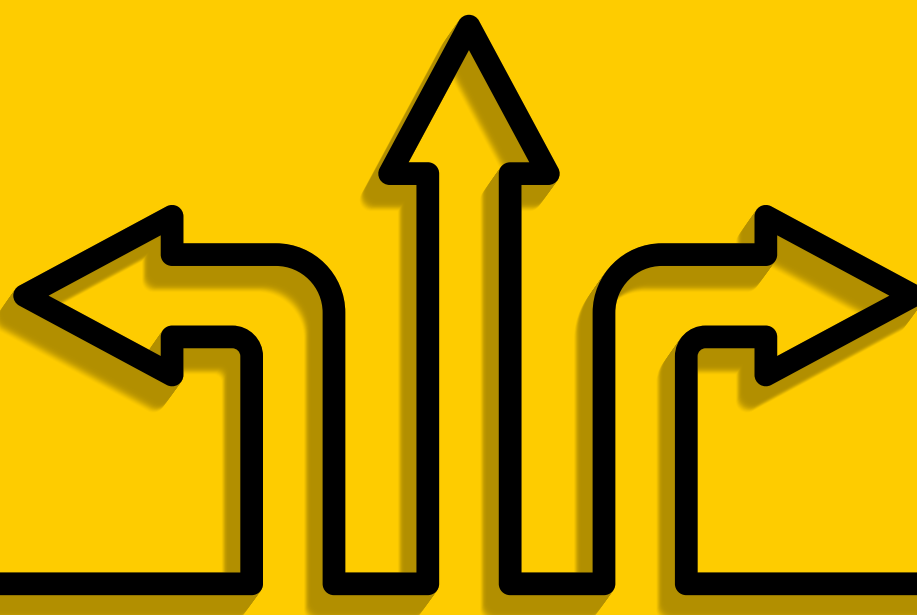


LINEE GUIDA  
PER IL CONTROLLO  
DELLA TUBERCOLOSI  
NELLA REGIONE  
FRIULI VENEZIA GIULIA





# LINEE GUIDA PER IL CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI NELLA REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

Aggiornamento del 2018

Si ringraziano:

G. Basaglia, M. Bassetti, V. Brussi, M. Buseti, A. Camporese, C. Cicchirillo, M. Confalonieri, V. A. De Giusti, P. De Michieli, G. Degani, A. Della Vedova, O. Feltrin, F. Fontana, T. Gallo, F. Gubian, A. Iob, R. Luzzati, P. Martelli, K. Mauro, M. Mauro, M. Merelli, G. Nardini, C. Negro, M. Peresson, G. Petrin, C. Pinna, E. Righi, F. Ronchese, I. Rosa, G. Rocco, F. Rui, S. Russian, A. Sartor, C. Scarparo, R. Tominz, M. Treleani, R. Valentinotti, D. Villalta.

# LINEE GUIDA PER IL CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI NELLA REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

---

Prefazione .....	7
1. INTRODUZIONE .....	8
I principi del controllo della malattia tubercolare secondo WHO .....	
2. NOTE DI EPIDEMIOLOGIA.....	10
3. DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONI DELLA TUBERCOLOSI (WHO) .....	13
4. DIAGNOSI DELLA TUBERCOLOSI.....	16
Diagnostica tubercolare di pertinenza pneumologica .....	
Diagnostica per immagini .....	
Diagnostica microbiologica. La conferma diagnostica rapida e tradizionale .....	
La diagnosi dell'infezione tubercolare latente .....	
5. TERAPIA ANTITUBERCOLARE .....	39
Posologia dei farmaci antitubercolari nell'adulto.....	
Effetti collaterali della terapia antitubercolare.....	
La terapia antitubercolare in situazioni specifiche .....	
Monitoraggio del trattamento antitubercolare.....	
6. GESTIONE DEL CASO INCLUSI I PERCORSI EXTRA-OSPEDALIERI .....	50
Gestione del paziente con TB respiratoria bacillifera (su escreato) .....	
Ricovero ospedaliero del paziente con TB respiratoria bacillifera .....	
Assistenza ambulatoriale.....	
7. SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA E PREVENZIONE .....	55
I flussi informativi .....	
Certificazioni medico legali.....	
Gestione dei contatti.....	
Infezione tubercolare latente.....	
Diagnosi e trattamento dell'Infezione tubercolare latente in soggetti a rischio .....	
VACCINAZIONE ANTITUBERCOLARE .....	70

8. SORVEGLIANZA SANITARIA OPERATORI SANITARI .....	71
Valutazione del rischio .....	
Metodologia proposta per la classificazione del rischio tubercolare.....	
Ruolo del medico competente .....	
LA SORVEGLIANZA SANITARIA MIRATA AL RISCHIO TUBERCOLARE .....	75
BIBLIOGRAFIA .....	77
NORMATIVA DI RIFERIMENTO.....	83
ELENCO ALLEGATI .....	85

## Prefazione

L'esigenza di un aggiornamento delle Linee Guida per la prevenzione della tubercolosi in Friuli Venezia Giulia è emersa durante la stesura del Piano Regionale della Prevenzione 2015-2018, nel corso della quale si è evidenziato come le linee guida vigenti<sup>64</sup>, elaborate nel 2006, fossero orientate agli interventi di prevenzione e controllo messi in atto specificatamente dai Dipartimenti di Prevenzione, ma nulla era stato formalizzato su nuove acquisizioni, orientamenti e metodiche in campo preventivo, diagnostico e terapeutico; rimanevano anche alcune zone d'ombra sulla gestione del caso e sull'avvio di una gestione integrata ospedale - territorio uniforme su tutto il territorio regionale.

Sebbene l'applicazione dei principi WHO per quanto riguarda il controllo della malattia sia già in buona parte operativa in Regione FVG, è ancora necessario stabilire e consolidare una rete sanitaria e professionale per l'eradicazione della TB, fare opera di formazione professionale oltre che di informazione-educazione sanitaria; è necessario inoltre procedere all'individuazione dei Centri per la diagnosi e terapia, dei laboratori di diagnostica micobatterologica di riferimento, dei dipartimenti di Prevenzione dedicati per il controllo dei contatti e dei gruppi a rischio, il *case finding* attivo, il monitoraggio epidemiologico.

# 1. INTRODUZIONE

## I principi del controllo della malattia tubercolare secondo WHO

La tubercolosi ha anticipato la globalizzazione in quanto la sua incontrollata diffusione o l'insorgenza di resistenze agli antibiotici in una parte del globo non può non avere conseguenze anche in zone geograficamente lontane. Questo ha spinto l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, World Health Organization) a promuovere azioni globali per contrastare questa malattia infettiva, che seppur oggi curabile, presenta ancora preoccupante diffusione e mortalità nel mondo. Le ultime due campagne del WHO per il controllo della tubercolosi nel mondo hanno due significativi nomi: "Stop TB" e "End TB" e sono in stretta continuità tra di loro<sup>1, 2</sup>.

### Stop TB

Negli anni '90 il WHO aveva lanciato la campagna globale "Stop TB" per far fronte a una condizione epidemiologica preoccupante della infezione tubercolare nel mondo che all'indomani della caduta nel blocco sovietico e per la diffusione dell'HIV in Africa vedeva un incremento dell'incidenza mondiale di tubercolosi dopo decenni di progressivo declino di mortalità e diffusione della malattia. Inoltre stavano diffondendosi in modo altrettanto preoccupante ceppi resistenti ai comuni farmaci antitubercolari.

La campagna "Stop TB" partiva dalla consapevolezza della necessità di supportare politicamente e finanziariamente piani nazionali per il controllo della malattia basati su trattamento completo e standardizzato dei casi malati, la prevenzione della diffusione dell'infezione nei contatti e nei gruppi a rischio, la disponibilità e distribuzione dei farmaci antitubercolari e soprattutto il controllo dei risultati della terapia. Dato che il trattamento minimo efficace per la malattia tubercolare si basa sull'uso di più farmaci per almeno 6 mesi e che una ridotta aderenza al trattamento favorisce non solo la mancata eradicazione dell'infezione, ma anche l'insorgenza di ceppi tubercolari resistenti ai farmaci, si indicava la strategia della diretta osservazione dell'assunzione della terapia (DOTS) per garantire la massima efficacia della stessa. Era anche chiaramente affermato che una diagnostica microbiologica accreditata deve essere alla base di ogni diagnosi, concetto di contagiosità e del controllo del risultato della cura. La diagnostica microbiologica si fonda, particolarmente nei Paesi a bassa incidenza come l'Italia, sull'esame colturale per determinare la presenza delle resistenze e per verificare la effettiva avvenuta guarigione. E' necessario avere una rete di laboratori di diagnostica micobatteriologicala che sono validati con gli standard del WHO. I positivi ed incoraggianti risultati della campagna "Stop TB" a livello mondiale hanno spinto l'Organizzazione Mondiale della Sanità a ipotizzare una possibile eradicazione della infezione tubercolare entro l'anno 2050.

### End TB

La strategia "End TB" del WHO è stata lanciata nel 2015 e prevede che sui pilastri di "Stop TB" vengano attuati i seguenti interventi addizionali per perseguire l'eliminazione totale della tubercolosi:

- 1) assicurare ovunque la rapida diagnosi della tubercolosi e il trattamento dei pazienti fino a eradicazione del micobatterio prevenendo le morti da TB;



- 2) ridurre l'incidenza dell'infezione prestando attenzione ai gruppi a rischio e prevenendo la trasmissione dell'infezione negli ambienti istituzionali (ospedali, scuole, comunità, ecc);
- 3) ridurre la prevalenza della infezione tubercolare attraverso la gestione delle microepidemie e l'utilizzo della chemioprolassi per gruppi specifici ed individui a rischio (contatti stretti, ecc.).

Il raggiungimento dell'obiettivo dell'eradicazione della tubercolosi necessita inoltre della presenza di pre-requisiti programmatici di ordine generale e specifico.

Tra i pre-requisiti generali per l'eliminazione vi sono: l'impegno pubblico e privato, l'adozione di politiche nazionali e regionali per il controllo e l'eliminazione della TB che si basano a loro volta su reti sanitarie e professionali, una struttura legislativa che supporti l'azione pubblica, la disponibilità di risorse per lo sviluppo delle azioni sanitarie ed educazionali, l'impulso alla ricerca nel settore e la collaborazione internazionale e nel caso del nostro Paese anche Europea.

Nello specifico della pratica sanitaria i pre-requisiti necessari per l'eliminazione della tubercolosi sono i seguenti:

- 1) diagnosi dei casi di malattia/infezione tramite procedure di *case-finding* tra i soggetti sintomatici che si presentano ai servizi sanitari e di *case-finding* attivo in particolari gruppi a rischio (contatti di soggetti contagiosi, pazienti immunodepressi o HIV+, immigrati da Paesi ad elevata incidenza, bambini al di sotto dei 5 anni che hanno avuto contatti anche occasionali con casi altamente contagiosi);
- 2) approccio standard alla terapia della malattia e della infezione latente;
- 3) accessibilità alla diagnostica tubercolare (Pneumologie, Pediatrie e Laboratori di riferimento di diagnostica micobatterologica), e ai servizi di terapia (Malattie infettive, Pneumologie, Pediatrie);
- 4) accessibilità strutture per cura e ricovero in isolamento di casi MDR, XDR e coinfezione TB-HIV (reparti malattie infettive);
- 5) sorveglianza e monitoraggio dei risultati del trattamento di malattia tubercolare e infezione da parte di servizi di prevenzione che provvedono anche alla vaccinazione quando prescritta.

Per accelerare i tempi del controllo globale della TB, il WHO ha indicato un cambio di mentalità soprattutto nei Paesi ad elevata incidenza che porti al raggiungimento del 90% della popolazione, al trattamento di almeno il 90% dei pazienti affetti e alla cura del 90% di loro (strategia 90-90-90)<sup>3</sup>. Per ottenere questo è necessario implementare un approccio basato sui diritti umani che abbia i seguenti principi: a) proibire la discriminazione contro le persone malate di tubercolosi; b) stabilire anche legalmente il diritto alla diagnosi e alla cura gratuite e eliminare ogni barriera economica, di genere, età, stato sociale e legale al trattamento e assistenza dei pazienti con TB; c) proteggere la privacy dei pazienti tubercolari; d) assicurare risultato esame diretto per micobatteri su escreato nella stessa giornata di raccolta del campione (2 campioni raccolti nella stessa giornata hanno stesso valore di 3 campioni raccolti in 3 giorni consecutivi, purchè significativi e raccolti ad almeno 8 ore di distanza l'uno dall'altro)<sup>4</sup>.

