 abitanti.

### Paesi ad elevata endemia di ceppi MDR

I paesi ad elevata endemia di ceppi MDR sono definiti dall'OMS (su dati 2008) quelli con un numero di casi/anno superiore a 4000 e/o ad una quota di nuovi casi di TB MDR superiore al 10% del totale dei nuovi casi di TB.

- **Africa**  
Etiopia, Repubblica Democratica del Congo, Nigeria, Rep. Sudafricana.
- **Asia**  
Armenia, Azerbaijan, Bangladesh, Cina, Georgia, India, Indonesia, Kazakistan, Kirghizistan, Myanmar, Pakistan, Tagikistan, Uzbekistan, Vietnam.
- **Europa**  
Bielorussia, Bulgaria, Estonia, Lettonia, Lituania, Moldavia, Repubblica Russa, Ucraina.
- **Oceania**  
Filippine

In Italia la quota di ceppi MDR nel 2012 è stata complessivamente del 3%, 2,6% nei nuovi casi e 8,8% nei casi di TB già trattati (dati su 2439 ceppi, non completamente rappresentativi del territorio nazionale); i casi di TB XDR, considerando solo i ceppi MDR per i quali era disponibile il test di sensibilità ai farmaci di seconda linea (50 ceppi), sono stati 5 (10% dei ceppi MDR).



## ALLEGATO 2

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

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

#### Espettorato spontaneo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Sangue

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

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

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

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

#### Urine

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

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





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

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

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

### **Feci**

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

Il campione ( $\geq 1$  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**

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

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

### **Liquidi estratti da cavità corporee.**

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

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

### **Campioni di materiale ascessuale, campioni biotipici, agoaspirati.**

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

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

Si rammenta che non sono utilizzabili per la ricerca dei micobatteri campioni ottenuti con tampone o frammenti di tessuti fissati (in alcool, formalina, ecc.). Per evitare l'essiccamento di tessuti biotipici o autotipici può essere aggiunta una modesta quantità (1-2 ml) di acqua o soluzione fisiologica sterile.

### **Campioni biotipici/autotipici in formalina o inclusi in paraffina**

Ove non sia possibile ripetere il campionamento potranno essere accettati per i soli test molecolari campioni in formalina; un risultato negativo in questo caso non esclude la tubercolosi. Con le stesse limitazioni possono essere accettati anche campioni inclusi in paraffina, le modalità di preparazione dei campioni andranno però concordate di volta in volta con il laboratorio.

### **Liquido di lavaggio gastrico**

Può essere necessario per quei pazienti, in particolare bambini, che non riescono ad espettorare neanche dopo induzione aerosolica. Va raccolto un campione del primo mattino di circa 50 ml preferibilmente a letto del paziente (digiuno da 8-10 ore; con il sondino nasogastrico si iniettano 50 ml di acqua sterile). Il liquido di lavaggio gastrico va raccolto in provetta sterile da 50 ml con tappo a vite azzurro. Sul contenitore va indicato la data e l'ora della raccolta. Il campione va subito neutralizzato aggiungendo 100 mg di carbonato di sodio ed inviato in laboratorio immediatamente.

### **Modalità di conservazione e di trasporto dei campioni**

I contenitori con i vari materiali biologici devono essere trasportati in posizione verticale, inseriti negli appositi spazi nel container di trasporto chiuso, a disposizione di ogni reparto.

La richiesta va effettuata utilizzando il software del laboratorio. Ogni notizia clinica rilevante, quali p.e. precedente isolamento e/o trattamento antitubercolare ed eventuale farmacoresistenza del ceppo, va comunicata telefonicamente al



laboratorio o mediante comunicazione scritta. I campioni che non possano pervenire entro 2 ore al laboratorio, dovranno essere conservati a +4 °C con l'eccezione di quelli inoculati nei flaconi da emocoltura, da conservare a temperatura ambiente. I campioni dovrebbero essere processati entro poche ore dal momento del loro arrivo in laboratorio; la conservazione è tuttavia possibile a +4°C per un massimo di 2 giorni, periodo per il quale è preservata la vitalità dei micobatteri. Le emocolture vanno incubate nel più breve tempo possibile dopo il loro arrivo in laboratorio e, ove necessario, conservate a temperatura ambiente. Il congelamento dei campioni è da evitare poiché può diminuire la carica dei micobatteri vitali.