## 2. NOTE DI EPIDEMIOLOGIA

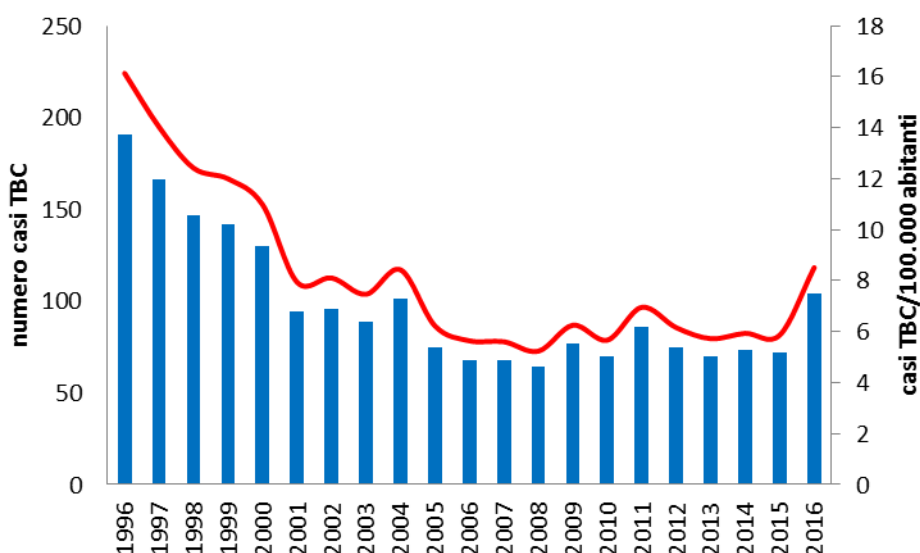
L'attuale situazione epidemiologica della tubercolosi in Italia è caratterizzata da una bassa incidenza nella popolazione generale, e dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi a rischio e in alcune classi di età. Nel decennio dal 2004 al 2014, in media, sono stati notificati annualmente, circa 4300 casi di tubercolosi e il 52% del totale dei casi notificati si sono verificati in soggetti stranieri. Nel periodo esaminato si è verificato un costante aumento della proporzione di casi notificati tra "cittadini non italiani" (dal 44% del 2005 al 66% del 2014), soprattutto nelle classi di età giovani e adulte. In media, il 40% dei casi notificati in soggetti di nazionalità straniera si ammalano di TB durante i primi due anni dalla data di arrivo nel nostro Paese. (Fonte: Ministero della salute, DG Prevenzione Sanitaria, Ufficio V Malattie infettive e profilassi internazionale).

Tendenze analoghe a quelle nazionali si sono osservate anche in Friuli Venezia Giulia.

Negli ultimi vent'anni (1996- 2016), il numero annuale di casi di TB registrati dal sistema di notifica regionale è passato da 191 a 104; il tasso grezzo annuale è passato da 16,13 casi per 100.000 abitanti a 8,52 (Figura 1). Dal 1996, la frequenza di TB nella popolazione regionale si è ridotta progressivamente fino a raggiungere nel 2001 un tasso di incidenza di tubercolosi al di sotto di 10 casi per 100.000 abitanti.

Negli ultimi dieci anni il trend è stato sostanzialmente stabile, oscillando sempre intorno ai 5-6 casi per 100.000 abitanti, mentre nel 2016 si è avuto un aumento dei casi che sono passati a 8-9 per 100.000 abitanti.

Figura 1- Incidenza TB in FVG dal 1996 al 2016



L'incidenza per sesso dal 1996 al 2016 è costantemente più elevata nei maschi, rispetto alle femmine (mediamente 9,4 casi/100.000 vs 7,2/100.000).

Nel periodo considerato, il trend di incidenza della malattia è diverso per sede anatomica: la tubercolosi polmonare è in netta diminuzione fino agli anni 2003, dopodiché è relativamente

stabile, con tassi annuali intorno a 3,7 per 100.000; viceversa, l'incidenza di TB extrapolmonare passa da 4 casi per 100.000 all'anno a 2 casi per 100.000. Nell'ultimo decennio il tasso sembra essersi stabilizzato.

In termini percentuali, in tutto il periodo considerato, nella maggior parte delle segnalazioni vi è un interessamento polmonare (circa il 65%, in media), ma le forme polmonari, che rappresentavano nel 1996 il 71% dei casi, ad oggi rappresentano il 57%. Di contro, la TB extrapolmonare, che nel 1996 rappresentava il 29%, ad oggi rappresenta il 43% dei casi totali.

I casi di tubercolosi in persone nate all'estero rappresentano il 36% del totale delle TB segnalate nel periodo 2000-2016.

Le cause dei cambiamenti epidemiologici nel corso di questi ultimi decenni vanno ricercate in diversi fattori:

- Allungamento della vita media che espone un numero maggiore di soggetti, con il fisiologico e progressivo calo dell'immunità, al rischio di attivazione delle forme latenti e a nuove infezioni;
- Immigrazione da paesi ad alta prevalenza;
- Aumento delle forme da riattivazione endogena per miglioramento della prognosi di numerose patologie croniche che si accompagnano a depressione immunitaria (Tumori, Collagenopatie, Trapianti, Diabete, Insufficienza Renale Cronica, Tossicodipendenza, ecc);
- Maggiore diffusione di terapie ad effetto immunosoppressivo
- Comparsa dell'AIDS, patologia alla quale è associato il massimo rischio di progressione da infezione latente a malattia tubercolare attiva;
- Viaggi e lunghe permanenze sempre più frequenti in paesi ad alta prevalenza.

In base ai dati epidemiologici disponibili, dai quali risulta che negli ultimi anni vi è stato un costante calo dei casi, l'endemia tubercolare può essere considerata ancora sotto controllo. Tuttavia la curva discendente che sembrava andare appiattendosi registra un'inversione di tendenza e i fattori di rischio sopra riportati sono verosimilmente destinati a rivestire importanza crescente.

## La micro-epidemia di casi pediatrici a Trieste del 2016

A settembre 2016 è giunta all'attenzione dei media nazionali il caso della micro-epidemia tra i bambini sottoposti alle regolari vaccinazioni dell'infanzia da parte di un'operatrice ammalata di tubercolosi polmonare altamente contagiosa e giunta tardivamente alla diagnosi quando ormai si erano formate caverne polmonari e l'espettorato espulso spontaneamente risultava ad elevata concentrazione di micobatteri. Del caso si era direttamente interessata anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). La vicenda ha rappresentato l'occasione per testare la buona risposta organizzativa della sanità pubblica (territoriale e ospedaliera, pediatrica e degli adulti), ma ha anche rappresentato una "fortuita" occasione di ricerca epidemiologica sperimentale sul campo. Sono stati infatti sottoposti a screening 2790 bambini che avevano avuto contatto "occasionale" (10-20 minuti) con il caso indice, altri 123 contatti adulti occasionali (< 8 ore), oltre agli usuali contatti stretti e/o continuativi sia familiari che professionali. Dall'analisi del rischio relativo di ammalarsi di tubercolosi svolta insieme ad OMS è emerso che il rischio di ammalarsi è significativamente aumentato nei bambini di età inferiore a 5 anni anche in seguito a contatto occasionale (< 8 ore) con persona ammalata ad elevata contagiosità<sup>5</sup>.

### 3. DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONI DELLA TUBERCOLOSI (WHO)

#### Classificazione internazionale standard della tubercolosi <sup>48, 65</sup>

<p><b>Classe 0: CASO NON ESPOSTO/NON EVIDENZA DI INFEZIONE LATENTE</b> anamnesi negativa per esposizione a <i>M. tuberculosis</i> (MTB) e test tubercolinico e/o immunologico in vitro negativo (se eseguiti).</p>
<p><b>Classe 1: CASO ESPOSTO/NON EVIDENZA DI INFEZIONE LATENTE</b> anamnesi positiva per esposizione a MTB e test tubercolinico e/o immunologico in vitro negativo.</p>
<p><b>Classe 2: INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE</b> positività al test tubercolinico e/o immunologico in vitro, in assenza di segni clinici, batteriologici e radiografici di TB attiva.</p>
<p><b>Classe 3: TUBERCOLOSI CLINICAMENTE ATTIVA</b> infezione tubercolare in atto accertata; specificare la sede della malattia se polmonare o extrapolmonare, stato batteriologico (negativo o positivo), Rx torace, test tubercolinico e/o immunologico positivo.</p>
<p><b>Classe 4: TUBERCOLOSI CLINICAMENTE NON ATTIVA</b> anamnesi positiva per pregressa TB oppure test tubercolinico e/o immunologico positivo ed esiti radiologici suggestivi di TB, in assenza di evidenza batteriologica, clinica e/o radiologica di TB attiva.</p>
<p><b>Classe 5: TUBERCOLOSI SOSPETTA* (CASO PRESUNTIVO)</b> TB sospetta clinicamente, in trattamento o meno, in corso di accertamento (febbre da oltre 7 giorni, quadro radiografico con infiltrati apicali o escavazioni o adenopatie o lesioni miliari oppure, in assenza di dato radiologico, tosse da almeno 15 giorni, emoftoe, febbre con sudorazioni notturne, fattori di rischio, patologie favorenti, precedente episodio di tubercolosi, storia di infezione latente negli ultimi 2 anni non trattata).</p>

\*NB: il sospetto di TB non può protrarsi oltre 2 mesi, tempo massimo per il completamento delle procedure diagnostiche, entro il quale il paziente deve essere riclassificato in una delle quattro classi precedenti.

#### Classificazione della tubercolosi in base alla localizzazione <sup>65</sup>

La TB può manifestarsi a livello di qualsiasi organo od apparato, a localizzazione singola o multipla. In base a considerazioni di ordine epidemiologico, vengono considerate tre categorie di localizzazione, ognuna delle quali non esclude le altre:

- Polmonare

- Extrapolmonare
- Disseminata: si considerano come disseminate le forme miliari e quelle caratterizzate da più di due localizzazioni .

### Classificazione in base ad un precedente trattamento antitubercolare <sup>48, 65</sup>

<p><b>CASO NUOVO:</b> TB attiva in paziente mai trattato in precedenza o comunque trattato per meno di 1 mese.</p>
<p><b>RECIDIVA:</b> TB attiva in paziente già trattato in precedenza con esito di “guarito” o “trattamento completato”</p>
<p><b>RITRATTAMENTO DOPO FALLIMENTO TERAPEUTICO:</b> paziente con espettorato che resta o ridiventa positivo dopo 5 mesi di un regime terapeutico adeguato e per il quale è posta di nuovo una diagnosi clinica di TB.</p>
<p><b>RITRATTAMENTO DOPO TRATTAMENTO INTERROTTO:</b> Paziente che interrompe il trattamento (durato almeno 1 mese) per almeno 2 mesi e per il quale è posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB.</p>
<p><b>ALTRO PRECEDENTE TRATTAMENTO:</b> paziente trattato in passato con farmaci antitubercolari per almeno 1 mese per il quale l’esito del trattamento non è disponibile e in cui è posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB.</p>

### Classificazione in base all’esito del trattamento antitubercolare <sup>48, 65</sup>

<p><b>A) GUARIGIONE:</b> caso con iniziale positività batteriologica (microscopica e/o colturale), che ha completato il trattamento con decorso/esito clinico favorevole e in cui si è documentata, nella fase di continuazione, la conversione batteriologica.</p>
<p><b>B) TRATTAMENTO COMPLETATO:</b> caso che ha completato il trattamento prescritto con decorso/esito clinico favorevole nel quale: - la diagnosi era clinica. oppure - la diagnosi era microscopica e/o colturale, ma non è stato possibile documentare una conversione batteriologica.</p>

**C) FALLIMENTO TERAPEUTICO:**

paziente con esami batteriologici ancora positivi dopo almeno 4 mesi di trattamento adeguato o che, dopo una conversione batteriologica, diventa nuovamente positivo alla coltura o all'esame microscopico.

Bisogna distinguere il fallimento del trattamento di base, a cui fa seguito l'approfondimento e l'eventuale rimozione delle cause e il passaggio a schemi o modalità terapeutiche differenti, dal fallimento di trattamenti ripetuti guidati dal test di sensibilità, anche con farmaci di seconda linea. In quest'ultimo caso, il fallimento porta alla definizione di malato "cronico" e le terapie farmacologiche vengono abbandonate

**D) TRATTAMENTO INTERROTTO:**

paziente trattato per almeno un mese, con espettorato positivo oppure con espettorato negativo ma con evidenza clinico/radiologica di TB attiva, che torna sotto controllo dopo un'interruzione:

- di almeno due settimane in fase intensiva
- di almeno 2 mesi in fase di continuazione

oppure non ha completato lo schema terapeutico adottato entro il tempo previsto, aumentato di tre mesi, oppure ha assunto farmaci per meno dell'80% della dose prescritta.

NB: La causa dell'interruzione va sempre specificata. Cause di trattamento interrotto sono:

- la comparsa di effetti collaterali
- la mancata adesione al trattamento

**E) TRASFERITO AD ALTRO CENTRO:**

paziente trasferito ad altro Centro prima del completamento del ciclo terapeutico.

NB: il trasferimento deve essere certificato tramite l'evidenza della trasmissione della documentazione essenziale da parte del Centro che invia e dell'avvenuta presa in carico da parte di quello che accetta il paziente

**F) PERSO AL FOLLOW-UP:**

mancanza di contatti con il Servizio Antitubercolare da parte del paziente per due o più mesi.

**G) DECEDUTO:**

caso di TB che muore prima di intraprendere o di terminare il ciclo terapeutico, oppure, soggetto in cui la diagnosi di TB è autoptica.

NB: la causa del decesso va sempre specificata ai fini del computo della mortalità dovuta a TB.

## 4. DIAGNOSI DELLA TUBERCOLOSI

La diagnosi di certezza della TB si basa sulla dimostrazione microbiologica del *Mycobacterium tuberculosis complex* sia in campioni respiratori che extrapolmonari, utilizzando il campione biologico ritenuto più idoneo a seconda della sede coinvolta dal processo infettivo. Si rimanda al capitolo sulla diagnostica microbiologica della TB per i relativi approfondimenti.<sup>44, 13</sup>

### Diagnostica tubercolare di pertinenza pneumologica

Si fa riferimento in particolare al documento di consenso sugli Standards dell'Unione Europea per la diagnosi, trattamento e prevenzione della tubercolosi in Europa pubblicato dal Centro Europeo per la prevenzione e controllo delle malattie (ECDC) e dall'European Respiratory Society nel 2012 e alle nuove linee-guida ATS/IDSA del 2016<sup>6, 7</sup>.

Ogni diagnosi di tubercolosi in FVG deve essere accertata microbiologicamente, privilegiando **l'esame colturale con test di sensibilità ai farmaci** antitubercolari (DST, *Drug Susceptibility Testing*) per il riconoscimento dei casi resistenti e il controllo dei risultati della cura.

Nei pazienti sospetti di avere tubercolosi polmonare devono essere raccolti almeno due (massimo tre) campioni di **escreato** per la ricerca dei micobatteri, da inviare ad un laboratorio di diagnostica micobatterologica. Nei pazienti in cui è sospettato un caso di MDR-TB è raccomandato anche l'uso di test rapidi per l'identificazione precoce di resistenze a rifampicina e/o isoniazide. Il test di suscettibilità (DST) deve essere effettuato in tutti i soggetti con diagnosi di tubercolosi. La positività dell'esame microscopico e la rilevazione di *M. tuberculosis complex* con test di biologia molecolare sono fondamentali per l'individuazione dei soggetti ad elevata contagiosità. È raccomandata l'effettuazione di una **fibrobroncoscopia** in tutti i casi sospetti per TB polmonare, ma escreato negativi all'esame diretto.

La diagnosi di pleurite tubercolare necessita di norma di accertamento pleuroscopico per la certezza diagnostica. La **pleuroscopia medica** viene di norma effettuata, anche in età pediatrica, presso i reparti di Pneumologia e senza necessità di anestesia generale.

La diagnosi di TB extra-polmonare necessita sempre di preferenza l'accertamento microbiologico (es. esame microbiologico delle urine per micobatteri) e, quando questo non è possibile, l'accertamento anatomo-patologico tramite biopsia dell'organo interessato. Anche il campione istologico dovrebbe essere sottoposto ad accertamento micobatterologico.



## Diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini ha un ruolo importante nel porre/confermare il sospetto diagnostico formulato dal clinico<sup>6,7</sup> definendo la morfologia e l'entità delle lesioni pleuriche e/o polmonari nella TB respiratoria. Si sottolineano gli aspetti più rilevanti relativi a:

- Radiografia del torace standard: nessun quadro radiologico permette di escludere a priori la TB compreso una radiografia del torace normale.
- TAC torace: viene indicata nei casi dubbi o con radiografia standard negativa e forte sospetto clinico di TB; l'utilizzo routinario della TAC torace nella TB non è indicato e deve essere riservato a protocolli di validazione diagnostici e prognostici.

Nella diagnosi di tubercolosi extrapolmonare va considerato il ruolo delle varie tecniche di *imaging* le cui indicazioni sono riportate nella tabella sottostante.

Si sottolinea come nel sospetto di pericardite tubercolare sia importante eseguire pericardiocentesi o biopsia. La tabella sottostante riassume le procedure di diagnosi per le varie localizzazioni extrapolmonari della TB.

**TABELLA: tecniche di *imaging* nella diagnosi di tubercolosi extrapolmonare**

Localizzazione	Indagine indicata	Commento
<p>Linfonodale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sede superficiale</li> <li>▪ Sede profonda (addomino-pelvica)</li> </ul>	<p>US</p> <p>TAC addome con mdc/RM addome con mdc US</p>	<p>US rappresenta la metodica di elezione nello studio delle stazioni linfonodali superficiali, identificando linfadenomegalie e alterazioni strutturali.</p> <p>TAC consente di identificare la presenza di linfadenomegalie e alterazioni strutturali nodali nelle stazioni mesenteriche, lombo-aortiche e iliache.</p> <p>US è la tecnica di <i>imaging</i> nel <i>follow up</i> delle localizzazioni identificate con TAC, qualora la sede e le caratteristiche strutturali rappresentino parametri accessibili alla metodica.</p>
<p>Osteoarticolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Colonna vertebrale</li> <li>▪ Scheletro appendicolare</li> <li>▪ Articolazioni e tessuti molli periarticolari</li> </ul>	<p>RM con mdc PET-TC</p> <p>RX TAC</p> <p>RM US RM TAC</p>	<p>RM rappresenta la metodica di elezione perché permette di identificare sia le alterazioni osteoarticolari che l'eventuale diffusione dell'infezione ai tessuti circostanti.</p> <p>PET-TC rappresenta l'esame di seconda istanza</p> <p>RX rappresenta la tecnica di valutazione iniziale.</p> <p>TAC rappresenta l'esame di seconda istanza che valuta i rimaneggiamenti morfologici e strutturali dell'osso.</p> <p>RM valuta la diffusione alle articolazioni e ai tessuti molli.</p> <p>US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale.</p> <p>RM rappresenta la tecnica di elezione.</p> <p>TAC valuta i rimaneggiamenti morfologici e strutturali dell'osso.</p>
Pericardica	US	Metodica di elezione
Encefalica/Meningea	RM TAC	<p>RM rappresenta la metodica di elezione nello studio dell'encefalo e delle meningi.</p> <p>TAC è da riservare agli studi richiesti in urgenza e nei pazienti con controindicazione alla RM.</p>
Malattia disseminata	TAC <i>total body</i> 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.
<p>Apparato gastrointestinale</p> <p>Peritoneo, omento, mesentere</p> <p>Fegato, milza, pancreas e surreni</p>	<p>Rx app.digerente</p> <p>US</p> <p>TAC addome con mdc</p> <p>TAC addome con mdc</p> <p>US</p> <p>TAC addome con mdc/RM addome con mdc US</p>	<p>Metodica di elezione per lo studio delle alterazioni parietali, anche mucose nelle fasi iniziali.</p> <p>Utile nell'identificazione e nel <i>follow up</i> delle alterazioni parietali ed extraparietali.</p> <p>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.</p> <p>L'esame consente di identificare la presenza di ascite e di alterazioni del peritoneo, omento e mesentere.</p> <p>L'esame è utilizzato nell'identificazione di modeste quantità di ascite e nel suo <i>follow up</i>.</p> <p>L'esame consente di identificare alterazioni dimensionali e lesioni focali.</p> <p>US è la tecnica di <i>imaging</i> nel <i>follow up</i> delle localizzazioni identificate con TAC, qualora la sede e le caratteristiche strutturali rappresentino parametri accessibili alla metodica.</p>
Pelvi	US RM	<p>US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale</p> <p>RM è la metodica di elezione</p>

US: ultrasuonografia/ecografia

TAC: tomografia assiale computerizzata

RM: risonanza magnetica nucleare

RX: radiografia standard

## Diagnostica microbiologica. La conferma diagnostica rapida e tradizionale

### **BIOSICUREZZA E DIAGNOSTICA DI LABORATORIO** nelle infezioni da micobatteri

*Mycobacterium tuberculosis*, nell'ambito del *Mycobacterium tuberculosis* complex, è il principale microrganismo responsabile della tubercolosi (TB), classificato nel D.lgs. 81/2008 e successive modifiche come agente di rischio biologico di gruppo 3, e necessita pertanto di un laboratorio di BioSicurezza di Livello 3 (BSL3) per l'esecuzione delle indagini colturali, dei test di sensibilità ed di altre indagini di approfondimento. L'accesso al laboratorio di biosicurezza dovrebbe essere ristretto ai membri dello staff e a visitatori accreditati<sup>55, 54</sup>.

*M. tuberculosis* può causare infezioni acquisite in laboratorio ed il rischio di TB tra gli operatori sanitari è considerevolmente più elevato rispetto alla popolazione generale<sup>56</sup>. Il rischio di un'infezione da *M. tuberculosis* acquisita in laboratorio è correlata alla concentrazione dei microrganismi ed alla possibile produzione di aerosol, pertanto gli sforzi dell'infection control devono focalizzarsi principalmente nel limitare la produzione di aerosol durante il lavoro all'interno del laboratorio:

a. la centrifugazione del campione può determinare la fuoriuscita di materiale o la rottura della provetta; per tale motivo devono essere utilizzati solo centrifughe con porta provette dotati di chiusure di biosicurezza e tubi o provette idonee, ed i porta provette devono poter essere caricati e scaricati sotto cappa di sicurezza biologica;

b. il pipettamento del campione deve sempre essere eseguito sotto cappa di sicurezza biologica, mai utilizzando la bocca ma bensì pipette idonee usa e getta;

c. l'omogeneizzazione meccanica (vortex, frammentazione, miscelazione) deve sempre essere eseguita sotto cappa di sicurezza biologica;

d. la sonicazione, il riscaldamento o la bollitura del campione (per esempio per l'estrazione degli acidi nucleici) devono essere eseguite adottando specifiche procedure per evitare la produzione di aerosol.

e. la processazione di colture di *M. tuberculosis*, come l'estrazione del DNA da colture positive o i test fenotipici di sensibilità ai farmaci, richiede sempre un elevato livello di biosicurezza e l'utilizzo di un laboratorio di biosicurezza di livello 3 (BLS3).

Il rischio potenziale di infezione dipende dei tipi di tecniche utilizzate e dal modo in cui queste vengono eseguite. L'appropriato utilizzo delle cappe di sicurezza biologica ha significativamente migliorato l'infection control.

Per un efficace infection control è di fondamentale importanza lo sviluppo di una globale e rigorosa politica di biosicurezza che deve essere accettata e seguita dallo staff di laboratorio. Tale politica dovrebbe includere regole e regolamenti standardizzati per il contenimento del rischio biologico, presenza di attrezzature diagnostiche adeguate, presenza di equipaggiamento protettivo per il personale (DPI); un insieme di procedure operative standard per tutte le attività del laboratorio e livelli di responsabilità trasparenti e chiaramente definiti per stabilire e mantenere ottimali condizioni di sicurezza nell'operatività del laboratorio di diagnostica tubercolare<sup>55, 57, 58, 59, 60</sup>. In aggiunta ad un necessario training dovrebbe essere applicata una regolare interazione tra la direzione del laboratorio e lo staff sull'interpretazione e l'applicazione delle regole e sui potenziali rischi di biosicurezza per verificarne l'impegno ed ottimizzare il *follow-up* delle procedure messe in atto.

La politica di biosicurezza e le linee guida dovrebbe essere basata su normative nazionali ed internazionali, nonché sulle specifiche valutazioni del rischio locale per ogni fase delle procedure diagnostiche.

## I campioni clinici

La tubercolosi può interessare ogni distretto dell'organismo, e pertanto qualsiasi tipo di campione biologico prelevato dalla sede di infezione può essere inviato per la ricerca di micobatteri.