In ogni caso il trasporto al laboratorio deve essere il più rapido possibile ed essere effettuato nel rispetto della normativa vigente per i campioni diagnostici o le colture batteriche (nel caso siano inviati al laboratorio gli isolati per la loro tipizzazione).

#### **Campioni non idonei**

Campioni non idonei o pervenuti in quantità insufficiente non dovrebbero essere accettati, segnalando al clinico i motivi del rifiuto. Tali campioni dovrebbero essere tuttavia conservati per almeno 2 giorni per fornire al clinico l'opportunità di richiederne in via eccezionale il trattamento nel caso di impossibilità di raccogliere un campione adeguato.



### ALLEGATO 3

#### Forza e qualità delle prove per una data raccomandazione

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



## ALLEGATO 4

### Indicatori di processo (P) ed esito (E) del protocollo

n° Indicatore (riferimento nel testo)	Raccomandazione	Indicatore di processo (P) o esito (E)	Obiettivo
1 (Par. 2.1)	Isolamento respiratorio dei casi di TB polmonare attiva o sospetta	n.ro casi posti in isolamento respiratorio / n.ro casi di TB polmonare attiva o sospetta ricoverati in degenza ordinaria (P)	100%
2 (Par. 2.2)	Sospensione dell'isolamento respiratorio nei casi di TB polmonare attiva o sospetta	numero (n.ro) casi che sospendono l'isolamento respiratorio / n.ro casi di TB polmonare attiva o sospetta con criteri per la sospensione dell'isolamento (P)	> 95%
3 (Par. 3.1)	Esecuzione e lettura test tubercolinico nei soggetti con nuova diagnosi di HIV	n.ro soggetti con nuova diagnosi di HIV con esecuzione e lettura test tubercolinico / n.ro soggetti con nuova diagnosi di HIV (P)	> 80%
4 (Par. 3.2)	Trattamento dell'ITL con isoniazide	n.ro soggetti che completano il trattamento dell'ITL con H entro 9 mesi / n.ro soggetti che iniziano il trattamento con H (P)	> 80%
5 (Par. 4.1)	Esame colturale nei casi notificati di TB polmonare	n.ro casi notificati di TB polmonare nei quali è stato richiesto l'esame colturale all'inizio del trattamento antitubercolare / n.ro casi notificati di TB polmonare (P)	> 95%
8 (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. 5.1)	Inizio HAART nei soggetti con TB HIV-associata e linfociti CD4+ < 50/mm <sup>3</sup>	n.ro casi che iniziano l'HAART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare / n.ro casi di TB HIV-associata e conta linfociti CD4+ < 50/mm <sup>3</sup> (P)	> 60%
7 (Par. 5.2)	Trattamento iniziale dei nuovi casi di TB attiva o sospetta con 4 farmaci	n.ro nuovi casi di TB attiva o sospetta che iniziano il trattamento con almeno 4 farmaci / n.ro nuovi casi (P)	> 90%
9 (Par. 5.4)	Trattamento iniziale dei casi di TB già trattati con 5 farmaci	n.ro casi di TB già trattati che iniziano il trattamento con almeno 5 farmaci / n.ro casi di TB già trattati che iniziano il trattamento (P)	> 90%
10 (Par. 7)	Notifica caso di TB attiva o sospetta	n.ro casi di TB attiva o sospetta notificati entro 2 giorni dalla formulazione della diagnosi / n.ro totale casi di TB attiva o sospetta (P)	100%
11 (Par. 8.1.4)	Offerta test per la ricerca di anticorpi anti-HIV nei casi notificati di TB non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb	n.ro casi notificati di TB ai quali viene offerto il test per la ricerca di anticorpi anti-HIV entro 2 settimane dalla diagnosi / n.ro casi notificati di TB non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb (P)	> 90%
12 (Par. 8.1.4)	Esecuzione esame colturale espettorato al termine del 2° mese di trattamento nei nuovi casi di TB polmonare accertata	n.ro nuovi casi con TB polmonare accertata nei quali è eseguito l'esame colturale al termine del 2° mese di trattamento / n.ro nuovi casi con TB polmonare accertata (P)	> 90%
13 (Par. 8.1.4)	Esecuzione esame colturale espettorato al termine del 3° mese di trattamento nei casi già trattati di TB polmonare accertata	n.ro casi già trattati con TB polmonare accertata nei quali è eseguito l'esame colturale al termine del 3° mese di trattamento / n.ro casi già trattati con TB polmonare accertata (P)	> 90%
14 (Par. 8.1.5)	Rivalutazione della TB ancora escreato-positiva dopo 2 mesi di trattamento appropriato e inizio della DOT	n.ro casi nei quali è praticata la DOT / n.ro casi con TB non in DOT ancora escreato-positiva dopo 2 mesi di trattamento (P)	> 90%



## ALLEGATO 4

### Indicatori di processo (P) ed esito (E) del protocollo

n° Indicatore (riferimento nel testo)	Raccomandazione	Indicatore di processo (P) o esito (E)	Obiettivo
15 (Par. 8.3)	Esito del trattamento: soggetti persi al follow-up	n.ro casi di TB persi al follow-up / n.ro casi TB che iniziano il trattamento (E)	< 8%
16 (Par. 8.1.5)	Prolungamento della durata complessiva del trattamento fino a nove mesi nei nuovi casi con esame colturale positivo al termine del 2° mese di terapia	n.ro nuovi casi accertati nei quali è prolungata la durata complessiva del trattamento fino a nove mesi / n.ro nuovi casi con TB farmacoresistente con esecrato o coltura positivi dopo 2 mesi di trattamento (P)	> 90%
17 (Par. 8.1.6)	Modifica della terapia con aggiunta di almeno due nuovi farmaci nei casi di sospetto fallimento terapeutico	n.ro casi di sospetto fallimento terapeutico nei quali viene intensificata la terapia con l'aggiunta di almeno due nuovi farmaci antitubercolari / n.ro casi di fallimento terapeutico (P)	> 90%
18 (Par. 8.3)	Successo terapeutico nei nuovi casi di TB non MDR	n.ro nuovi casi di TB non MDR dichiarati guariti o con trattamento completato / n.ro nuovi casi TB non MDR che iniziano il trattamento (E)	> 85%
19 (Par. 8.3)	Successo terapeutico nei nuovi casi di TB MDR	n.ro nuovi casi TB MDR dichiarati guariti o con trattamento completato / n.ro nuovi casi TB MDR che iniziano il trattamento (E)	> 70%
20 (Par. 8.4)	Sorveglianza post-trattamento dei casi di TB resistente non MDR o HIV+ per la diagnosi precoce delle recidive	n.ro casi di TB resistente non MDR o HIV+ che completano la sorveglianza nei 2 anni successivi al termine del trattamento / n.ro casi TB di TB resistente non MDR o HIV+ con esito successo terapeutico (P)	> 90%
21 (Par. 8.4)	Sorveglianza post-trattamento dei casi di TB MDR per la diagnosi precoce delle recidive	n.ro casi di TB MDR che completano la sorveglianza nei 2 anni successivi al termine del trattamento / n.ro casi TB MDR con esito successo terapeutico (P)	> 90%
22 (Par. 5.4)	Esecuzione test di resistenza genotipica per rifampicina	n.ro casi già trattati di TB nei quali è richiesto il test di resistenza genotipica per rifampicina / n.ro casi già trattati di TB che iniziano il trattamento (P)	> 90%



**ALLEGATO 5**

**Modulo per la richiesta del consenso informato (farmaci prescritti fuori scheda tecnica)**



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive  
"L. Spallanzani" - I.R.C.C.S.  
Via Portuense, 292 - 00149 Roma  
Dipartimento Clinico e di Ricerca Clinica

Divisione \_\_\_\_\_

**CONSENSO INFORMATO al trattamento con farmaci antitubercolari  
con indicazione terapeutica diversa dalla tubercolosi**