La raccolta, la conservazione ed il trasporto dei campioni devono essere effettuati correttamente per un ottimale isolamento dei micobatteri. Prelievi e/o invii non appropriati possono determinare un risultato microbiologico non attendibile o fuorviante, una mancata diagnosi, un ritardo diagnostico ed un errato approccio terapeutico, con ripercussioni negative per il paziente ed un aumento dei costi sanitari.

## Necessità della diagnosi immediata dei casi contagiosi

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che in caso di tubercolosi polmonare "aperta" ovvero potenzialmente contagiosa (soggetto che espettora spontaneamente) sia disponibile l'esame microscopico diretto dell'escreato il cui risultato deve essere comunicato entro le 24 ore dal momento della raccolta<sup>3</sup>. Questo evita un isolamento inopportuno di casi non tubercolari, ma soprattutto permette un isolamento tempestivo dei casi contagiosi con benefiche ricadute in ambito epidemiologico. La ricerca di bacilli alcool-acido resistenti in due campioni di espettorato consecutivi raccolti nello stesso giorno a distanza di almeno 8 ore, attraverso tosse spontanea (*same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy*) consente di fare diagnosi di caso contagioso e/o di escludere una significativa contagiosità in caso di sospetta tubercolosi polmonare aperta ed ha lo stesso valore di 3 campioni di espettorato raccolti in 3 giorni consecutivi<sup>3</sup>. La validità di tale approccio WHO è stato confermato anche da studi di metanalisi<sup>4</sup>. La disponibilità di refertazione prioritaria (entro 24 ore lavorative) del microscopico diretto e/o di test rapidi molecolari per micobatteri in casi sospetti dal punto di vista clinico, deve essere garantita nei 3 Centri Hub della Regione FVG.

## Indicazioni diagnostiche

La richiesta di un'indagine microbiologica per sospetto di tubercolosi deve sempre soddisfare i seguenti punti<sup>10, 11, 12,20</sup>:

- la ricerca di micobatteri non è una procedura di *screening* e deve essere richiesta solo in presenza di un fondato sospetto clinico.
- La ricerca di bacilli alcool-acido resistenti deve essere fatta e refertata entro le 24 ore in tutti i casi ove il sospetto è posto da medico specialista pneumologo o infettivologo.
- per la **diagnosi di tubercolosi o micobatteriosi polmonare** l'espettorato spontaneamente emesso con la tosse, è il campione biologico più idoneo. Per un risultato ottimale devono essere raccolti ed inviati, possibilmente prima dell'inizio della terapia, almeno 2 campioni di espettorato raccolti nella stessa giornata.
- Qualora il paziente non riesca ad espettorare spontaneamente, la contagiosità del caso si riduce significativamente e possono essere inviati in alternativa:
  - nei bambini o adolescenti:

- ✓ almeno 2 campioni di espettorato indotto raccolto dopo *aerosolizzazione* con soluzione salina ipertonica, (è fondamentale specificare nella richiesta la natura del campione, per evitare che possa essere scambiato per materiale salivare)
- ✓ almeno 2 campioni di aspirato gastrico raccolti di primo mattino,
- negli adulti
  - ✓ almeno 2 campioni di espettorato indotto raccolto dopo *aerosolizzazione* con soluzione salina ipertonica, (è fondamentale specificare nella richiesta la natura del campione, per evitare che possa essere scambiato per materiale salivare)
  - ✓ Lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL) ottenuto con fibrobroncoscopia
  - ✓ Broncoaspirato

In soggetti/pazienti con sospetto di tubercolosi, le procedure che possono generare aerosol come la broncoscopia, l'espettorato indotto o trattamenti mediante nebulizzazione devono essere eseguiti in aree molto ventilate<sup>63</sup> e preferibilmente in stanze a pressione negativa.

- per il **monitoraggio della terapia** nei pazienti con microscopia e coltura positiva è raccomandato l'invio di campioni solo a partire dalla terza settimana dall'inizio del trattamento; l'invio di campioni raccolti nelle due settimane successive all'inizio della terapia non ha utilità alcuna. Poiché la dimissione del paziente è generalmente subordinata alla negatività microscopica di almeno 2 campioni consecutivi, l'invio, nella stessa settimana, di un secondo espettorato è giustificato solo in caso di negatività del primo campione. Tale raccomandazione vale anche per tutti i successivi invii previsti dal *follow-up* terapeutico.
- le **emoculture** possono essere eseguite da sangue periferico e da aspirato midollare; nel primo caso si devono inviare in laboratorio non meno di due, e non più di tre, campioni raccolti a distanza di mezz'ora l'uno dall'altro, indipendentemente dall'andamento febbrile. Tale indagine è indicata solo nei seguenti casi:
  - ✓ soggetti immunocompetenti con sospetto di malattia disseminata e quadro radiologico di tubercolosi miliare
  - ✓ soggetti immunodepressi con forte sospetto clinico di tubercolosi
  - ✓ soggetti immunodepressi con forte sospetto clinico di micobatteriosi disseminata, suffragato da febbre da almeno una settimana e, nei pazienti HIV positivi, da conta dei linfociti CD4+ <100/mm<sup>3</sup> e non in profilassi per *Mycobacterium avium complex*.
- la coltura del **sangue mestruale** può essere eseguita in caso di sospetto di tubercolosi a carico dell'apparato genitale femminile.
- La ricerca microbiologica di micobatteri nelle urine viene eseguita solo nel caso di sospetto di tubercolosi delle vie urinarie.

#### *Raccomandazioni per la raccolta e l'invio dei campioni*

Le procedure operative per una corretta raccolta dei campioni biologici sono riportate nella tabella <sup>8, 9, 10, 12, 13, 20</sup>.

Si ricorda, in particolare, che:

- per la raccolta devono essere utilizzati contenitori sterili, con tappo a vite, privi di qualsiasi sostanza fissativa o conservante, facendo molta attenzione a non contaminare la superficie esterna del contenitore con il materiale biologico
- per evitare l'essiccamento dei frammenti biotici è consigliata l'aggiunta di una quantità adeguata di soluzione fisiologica sterile
- l'utilizzo di tamponi per la raccolta di materiale è fortemente sconsigliata; nell'impossibilità di eseguire un diverso tipo di prelievo (con siringa), utilizzare più bisturi per raccogliere il materiale mediante *scraping*, ed inserirli in un contenitore sterile con tappo a vite. L'aggiunta, nel contenitore, di 2-3 cc di soluzione fisiologica sterile, permette di evitare l'essiccamento del campione
- i campioni biologici per ricerca micobatteri dovrebbero essere inviati esclusivamente per tale diagnostica e non con richieste diverse sullo stesso campione (esempio: ricerca micobatteri + ricerca batteri e funghi), perché subiscono una processazione completamente diversa da quella utilizzata in altri settori della batteriologia
- un singolo campione biologico, di volume adeguato, può essere utilizzato per l'esecuzione di tutti i *test* diagnostici disponibili (microscopia, coltura, amplificazione)
- nella richiesta devono essere riportati, in forma leggibile:
  - ✓ i dati anagrafici del paziente (che devono corrispondere a quelli obbligatoriamente presenti sul contenitore)
  - ✓ il tipo di materiale biologico
  - ✓ la sede del prelievo
  - ✓ il giorno e l'ora della raccolta
  - ✓ il quesito diagnostico
  - ✓ l'indicazione del reparto richiedente con un recapito telefonico
- prima dell'invio di un campione biologico in laboratorio deve esserne verificata l'idoneità (ad es.: quantità di espettorato non inferiore a 5 ml; espettorato, non materiale salivare; quantità di urina non inferiore a 50 ml)
- i campioni devono pervenire in laboratorio il prima possibile dal momento del prelievo. Qualora ciò non sia operativamente possibile, l'invio deve essere garantito entro 24 ore dal prelievo; fino al momento del trasporto il campione deve essere conservato in frigorifero e non congelato. Fanno eccezione soltanto le emocolture che devono essere conservate a temperatura ambiente
- per tutti i campioni biologici che pervengono al laboratorio non in assoluta sicurezza biologica, perché fuoriusciti dal contenitore primario e/o versati nella busta di contenimento: a) devono essere considerati non idonei per la processazione; b) devono essere accettati informaticamente; c) deve essere avvisato il reparto o medico inviante; d) devono essere refertati con le indicazioni relative alla non conformità; e) devono infine essere eliminati nei rifiuti a rischio biologico. E' responsabilità di chi invia il campione biologico verificare la corretta chiusura del contenitore e la non fuoriuscita del materiale, per evitare l'esposizione al rischio biologico sia del personale addetto al trasporto che quello addetto alla processazione.
- per la spedizione dei campioni devono essere seguite le modalità previste dalla Circolare del Ministero della Sanità n. 16 del 20/07/94.

## Esame microscopico

L'esame microscopico per ricerca BAAR è un test rapido ed economico, ma con una sensibilità piuttosto ridotta, richiede infatti la presenza di circa 5.000-10.000 micobatteri per ml di materiale biologico perché questi risultino rilevabili. Paragonata all'esame colturale, la sensibilità dell'esame microscopico può oscillare fra il 22 e il 78%; tale variabilità dipende dal tipo di campione, dalla prevalenza della tubercolosi (o delle micobatteriosi) in una data popolazione, dalla metodica utilizzata e, non ultimo, dall'esperienza di chi legge il vetrino.

L'esame microscopico non è specifico per il bacillo tubercolare ma risulta positivo anche in presenza di micobatteri non tubercolari e di altri microrganismi alcol-acido resistenti, tuttavia in quest'ultimo caso la probabilità è da considerarsi pressoché trascurabile. Mediamente, solo nel 5% dei casi la presenza di BAAR è imputabile a micobatteri non tubercolari, perché le micobatteriosi non sono molto frequenti e sono solitamente caratterizzate da cariche batteriche non abbastanza elevate da risultare rilevabili microscopicamente.

L'indagine microscopica può essere eseguita su tutti i materiali, ma non è utile sul sangue, in cui la carica batterica, in caso di batteriemia, è praticamente sempre inferiore alla soglia di sensibilità del metodo.

Il preparato microscopico dovrebbe essere eseguito previa centrifugazione del campione clinico, dato che tale procedura aumenta la sensibilità di circa il 20% rispetto all'esecuzione diretta senza centrifugazione.

Il risultato di un esame microscopico deve essere refertato entro 24 ore lavorative dal ricevimento del campione.

Il referto di un esame microscopico positivo per bacilli alcol-acido resistenti deve sempre essere comunicato tempestivamente al clinico e riportare un'indicazione semi-quantitativa (tab. 2), che fornisce importanti indicazioni:

- sulla contagiosità e conseguentemente sulla necessità di isolamento del paziente, dal momento che il rischio di trasmissione dell'infezione è direttamente correlato al numero di micobatteri presenti nell'escreato
- sul *follow-up* terapeutico, in quanto una terapia efficace determina una progressiva riduzione della carica micobatterica.

Tutte le procedure vanno eseguite in cappa di sicurezza *biohazard* di classe II. È bene inoltre ricordare che la fissazione non garantisce che tutti i micobatteri non siano più vitali.

Per la ricerca dei bacilli alcol-acido-resistenti possono essere utilizzati, come coloranti primari, la carbolfucsina (colorazioni di Ziehl-Neelsen e di Kinyoun) oppure i fluorocromi (colorazione con auramina e sue varianti).

Ogni qualvolta si riscontri una positività microscopica in un nuovo paziente deve essere eseguito un *test* di amplificazione genica sul campione, indipendentemente dalla richiesta clinica, per determinare od escludere l'appartenenza dei bacilli alcol-acido resistenti al *Mycobacterium tuberculosis* complex<sup>8,9,10,12,13, 14, 16, 17, 20</sup>.

## Esame colturale

L'esame colturale deve sempre essere eseguito, per la sua elevata sensibilità, superiore sia all'esame microscopico che ai *test* di amplificazione genica. La coltura riesce a mettere in evidenza un numero di bacilli per mL di campione circa 100 volte inferiore rispetto alla microscopia, può essere eseguita su qualsiasi campione biologico, ed è fondamentale importanza per l'identificazione dei micobatteri presenti e per la determinazione della loro farmaco-sensibilità. L'esame colturale negativo al termine del trattamento è considerato il *gold standard* per la definizione di guarigione dalla malattia tubercolare dopo idoneo periodo di cura<sup>1</sup>. Pertanto dovrebbe essere regolarmente eseguito per il controllo microbiologico dei risultati della terapia (paziente guarito/*cured* ovvero riscontro di resistenze e/o paziente cronico).

Per un ottimale isolamento dei micobatteri è fortemente raccomandata l'esecuzione dell'esame colturale sia su terreno solido che in terreno liquido. Anche se normalmente i micobatteri crescono bene in entrambi i tipi di terreno, il terreno liquido consente una riduzione media dei tempi di isolamento di circa dieci giorni e permette di rispettare i tempi di refertazione (7-15 giorni per il bacillo tubercolare) raccomandati dai *Centers for Disease Control and Prevention*.

I tempi di incubazione differiscono fra i due tipi di terreno, sei settimane per quelli liquidi ed otto per quelli solidi; la risposta di negatività va data di norma soltanto allo scadere dell'ottava settimana. Nella pratica la quasi totalità delle colture positive risultano tali nel primo mese di incubazione, nelle settimane successive la probabilità di positivizzazione diventa invece minima.

La coltura non è specie-specifica, per cui l'identificazione di un ceppo micobatterico isolato in coltura è sempre indispensabile.

Ad esclusione di materiali particolari normalmente sterili, quali, ad esempio, il liquido cefalorachidiano ed i liquidi cavitari, i campioni in cui si ricercano abitualmente i micobatteri sono contaminati da flora residente che deve essere eliminata mediante "decontaminazione", che si basa sull'impiego di sostanze capaci di uccidere i contaminanti ma, allo stesso tempo, non lesive per i micobatteri. Non esistendo un decontaminante ideale, capace di eliminare totalmente la flora residente e non lesivo affatto per i micobatteri, è del tutto normale che alcune colture risultino contaminate e che altre risultino falsamente negative in quanto i micobatteri presenti non riescono a moltiplicarsi perché indeboliti dal decontaminante. Di norma il numero delle colture contaminate deve oscillare fra il 3 ed il 5%; percentuali più basse sono indice di lesività del processo di decontaminazione, mentre percentuali più alte si registrano a seguito di trattamenti troppo blandi <sup>8, 9, 10,12,13, 14, 17, 20</sup>.

## Amplificazione genica

Le tecniche di biologia molecolare non ricercano direttamente i microorganismi bensì le sequenze specifiche di acido nucleico presenti nel loro genoma. Numerose sono attualmente le tecniche di biologia molecolare disponibili in commercio, in grado di rilevare direttamente dal campione biologico la presenza di *Mycobacterium tuberculosis* complex, e



in aggiunta, anche i principali meccanismi di resistenza ai farmaci. Tali tecniche sono applicabili anche agli isolati da coltura, ma non sono in grado di differenziare le singole specie appartenenti al *Mycobacterium tuberculosis complex*.

La rapidità di risposta è certamente la prerogativa più importante dei *test* di amplificazione; la possibilità di disporre di risultati in 24-48 ore ha infatti un impatto diagnostico particolarmente significativo in presenza di organismi caratterizzati da crescita lenta, quali i micobatteri. Questo si traduce in un miglior controllo della malattia tubercolare, riducendo la diffusione dell'infezione ed allo stesso tempo i costi associati all'isolamento ed al trattamento del paziente.

I diversi *test* commerciali, considerati complessivamente, hanno dimostrato una sensibilità media dell'85,5% ed una specificità del 97%. I dati relativi alla sensibilità sono tuttavia estremamente variabili; per i campioni respiratori microscopico-positivi essa varia fra il 90% ed il 100%, mentre per quelli microscopico-negativi i valori si abbassano significativamente e risultano compresi nel *range* 50-80%. Per tale motivo l'uso dei *test* di amplificazione genica non deve prescindere in nessun caso dalla contemporanea esecuzione di esame microscopico e colturale che il microbiologo è tenuto ad eseguire anche in caso di richiesta della sola amplificazione, privilegiando i primi rispetto alla seconda in caso di materiale insufficiente.

I *test* rapidi molecolari di ultima generazione, peraltro, in grado di differenziare *Mycobacterium tuberculosis complex* e la resistenza a rifampicina, consentono di fornire una risposta in poco più di un'ora, con una sensibilità superiore di circa 10 volte rispetto ai *test* di prima generazione.

La maggior parte dei sistemi di amplificazione commerciali sono validati esclusivamente per l'uso sui campioni respiratori, ma sulla base del discreto numero di lavori pubblicati, si può affermare che per i campioni non respiratori la sensibilità dei sistemi di amplificazione è accettabile, anche se risulta inferiore rispetto a quella dei campioni respiratori. L'impiego dei *test* di amplificazione sui campioni non respiratori, nei confronti dei quali anche la coltura è meno sensibile, può aiutare a dirimere quesiti diagnostici altrimenti problematici; tuttavia, in considerazione della raccomandazione delle ditte produttrici a limitarne l'uso ai materiali respiratori, il loro utilizzo dovrebbe essere deciso di comune accordo fra microbiologo e clinico.

Non essendo i *test* di amplificazione *test* di *screening*, il loro impiego deve essere limitato ai casi con sospetto di malattia tubercolare attiva suffragato da evidenze cliniche e/o radiologiche.

Per la loro stessa natura, i *test* di amplificazione degli acidi nucleici non sono legati alla vitalità del microorganismo e possono rimanere positivi anche dopo la negativizzazione colturale e perfino dopo il completamento della terapia; devono quindi essere utilizzati esclusivamente in fase diagnostica e non nel *follow-up* terapeutico. Sarebbe preferibile che il microbiologo evitasse di eseguirli, anche se richiesti, su campioni provenienti dal distretto corporeo in cui, allo stesso paziente, la tubercolosi risulti essere stata già diagnosticata microbiologicamente. Sono utili invece, anche in pazienti in terapia, per diagnosticare la malattia in sedi diverse da quella accertata.

Pur lavorando in condizioni ottimali ed usando tutti gli accorgimenti tecnici raccomandati, la possibilità che i *test* di amplificazione risultino falsamente positivi o falsamente negativi, non può essere esclusa.

Non sempre tuttavia il risultato positivo dell'amplificazione in presenza di colturale negativo va interpretato come falsa positività. In tali casi il peso del dato clinico diviene determinante; si sono inoltre specie, all'interno del *Mycobacterium tuberculosis complex*, quali *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium africanum* che possono crescere stentatamente o non crescere affatto sui normali terreni di coltura per essendo regolarmente rilevate dal *test* molecolare.

Risulta pertanto evidente che il risultato dell'amplificazione genica in micobatteriologia non è facilmente interpretabile e che l'affidabilità del *test* non è paragonabile a quella relativa ad altri microorganismi. Per tale motivo i CDC hanno redatto un algoritmo interpretativo che prevede l'analisi di tre campioni di escreato prelevati in tre giorni diversi:

- nel paziente con microscopia negativa su tutti e tre i campioni di escreato:
  - se il *test* di amplificazione, eseguito su due campioni, è positivo, la diagnosi di tubercolosi è da ritenersi molto probabile
  - se il *test* di amplificazione, eseguito su almeno due campioni, è negativo, il paziente è considerato, non infettivo, ma la possibilità di una tubercolosi attiva non può essere esclusa
  - se il *test* di amplificazione, eseguito su due campioni, dà risultati contrastanti, il *test* deve essere considerato non interpretabile ai fini clinici ed il clinico deve basarsi su altri elementi (richiedendo eventualmente ulteriori indagini diagnostiche) per decidere se isolare e/o trattare il paziente.
- nel paziente con microscopia positiva in almeno uno dei tre campioni di escreato:
  - se il *test* di amplificazione è positivo (un solo campione è sufficiente) è possibile far diagnosi di tubercolosi aperta
  - se il *test* di amplificazione, eseguito su almeno due campioni, è negativo e se:
    - ✓ sono presenti inibitori, il *test* deve essere considerato indeterminato ed il clinico deve basarsi su altri elementi (richiedendo eventualmente ulteriori indagini diagnostiche) per decidere se isolare e/o trattare il paziente
    - ✓ non sono presenti inibitori, è ragionevole ipotizzare una infezione da micobatteri non tubercolari

A quanto appena detto si aggiungono le indicazioni dell'OMS che escludono che il risultato positivo di un *test* di amplificazione sia, da solo, criterio sufficiente per supportare la denuncia di un caso di tubercolosi<sup>8, 9, 10, 13, 18,19, 20</sup>.

## Identificazione

A livello identificativo, l'informazione clinicamente più importante, ed urgente, è la distinzione tra *Mycobacterium tuberculosis complex* e micobatteri non tubercolari; ciò non toglie che l'identificazione di specie sia un obiettivo da perseguire per tutti gli stipiti isolati. Devono essere utilizzati per l'identificazione di *M. tuberculosis complex*, i *test* genotipici o la spettrometria di massa,, i cui risultati sono di gran lunga i più rapidi, e sono generalmente molto affidabili<sup>10, 14</sup>.

## **Test di sensibilità per *Mycobacterium tuberculosis complex***

Il *test* di sensibilità deve essere eseguito in terreno liquido su tutti i ceppi di primo isolamento e deve essere ripetuto se il paziente continua a produrre campioni positivi all'esame colturale dopo due o tre mesi di trattamento o se le colture tornano a positivizzarsi dopo un periodo di risultati colturali negativi.

L'esigenza dell'esecuzione sistematica del *test* di sensibilità su tutti i ceppi del *Mycobacterium tuberculosis complex* è legata alla diffusione crescente delle resistenze, siano esse singole o multiple.

Si definiscono MDR (*multidrug resistant*) i ceppi resistenti ad almeno rifampicina ed isoniazide, i farmaci di gran lunga più importanti per la terapia della tubercolosi; vengono invece definiti XDR (*extensively drug resistant*) i ceppi MDR resistenti anche ad almeno uno degli antitubercolari di seconda linea iniettabili (amikacina, capreomicina e kanamicina) ed ad almeno uno dei fluorochinoloni attivi sui micobatteri (ciprofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina e ofloxacina).

Il *test* di sensibilità iniziale deve includere i farmaci di prima scelta, costituiti da etambutolo, isoniazide, pirazinamide e rifampicina. La streptomicina, considerata fino a qualche anno fa antibiotico di prima linea, è stata declassata a farmaco di seconda scelta. Il suo inserimento nell'antibiogramma ha quindi un senso solo per i laboratori a cui afferiscono reparti che includono la streptomicina nel loro protocollo terapeutico.

Le linee guida internazionali raccomandano che il referto del *test* di sensibilità sia disponibile entro un 30 giorni dall'arrivo in laboratorio del campione clinico; tali tempi possono essere rispettati solo utilizzando terreni liquidi sia per la coltura che per il *test* di sensibilità.

L'esecuzione dell'antibiogramma per i farmaci di seconda scelta (amikacina, capreomicina, ofloxacina, moxifloxacina, etionamide, kanamicina, linezolid, PAS e rifabutina) è giustificato solo per i ceppi MDR oppure in caso di resistenza singola a rifampicina; il *test* deve essere eseguito esclusivamente presso Centri di Riferimento<sup>8,9,10, 12, 13, 15, 20, 21</sup>.

L'inserimento nel *test* di sensibilità ai farmaci di seconda linea di molecole diverse da quelle sopra riportate è attualmente privo di qualsiasi base scientifica avendo gli sporadici *report* reperibili in letteratura carattere meramente aneddótico.

## **Ricerca dei marker di resistenza del *Mycobacterium tuberculosis complex***

Negli ultimi anni sono state identificate, all'interno del genoma del bacillo tubercolare, alcune mutazioni associate alla resistenza nei confronti di singoli farmaci. Il ritrovamento, mediante tecniche di biologia molecolare, di tali mutazioni nel DNA del micobatterio in esame permette di predirne la resistenza ad uno o più farmaci in poche ore, senza dover attendere i lunghi tempi dell'antibiogramma colturale. Sfortunatamente non è vero il contrario, in quanto l'assenza di una mutazione rilevabile non sempre si accompagna a sensibilità al farmaco in questione.

Mutazioni associate alla resistenza sono state individuate per tutti i farmaci antitubercolari di prima linea. Per quanto riguarda etambutolo e pirazinamide sono state identificate mutazioni presenti in poco più del 70% dei ceppi resistenti. Nettamente migliore è la

situazione relativa alla rifampicina, per la quale le mutazioni nel *locus rpoB* hanno una copertura che si avvicina al 97%. Nel caso dell'isoniazide è possibile, ricercando le mutazioni dei *loci katGe inhA*, arrivare a predire la resistenza in circa il 90% dei casi.