**Il/La sottoscritto/a** .....

nato/a a ..... il .....

ricoverato/a presso ..... dell'I.N.M.I. "L. Spallanzani"

essendo stato esaurientemente informato dal Dott. ....

di essere affetto/a da tubercolosi resistente ai seguenti farmaci .....

di essere affetto/a da tubercolosi e di non poter utilizzare i seguenti farmaci .....

impiegati per la cura di questa malattia a causa di ..... e della

necessità di assumere per un periodo di almeno ..... mesi un numero adeguato di farmaci antitubercolari

attivi al fine di completare la terapia

**acconsente al trattamento**

con i seguenti farmaci il cui impiego allo stato attuale è autorizzato dal Ministero della Salute per malattie diverse dalla tubercolosi ma per i quali esistono evidenze scientifiche e cliniche che ne comprovano l'efficacia e la sicurezza nel trattamento della tubercolosi, in particolare:

Amikacina posologia/die .....  Kanamicina posologia/die .....

Moxifloxacina posologia/die .....  Levofloxacina posologia/die .....

Linezolid posologia/die .....  Clofazima posologia/die .....

..... posologia/die .....  ..... posologia/die .....

La prescrizione del suddetto farmaco è eseguita secondo le procedure indicate dalla determinazione della Direzione Regionale Programmazione Sanitaria N. 1223 del 21 marzo 2008 (nota 5).

Firma del paziente.....data.....

Firma del medico.....data.....





**ALLEGATO 6**

**Modulo per la richiesta del consenso informato (farmaci 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 Clinica**

**Divisione \_\_\_\_\_**

**CONSENSO INFORMATO al trattamento con farmaci antitubercolari  
non registrati in Italia**

**Il/La sottoscritto/a** .....

nato/a a ..... il .....

ricoverato/a presso ..... dell'I.N.M.I. "L. Spallanzani"

essendo stato esaurientemente informato dal Dott. ....

di essere affetto/a da tubercolosi resistente ai seguenti farmaci .....

di essere affetto/a da tubercolosi e di non poter utilizzare i seguenti farmaci .....

impiegati per la cura di questa malattia a causa di ..... e della

necessità di assumere per un periodo di almeno ..... mesi un numero adeguato di farmaci antitubercolari

attivi al fine di completare la terapia

**acconsente al trattamento**

con i seguenti farmaci il cui impiego è autorizzato per la cura della tubercolosi ma sono commercializzati in altri paesi al di fuori dell'Italia, in particolare:

Paser® (Acido para-aminosalicilico)     Trecator® (Etionamide)     Ektebin® (Protionamide)

Cycloserine®/Seromycin® (Cicloserina)     Streptomycin® (Streptomicina)

.....

La prescrizione del suddetto farmaco è eseguita secondo le procedure indicate dalla determinazione della Direzione Regionale Programmazione Sanitaria N. 1223 del 21 marzo 2008 (nota 3).

Firma del paziente.....data.....

Firma del medico.....data.....



## AUTORI

### **Il Comitato di redazione della sesta revisione del protocollo di maggio 2014 è composto da:**

F. Palmieri (Responsabile), N. Bevilacqua, D. Biagioli, E. Busi Rizzi, A. Di Caro, D. Goletti, G. Gualano, S. Murachelli, V. Puro, S. Rosati, R. Tonnarini, R. Urso.

### **I componenti del gruppo di lavoro Tubercolosi - INMI "L.Spallanzani" 2014 sono:**

F. Palmieri (Responsabile), A. Antinori, M. Antonini, N. Bevilacqua, D. Biagioli, E. Bordi, E. Busi Rizzi, A. Cataldo, G. Cuzzi, A. Corpolongo, A. Di Caro, F. Del Nonno, G. D'Offizi, A. Fileni, D. Goletti, M. Giulianelli, G. Gualano, G. Iannicelli, L. Martini, G. Ippolito, R. Maddaluno, S. Murachelli, N. Petrosillo, L. Pucillo, V. Puro, A. Rianda, S. Rosati, R. Tonnarini, S. Topino, R. Urso.

### **I componenti del gruppo "peer review" sono:**

F.N. Lauria, E. Girardi