Allo stato attuale, l'analisi delle resistenze a livello genotipico risulta utile soprattutto per quanto riguarda rifampicina ed isoniazide. Sono commercialmente disponibili tuttavia anche *test* per la valutazione della resistenza ai farmaci di seconda scelta (fluorochinoloni, amikacina, kanamicina, capreomicina). La loro sensibilità non è ottimale e, comunque, il loro utilizzo deve essere limitato ai ceppi MDR oppure resistenti alla rifampicina.

Rispetto al saggio tradizionale, l'indagine molecolare permette di accorciare notevolmente i tempi per l'instaurazione di una terapia mirata, ma trova il suo limite nell'impossibilità di poter prescindere dall'esecuzione dell'antibiogramma classico che è in grado di mettere in evidenza anche resistenze non correlate a mutazioni note<sup>8, 10, 20</sup>.

Data la bassa frequenza delle resistenze in Italia, il rapporto costo/beneficio del saggio genotipico usato in maniera indiscriminata risulta ingiustificatamente elevato; ben diversa è invece la valutazione quando venga applicato nell'ambito di gruppi ad alto rischio di resistenza, quali i pazienti:

- provenienti da Paesi ad elevata incidenza di resistenze
- con storia di precedenti trattamenti antitubercolari
- contatti di pazienti MDR
- ritrattati dopo fallimento terapeutico.

**Tabella 1. Procedure operative per la raccolta dei campioni biologici per la ricerca dei micobatteri**

Tipo di campione	Requisiti	Istruzioni speciali	Campioni non idonei
<b>Aspirato gastrico</b>	≥ 5-10 mL raccolto di primo mattino, per almeno 2 giorni consecutivi	neutralizzare (pH 7) con carbonato di sodio	campioni non neutralizzati
<b>Broncoaspirato, lavaggio bronco-alveolare, spazzolatura bronchiale, aspirato trans-tracheale</b>	≥ 3 mL in contenitore sterile con tappo avite	disinfettare accuratamente il broncoscopio	
<b>Espettorato</b>	5-10 mL raccolto da espettorazione profonda, almeno 2 campioni raccolti nella stessa giornata.	Istruire il paziente su come espettorare correttamente	saliva; <i>pool</i> di campioni
<b>Espettorato indotto</b>	5-10 mL raccolti dopo inalazione di soluzione ipertonica salina	specificare chiaramente nella richiesta, e sul contenitore, che si tratta di espettorato indotto	

<b>Feci</b>	almeno 1 g in contenitore senza conservanti	per la diagnosi di tubercolosi intestinale ricorrere al prelievo bioptico, non consigliato per diagnosi di tubercolosi polmonare.	
<b>Linfonodo</b>	linfonodo o porzione di esso in contenitore sterile, senza fissativi o conservanti	aggiungere una piccola quantità di fisiologica sterile	campioni in formalina o altri fissativi; campioni inclusi in paraffina
<b>Liquidi cavitari: pleurico, pericardico, peritoneale ecc.</b>	10-15 mL in provetta sterile (con citrato trisodico)	preferibile prelievo bioptico, per la diagnosi di pleurite tubercolare viene indicato anche l'espettorato	
<b>Liquor</b>	≥ 2 mL		
<b>Materiale da lesioni cutanee</b>	la massima quantità possibile	utilizzare <i>scraping</i> con più bisturi ed inserirli in contenitore sterile con piccola quantità di fisiologica sterile solo se non è possibile eseguire il prelievo con siringa o biopsia	tamponi con terreno di trasporto agarizzato
<b>Materiali necrotico-accensuali</b>	la quantità massima possibile in siringa con copriago	utilizzare <i>scraping</i> con più bisturi ed inviare in contenitore sterile con piccola quantità di fisiologica sterile solo se non è possibile eseguire il prelievo con siringa	
<b>Midollo emopoietico</b>	la massima quantità possibile, direttamente nel flacone da emocoltura, o in provetta con eparina, o in provetta Isolator		campione coagulato; campione in provetta con EDTA
<b>Prelievi tissutali e biopsie</b>	almeno 1 g di tessuto in contenitore senza fissativi o conservanti	aggiungere una piccola quantità di fisiologica sterile	campioni in formalina o altri fissativi; campioni inclusi in paraffina
<b>Sangue mestruale</b>	alcuni ml, raccolti al 2°-3° giorno del flusso mestruale, in provetta con eparina	preferibile eseguire <i>curetteage</i> dell'endometrio	sangue coagulato

<b>Sangue periferico</b>	direttamente nel flacone da emocoltura, o in provetta con eparina o in provetta Isolator	2 o 3 campioni, prelevati a distanza di 30 minuti uno dall'altro, indipendentemente dall'andamento febbrile	sangue coagulato; sangue in provetta con EDTA
<b>Urine</b>	la prima urina del mattino ottenuta anche mediante cateterizzazione (almeno 50 ml) per 3 giorni consecutivi	il mitto intermedio è sconsigliato	urine delle 24 ore; urine da sacca; volumi inferiori a 50 ml

**Tabella 2. Schema di refertazione dell'esame microscopico in base al numero di bacilli alcol-acido resistenti osservati per campo microscopico**

(a diversi ingrandimenti ed utilizzando diversi tipi di colorazione)

Colorazione con:			Referto
Carbolfucsina (100 x)	Auramina (20 x)	Auramina (40 x)	
0	0	0	Negativo
1-2 per 300 campi	1-2 per 30 campi	1-2 per 70 campi	Rari bacilli alcol-acido resistenti (richiedere altro campione per controllo <sup>a</sup> )
1-9 per 100 campi	1-9 per 10 campi	2-18 per 50 campi	Positivo +
1-9 per 10 campi	1-9 per campo	4-36 per 10 campi	Positivo ++
1-9 per campo	10-90 per campo	4-36 per campo	Positivo +++
> 9 per campo	> 90 per campo	> 36 per campo	Positivo ++++

a) se non si tratta di paziente con precedente positività

**Tabella 3. Tempi massimi di refertazione delle diverse indagini per la ricerca di *M. tuberculosis complex***

Indagine	Tempo massimo di refertazione
Esame microscopico	24 ore
Amplificazione degli acidi nucleici	48 ore
Esame colturale positivo	14 giorni
Identificazione del ceppo isolato	21 giorni
Test di sensibilità (farmaci di prima linea)	30 giorni
Test di sensibilità (farmaci di seconda linea)	4 settimane dalla richiesta

## La diagnosi dell'infezione tubercolare latente

Circa il 90% dei soggetti che risultano inizialmente infetti da *Mycobacterium tuberculosis* non sviluppano una malattia tubercolare, e questo stato di infezione in assenza di malattia viene definita Infezione Tubercolare Latente (LTBI: *Latent Tuberculosis Infection*)<sup>22</sup>. Questa è caratterizzata dalla persistenza, con una bassa capacità di replicazione, di bacilli tubercolari vitali all'interno dei macrofagi e dall'evidenza di una risposta immunitaria, prevalentemente di tipo cellulo-mediata contro il micobatterio, ma senza la presenza di manifestazioni cliniche, radiologiche o microbiologiche tipiche di una malattia attiva. E' stato stimato che un terzo della popolazione mondiale (circa due miliardi di persone) abbia una LTBI, una enorme riserva di potenziali casi di malattia tubercolare<sup>23</sup>. Lo stato di latenza può essere mantenuto tale per tutta la durata della vita.

Nel rimanente 10% dei casi, l'infezione evolve in malattia tubercolare conclamata. La probabilità di progressione da LTBI a malattia attiva decresce con l'aumentare del tempo trascorso dal momento dell'infezione. Circa il 50% delle progressioni si verifica, anche in soggetti immunocompetenti, entro due anni dal momento dell'infezione, ma la malattia può svilupparsi anche successivamente in qualsiasi periodo della vita. Qualsiasi abbassamento delle difese dell'organismo, causato da fattori endogeni o esogeni, può favorire la riattivazione dei micobatteri dormienti e l'insorgenza della malattia<sup>24, 25</sup>.

Essendo i soggetti con LTBI non contagiosi, non esiste il rischio immediato di trasmissione della tubercolosi. L'identificazione dei soggetti con LTBI ed il conseguente trattamento chemioterapico, che riduce quindi il rischio di sviluppare una malattia attiva, rappresentano i punti chiave del controllo globale della tubercolosi e rappresentano la più rilevante attività del Piano Globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per eradicare i casi di tubercolosi (Stop TB)<sup>1</sup>.

Un test ideale per la diagnosi di LTBI dovrebbe essere caratterizzato da<sup>1</sup>:

- Alta sensibilità in tutte le popolazioni a rischio
- Alta specificità rispetto alla vaccinazione con BCG e l'infezione da micobatteri non tubercolari
- Affidabilità e stabilità nel tempo
- Criteri obiettivi per definire i risultati positivi, accessibile e di facile gestione
- Capacità di identificare i soggetti con una recente infezione e con aumentato rischio di progressione a tubercolosi attiva

Attualmente commercialmente disponibili sul mercato esistono due gruppi di test per la diagnosi di LTBI: l'intradermoreazione secondo Mantoux (nota anche come TST: *Tuberculin Skin Test*) e i test denominati con l'acronimo IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*).

## 1. L'intrademoreazione secondo Mantoux o TST

L'intrademoreazione secondo Mantoux è un'iniezione intradermica di un derivato proteico purificato (PPD: *Purified Proteic Derivative*), caratterizzato un *cocktail* di antigeni micobatterici estratti da *M. tuberculosis*, alcuni dei quali sono comuni a diverse specie di micobatteri non tubercolari (NTM) ed al ceppo vaccinale di *M. bovis* BCG<sup>26</sup>. Il test misura in vivo una reazione di ipersensibilità di tipo ritardato basata sul riconoscimento immunologico di antigeni micobatterici in individui esposti. Gli antigeni micobatterici, che devono essere rigorosamente iniettati in sede intradermica, causano infiltrazioni di linfociti antigene specifici e la produzione di citochine infiammatorie. La reazione infiammatoria determina la caratteristica zona indurita nel sito di iniezione.

Il test deve essere eseguito iniettando 0.1 mL, pari a 5 unità di PPD, per via intradermica, nella superficie volare dell'avambraccio. Della tubercolina RT23 del Serum Institut di Copenhagen devono essere utilizzate 2 unità.

Il test dovrebbe essere letto da 48 a 72 ore dopo l'iniezione, tuttavia le reazioni positive possono essere rilevate fino ad una settimana dall'inoculo. L'intensità della risposta immunitaria al test di Mantoux è determinata misurando il diametro trasverso dell'infiltrato. Deve essere misurata solo la parte indurita, e non l'area eritematosa. La presenza di eritema in assenza di indurimento equivale ad un test negativo. Il risultato deve essere registrato in millimetri. L'interpretazione del test come positivo o negativo viene fatta in base all'appartenenza a classi di rischio. (Tab. 1).

Le limitazioni del test includono:

- Una alta proporzione di risultati falsi positivi e falsi negativi
- Una difficoltà nella definizione di una vera infezione dall'effetto di una vaccinazione con BCG e da un'infezione da micobatteri non-tubercolari
- Problemi tecnici nella somministrazione
- Risposta immunitaria boosting dopo ripetute somministrazioni
- Interpretazione complicata e soggettiva
- Necessità di una seconda visita

## 2. Interferon- $\gamma$ release assays (IGRAs)

Il QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-GP, Qiagen GmbH, Hilden, Germany), che ha sostituito il QuantiFERON-TB Gold In-Tube, e il T-SPOT (Oxford Immunotec Limited, Abingdon, UK) sono test diagnostici in-vitro che si basano sulla produzione di interferone- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) da parte dei linfociti T, in presenza di antigeni nei confronti dei quali tali linfociti erano stati sensibilizzati in precedenza. La produzione di IFN- $\gamma$  da parte di linfociti esposti ad antigeni del bacillo tubercolare presuppone un precedente contatto con gli antigeni micobatterici.

Gli antigeni specifici utilizzati dai due sistemi commerciali sono ESAT-6 (Early Secretory Antigen Targeted 6) e CFP-10 (Culture Filtrate Protein 10) codificati da geni localizzati



all'interno della Region of Difference 1 (RD-1) del genoma di *M. tuberculosis*. Questi antigeni sono più specifici rispetto al PPD, in quanto la RD-1 è presente in tutte le specie del *Mycobacterium tuberculosis* complex ad eccezione del ceppo vaccinale BCG, mentre manca nella maggior parte dei micobatteri non-tubercolari (ad eccezione di *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. flavescens*, *M. gastri*, *M. szulgai* e poche altre specie poco note<sup>27, 28, 29</sup>).

La rilevazione e conseguente quantificazione dell' IFN- $\gamma$ , misurato mediante tecnica ELISA (QFT-GP) o tecnologia *enzyme-linked immunospot* (T-SPOT), costituiscono le basi di questi test<sup>30</sup>. L'utilizzo di entrambi i test deve essere fatto in associazione con la valutazione del rischio, le indagini radiografiche ed altre valutazioni cliniche e diagnostiche.

Potenziati vantaggi dei test IGRA rispetto al test di Mantoux includono: maggior sensibilità, alta specificità (minore influenza della vaccinazione con BCG ed infezioni da micobatteri non-tubercolari), minore influenza di problemi tecnici nella somministrazione ed interpretazione e la non necessità di una seconda visita.

### **Attuali Linee Guida Nazionali ed utilizzo dei test IGRA**

Con l'aumentare delle evidenze scientifiche, molte linee guida nazionali per la diagnosi di LTBI includono i test IGRA, sebbene molti Paesi continuano a raccomandare l'utilizzo del test di Mantoux. Una recente *review*<sup>31</sup>, basata su 33 linee guida e raccomandazioni da 25 Paesi e 2 organizzazioni internazionali, evidenziano una notevole diversità nell'approccio. Le linee guida sono prevalentemente disponibili nei Paesi ad alto reddito con programmi di *screening* ben stabiliti. Quattro approcci sono generalmente adottati:

- approccio a due step con test di Mantoux come primo test seguito dal test IGRA, sia quando il test di Mantoux è negativo (per aumentare la sensibilità, principalmente nei soggetti immunocompromessi), sia quando il test di Mantoux è positivo (per aumentare la specificità, principalmente nei soggetti vaccinati con BCG).
- o il test Mantoux o il test IGRA, ma non entrambi
- test IGRA e Mantoux insieme (per aumentare la sensibilità)
- solo il test IGRA, sostituendo il test di Mantoux.

C'è anche la tendenza all'utilizzo del solo test IGRA prima di una terapia anti-TNF- $\alpha$ . Alcune linee guida non propongono l'utilizzo dei test IGRA nei bambini sotto i 5 anni di età. Tuttavia, molte delle linee guida non utilizzano metodi oggettivi e trasparenti sia nel grado di evidenza che di raccomandazione, e raramente rivelano conflitti di interesse.

Dall'analisi delle differenti linee guida nazionali e raccomandazioni si evidenzia che i test IGRA sono sempre più raccomandati, principalmente nei *setting* a bassa incidenza, perché offrono una maggiore specificità combinata con vantaggi logistici<sup>32</sup>. Il test di Mantoux è ancora favorito nei *setting* ad alta incidenza e scarse risorse economiche. In generale, l'evidenza suggerisce che lo screening per LTBI (utilizzando sia il test di Mantoux che i test IGRA) dovrebbe essere idealmente confinato ai soggetti che sono ad alto rischio di progressione verso la malattia tubercolare e che potrebbero beneficiare della chemiopprofilassi se il test risultasse positivo.

L'utilizzo clinico dei test IGRA nei differenti gruppi a rischio è stato recentemente rivisto e raccomandazioni sono state pubblicate da organizzazioni internazionali inclusa l'OMS e l'ECDC<sup>33, 34</sup>. L'OMS generalmente scoraggia l'utilizzo degli IGRA e raccomanda l'utilizzo del test di Mantoux, ma solo nei *setting* a basso e medio reddito, indipendentemente dell'infezione da HIV. L'approccio dell'ECDC si basa sull'incidenza della Tuberculosis. In *setting* ad alta incidenza si suggerisce di non utilizzare gli IGRA per la diagnosi di LTBI poiché il focus della prevenzione e del controllo si basa prevalentemente sull'identificazione ed il trattamento dei casi di tubercolosi attiva. Nei *setting* a bassa incidenza viene suggerito un approccio a due *step*.

Nella diagnosi di tubercolosi attiva, l'ECDC suggerisce che i test IGRA non vengano utilizzati per sostituire i metodi diagnostici standard, perchè generalmente non evidenziano un valore aggiunto in molte situazioni cliniche, quando combinati con i metodi diagnostici standard per la diagnosi di malattia tubercolare. Tuttavia, in certe situazioni cliniche (ad es. in soggetti con tubercolosi extrapolmonare, o con indagini microscopiche negative nell'escreato e/o colture negative per *M. tuberculosis*, nella diagnosi di tubercolosi nei bambini o nella diagnosi differenziale con micobatteri non-tubercolari), l'ECDC suggerisce che i test IGRA potrebbero fornire delle informazioni supplementari come parte del processo diagnostico e del management di laboratorio.

Nella recente pubblicazione dell' *American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention*<sup>20</sup> vengono definite delle raccomandazioni per la diagnosi di LTBI basate sulla probabilità di infezione da *M. tuberculosis* e la probabilità di progressione a tubercolosi attiva. Si raccomanda di eseguire un test IGRA invece che un test Mantoux in bambini dai 5 anni in su sulla base dei seguenti criteri: a) sono probabilmente infetti da *M. tuberculosis*; b) hanno un rischio basso o intermedio di progressione a tubercolosi attiva; c) è stata presa la decisione di eseguire un test per la diagnosi di LTBI; d) hanno o non hanno una storia di vaccinazione con BCG o si ritiene improbabile un ritorno per l'eventuale lettura di un test di Mantoux.

Non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare un test Mantoux o un test IGRA come prima linea diagnostica in individui dai 5 anni in su che sono probabilmente infetti da *M. tuberculosis*, hanno un rischio elevato di progressione a tubercolosi attiva e per i quali è stata presa la decisione di eseguire un test per la diagnosi di LTBI.

Le linee guida raccomandano di non eseguire test per la diagnosi di LTBI in soggetti basso rischio di infezione e di progressione. Tuttavia nei casi in cui tali test vengano eseguiti per obblighi di legge o procedure nazionali, si suggerisce di utilizzare un test IGRA invece che un test Mantoux. Si suggerisce inoltre un test alternativo di conferma che può essere sia un test IGRA che un Test Mantoux. Viene infatti rimarcato il fatto che anche nei casi precedenti un test Mantoux è una alternativa accettabile, specialmente quando un test IGRA non è disponibile o troppo costoso. Quando viene eseguito anche il test di conferma, il soggetto viene considerato infetto solo se entrambi i test risultano positivi.

Viene inoltre suggerito di eseguire un Test Mantoux invece che un test IGRA nei bambini di età inferiore ai 5 anni per i quali è stata presa la decisione di eseguire un test per la diagnosi di LTBI.

Complessivamente, le indagini per lo *screening* dei contatti negli adulti sembrano suggerire un chiaro *trend* nella direzione di un aumentato utilizzo dei test IGRA, specialmente nei Paesi a bassa incidenza, principalmente utilizzando una strategia a due *step*<sup>31</sup>.

### **Valore predittivo dei test IGRA per la progressione a malattia tubercolare**

Sia il test di Mantoux che i test IGRA sono test accettabili ma con diverse limitazioni, non sono infatti in grado di: a) differenziare una LTBI da una malattia tubercolare attiva; b) distinguere una riattivazione da una reinfezione; c) predire accuratamente una progressione da LTBI a tubercolosi attiva<sup>32, 36</sup>. Quest'ultimo punto viene discusso in una recente meta-analisi<sup>35</sup>, dove si afferma nelle conclusioni che nessuno dei due test (Mantoux e IGRA) è in grado di predire il rischio di sviluppare una tubercolosi attiva, sebbene l'utilizzo dei test IGRA in certi gruppi può ridurre il numero di soggetti da considerare per la chemiopprofilassi.

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili suggeriscono che il valore predittivo dei test IGRA per la progressione a malattia tubercolare sia limitato e solo parzialmente superiore a quello del test di Mantoux<sup>38</sup>. Una recente lavoro italiano<sup>39</sup> relativo all'utilizzo del QuantiFERON-TB Gold PLUS test nello *screening* dei contatti, sottolinea: a) un miglioramento della sensibilità (a parità di specificità); b) come la differenza tra le due provette di antigeni (TB2-TB1 > 0.6UI/mL), utilizzata come stima indiretta dell'attivazione di linfociti specifici CD8+, sia associata con fattori indicanti un'accresciuta esposizione al *M. tuberculosis*; suggerendo che questo potrebbe permettere di identificare gli individui a maggior rischio di progressione a TB attiva. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per confermare questi dati.

Nei soggetti ad alto rischio (es.: soggetti con infezione da HIV) non sono attualmente disponibili dati che definiscano che i test IGRA siano migliori rispetto al test di Mantoux nel predire la progressione a tubercolosi attiva<sup>32, 37</sup>.

### **QuantiFERON TB Gold Plus**

Il QuantiFERON-TB Gold PLUS è un test diagnostico in vitro che consente di rilevare la risposta immunitaria cellulo-mediata ad antigeni peptidici specifici associati all'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*. Esso rappresenta una recente evoluzione del test precedentemente commercializzato (QuantiFERON-TB Gold In-Tube), caratterizzato da quattro provette dedicate (TB1 Antigeni, TB2 Antigeni, Mitogeno o controllo positivo, Nil o controllo negativo).

La provetta TB1 utilizza come antigeni specifici dei peptidi lunghi "ESAT6/CFP10 lunghi", e permette di evidenziare la risposta dei linfociti T CD4+, mentre la provetta TB2, per i peptidi coattati "ESAT6/CFP10 lunghi + corti", permette di rilevare sia la risposta dei linfociti T CD4+ che dei linfociti T CD8+. Nella seconda provetta, TB2, non è stato possibile coattare soltanto gli antigeni che evocano specificamente la risposta nei linfociti T CD8+ ("corti")

perché quelli che stimolano i linfociti T CD4+ (“lunghi”) effettuano un’importante “azione sinergica” con quelli che stimolano i linfociti T CD8+ (“corti”) nell’attivazione di questi ultimi. Soltanto la differenza TB2-TB1 può consentire, pertanto, un’idea della risposta dei linfociti T CD8+ “specifici”.

Ciascuna delle 4 provette deve essere inoculata con 1 ml di sangue venoso, rispettando il volume indicato dalla linea nera, ed agitata dopo il prelievo per consentire la completa integrazione del contenuto dei tubi con il sangue raccolto. Le provette possono essere conservate a temperatura ambiente, ma devono essere inviate al Laboratorio entro 16 ore dal prelievo. Il test, eseguito mediante tecnica ELISA, produce risultati quantitativi che sono interpretati oggettivamente utilizzando un software dedicato. Le caratteristiche procedurali del test (bassa/media complessità nell’esecuzione) lo rendono più facilmente inseribile nella routine di laboratorio rispetto al T-SPOT-TB.

I risultati ottenuti devono essere interpretati secondo lo schema seguente.

Nil (C. negativo) (IU/ml)	TB1 meno Nil o TB2 meno Nil (IU/ml)	Mitogeno (C. positivo) (IU/ml)	QFT-Plus Risultato	Interpretazione
≤ 8.0	≥ 0,35 e ≥ 25% del Nil	Qualsiasi	Positivo	Probabile infezione da <i>M. tuberculosis</i>
≤ 8.0	< 0.35	≥ 0.5	Negativo	Non probabile infezione da <i>M. tuberculosis</i>
≤ 8.0	≥ 0,35 e < 25% del Nil	≥ 0.5	Negativo	Non probabile infezione da <i>M. tuberculosis</i>
≤ 8.0	< 0.35	< 0.5	Indeterminato	Risultato indeterminato*
≤ 8.0	≥ 0,35 e < 25% del Nil	< 0.5	Indeterminato	Risultato indeterminato**
> 8.0	Qualsiasi	Qualsiasi	Indeterminato	Risultato indeterminato**

\*IND.: Assenza di risposta immunitaria cellulo-mediata agli antigeni ESAT-6 e/o CFP-10 del *M. tuberculosis* complesso ma in presenza di una risposta non idonea al test del Mitogeno o Controllo positivo. (Mitogeno o Controllo positivo < 0.5 UI/ml).

\*\*IND.: Il risultato non può essere interpretato per la presenza di un elevato background di IFN-γ [TB1 Meno Nil (Controllo negativo) o TB2 meno Nil ≥ 0,35 ma < 25% del Nil, oppure Nil > 8.0 UI/ml]

In un recentissimo studio<sup>41</sup>, seppur con un limitato numero di casi, anche il QuantiFERON-TB Gold Plus ha dimostrato un certo grado di variabilità nei risultati in test seriali in studenti afferenti ad Università tedesche, ma provenienti da Paesi ad alta incidenza tubercolare. Tale variabilità nei test seriali ha evidenziato una percentuale di conversioni e successive reversioni, che si è verificata soprattutto quando i valori di cut off delle provette con gli antigeni sono risultati ≥ 0.35 UI/ml ma < 1.0 UI/ml. Tale percentuale di variabilità, che aveva indotto precedentemente alcuni autori ad ipotizzare la definizione di una zona grigia, sembra tuttavia inferiore rispetto a quanto evidenziato nelle pubblicazioni relative al precedente test<sup>40, 42, 43</sup>. In caso di risultati positivi con il test QuantiFERON-TB Gold Plus compresi tra i valori ≥ 0.35 UI/ml ma < 1.0 UI/ml, si consiglia di ripetere in modo seriale il test per evitare inutili chemioprofilassi in soggetti che possono revertire nel tempo.

## T-SPOT-TB

T-SPOT-TB è una versione semplificata della tecnica ELISPOT (*enzyme-linked immunospot*) ed è un test diagnostico in vitro per il rilevamento (produzione di *spot*) delle cellule T effettrici che rispondono all'attivazione ad opera degli antigeni di *Mycobacterium tuberculosis* producendo IFN- $\gamma$ . Per ottimizzare la sensibilità del test vengono utilizzati due pannelli distinti di antigeni ESAT-6 e CFP10, posti in pozzetti separati all'interno di una micropiastra.

Il sangue venoso può essere raccolto in provette *vacutainer* di vario genere (*vacutainer* CPT citrato di sodio, *vacutainer* CPT eparina sodica, o *vacutainer* litio/eparina. Non sono utilizzabili provette con EDTA. Il prelievo deve essere mantenuto a temperatura ambiente e non refrigerato ma va inviato al laboratorio entro 8 ore dal prelievo. Questo tempo può essere prolungato utilizzando il reagente T-cellXtend (fornito da Oxford Immunotec). In questo caso il tempo può essere prolungato a 32 ore. Solo le provette *vacutainer* con litio/eparina possono essere utilizzate in associazione con il reagente T-cellXtend. Anche le provette Leucosep sono state validate per l'utilizzo nel test e possono essere utilizzate in associazione con il reagente T-cellXtend. Se il prelievo viene eseguito con provette CPT o Leucosep la separazione delle cellule è semplificata, essendo sufficiente centrifugare la provetta. In alternativa è possibile separare le cellule mononucleate su Ficoll. Le cellule mononucleate del sangue periferico vengono separate dal campione di sangue intero, lavate, contate, opportunamente diluite ed inoculate nei pozzetti della piastra. L'inoculo risulta pertanto standardizzato. I pozzetti sono priverestiti con gli anticorpi monoclonali anti-IFN- $\gamma$ . Alla fine delle procedure analitiche la produzione di uno spot rappresenta l'impronta di una singola cellula reattiva, e la conta degli spot ottenuti dà la misura della quantità di cellule T reattive presenti.

Normalmente, per un paziente immunocompetente, è possibile ottenere una quantità sufficiente di cellule mononucleate (PBMC: *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) proveniente da campioni di sangue venoso per eseguire il test secondo le indicazioni seguenti:

- Adulti e bambini di età superiore a 10 anni: un provetta CPT da 8 ml o due provette da 4 ml o una provetta da 6 ml di litio/eparina
- Bambini di età compresa tra 2 e 9 anni: un provetta CPT da 4 ml o una provetta di litio/eparina
- Bambini fino a 2 anni di età: una provetta pediatrica da 2 ml

I risultati ottenuti devono essere interpretati secondo lo schema seguente:

Numero SPOT Controllo Negativo	Numero SPOT ESAT6 e/o CFP10 meno Controllo Negativo	Controllo Positivo (PHA)	T-SPOT-TB Risultato	Interpretazione
≤ 10	≥ 6	≥ 20 o < 20	Positivo	Probabile infezione da <i>M. tuberculosis</i>
≤ 10	< 6	≥ 20	Negativo	Non probabile infezione da <i>M. tuberculosis</i>
≤ 10	< 6	< 20	Indeterminato	Risultato indeterminato*
> 10	≥ 6 o < 6	≥ 20	Indeterminato	Risultato indeterminato**

\***IND.**: Assenza di risposta immunitaria cellulo-mediata agli antigeni ESAT-6 e/o CFP-10 del *M. tuberculosis* complex ma in presenza di una risposta non idonea al test del PHA o Controllo positivo. (PHA o Controllo positivo <20 Spot).

\*\***IND.**: Il risultato non può essere interpretato per la presenza di un elevato background di IFN- $\gamma$  (Controllo negativo > 10 Spot).

## 5. TERAPIA ANTITUBERCOLARE

### Definizioni:

#### TB MDR:

Tubercolosi causata da *M. tuberculosis complex* resistente contemporaneamente ad almeno Isoniazide e Rifampicina.

#### TB XDR:

Tubercolosi causata da *M. tuberculosis complex* estensivamente farmaco resistente in particolare resistente ad Isoniazide, Rifampicina, Fluorochinolonici e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, Kanamicina, amikacina).

Lo schema per il trattamento del caso “nuovo” farmacosensibile escreato positivo prevede<sup>45,7:</sup>

- **fase di attacco:** 3-4 farmaci (4 in caso di forma aperta bacillifera), Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide, Etambutolo, per 2 mesi. Va menzionata la possibilità di sospendere la terapia con Etambutolo qualora il ceppo si manifesti totisensibile.

- **fase di continuazione o mantenimento:** 2 farmaci, Isoniazide e Rifampicina per mesi 4, 7, 10 a seconda della localizzazione e della gravità della forma.

In particolare 4 mesi di fase di continuazione (2 farmaci) in tutte le forme di TB ad esclusione di :

- TB meningea, TB polmonare escavata, TB ossea con presenza di raccolte per le quali la durata della terapia di continuazione sarà di almeno 7-9 mesi.
- Se il paziente persiste bacillifero alla fine della fase iniziale ed è un forte fumatore, diabetico, immunodepresso o presenta una malattia estesa a livello polmonare è consigliabile continuare la fase di continuazione per 7 mesi.

In caso si opti per una DOT (*daily observed therapy*) che consiste nella assunzione della terapia sotto osservazione del personale sanitario i farmaci possono essere assunti 3 volte per settimana; in caso contrario, si preferisce fare assumere la dose giornaliera di farmaco antitubercolare .

### Posologia dei farmaci antitubercolari nell'adulto

Farmaco	Dose giornaliera (mg/Kg)	Dose tri/settimanale (mg/Kg)
ISONIAZIDE	5 (4-6) max 300 mg/die	10 (8-12)
RIFAMPICINA	10 (8-12) max 600 mg/die	10 (8-12)
PIRAZINAMIDE	25 (20-30) max 2000 mg/die	35 (30-40)
STREPTOMICINA	15 (12-18) max 1000 mg/die	15 (12-18)
ETAMBUOLO	15 (15-20) max 1500 mg/die	30 (25-35)

## Posologia dei farmaci antitubercolari di prima linea in età pediatrica<sup>62</sup>

Farmaco	Dose Giornaliera	Dose Bi-settimanale
ISONIAZIDE	10 mg/kg (10-15) Dose massima 300 mg	20-30 mg/kg Dose massima 900 mg
RIFAMPICINA	15 mg/kg (10-20) Dose massima 600 mg	15 mg/kg (10-20) Dose massima 600 mg
PIRAZINAMIDE	35 mg/kg (30-40) Dose massima 2 gr	50 mg/kg Dose massima 2 gr
ETAMBUTOLO	20 mg/kg (15-25) Dose massima 2.5 gr	50 mg/kg Dose massima 2.5 gr

### Interruzione del trattamento antitubercolare

La sospensione della terapia antitubercolare è un evento non infrequente, in particolare in occasione di effetti collaterali associati al trattamento stesso. Lo specialista deve decidere se ricominciare dall'inizio il regime terapeutico o riprenderlo dal momento dell'interruzione a seconda del momento temporale e della durata della interruzione terapeutica. La sospensione del trattamento ha un impatto negativo maggiore sull'*outcome* se si presenta nella fase iniziale rispetto alla fase di continuazione. Infatti, l'interruzione nella fase iniziale, vista la carica batterica più elevata, comporta un rischio maggiore di sviluppo di antibiotico-resistenze. Se l'interruzione è superiore a 15 giorni e avviene nella fase iniziale è necessario ricominciare il trattamento dall'inizio. Se il paziente ha ricevuto più dell'80% della dose nella fase di continuazione e l'intervallo è stato inferiore ai tre mesi è indicato continuare fino alla conclusione del trattamento mentre se l'intervallo è superiore ai tre mesi si consiglia di ricominciare dall'inizio.



**TABELLA: Regimi antitubercolari in caso di mono-resistenza**

Resistenza <sup>a</sup>	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 (±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 (±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 (±S)	R, Mfx o Lfx, etionamide/protionamide (o PAS o cicloserina) e S (Am) per 3 mesi	R, Mfx o Lfx e etionamide/protionamide (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) e 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 di entrambi i polmoni

### Regimi terapeutici in caso di TB multifarmacoresistente (TB MDR)

Nella TB polmonare o extrapolmonare ogni volta che sia possibile un isolamento microbiologico e un'identificazione, lo schema applicato sarà sempre personalizzato sulla base del referto dei test di sensibilità.

Gli schemi terapeutici e la durata complessiva del trattamento della TB MDR<sup>46</sup>, stante l'assenza di sperimentazioni cliniche controllate, non sono definitivamente stabiliti, anche se è unanimemente riconosciuta l'opportunità di attenersi ai seguenti principi:

- utilizzare almeno 5 farmaci attivi in vitro comprendenti almeno 4 del gruppo A, B, C più Pirazinamide;
- se Pirazinamide non può essere utilizzata il regime deve essere potenziato con un farmaco del gruppo C o D, preferibilmente D2, se non possibile D3;
- utilizzare sempre tutti i farmaci di prima linea risultati attivi al test di sensibilità;

- includere sempre, se attivo, un fluorochinolone gruppo A (anche in età pediatrica, valutando attentamente il rischio di danno alle cartilagini di accrescimento)
- evitare l'impiego di farmaci che presentino resistenza crociata con quelli risultati non efficaci
- usare un farmaco iniettabile gruppo B (aminoglicosidico o capreomicina);
- usare la streptomina quando non possono essere impiegati gli altri tre farmaci iniettabili;
- se è necessario completare la serie dei 5 farmaci o ampliarne il numero a causa della gravità della forma, introdurre un farmaco del gruppo D2 e, se non possibile, del gruppo D3;
- aggiungere farmaci del gruppo D1 nei casi in cui vi sia resistenza all'Isoniazide senza però alti livelli di resistenza;
- somministrare tutti i farmaci al massimo dosaggio possibile e per il periodo più lungo possibile, al limite della loro tossicità;
- la fase di attacco deve durare almeno 8 mesi e, comunque, fino alla conversione batteriologica;
- la durata complessiva del trattamento è di 20 mesi;
- i trattamenti con somministrazione bi-trisettimanale sono sconsigliati.

## TABELLA: farmaci impiegati nella terapia della TB MDR

### **Gruppo A – Fluorochinoloni**

(Ciprofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina)

I fluorochinoloni andrebbero usati quando esiste evidenza della sensibilità del ceppo. Attenzione al prolungamento ECG del tratto QT e alle tendinopatie.

### **Gruppo B – Farmaci antitubercolari iniettivi**

(Streptomycin, Kanamicina, Amicacina, Capreomicina).

I Farmaci di questo gruppo dovrebbero essere somministrati solo in base ad una documentata sensibilità, secondo una scala di priorità basata su efficacia, effetti collaterali e costo. Se il ceppo è sensibile, la Streptomycin è il farmaco di scelta. Kanamicina e Amicacina rappresentano la logica seconda scelta, a causa del basso costo e dell'esperienza d'uso. Questi due farmaci sono considerati molto simili e presentano quasi il 100% di resistenza crociata. Se un ceppo risulta resistente ai farmaci sopra considerati, si deve usare la Capreomicina. Si deve porre attenzione alla funzionalità renale, al rischio di neuropatie periferiche e di ototossicità.

### **Gruppo C – Farmaci orali batteriostatici di seconda linea**

(Etionamide o Protionamide, Cicloserina o Terizidone, Linezolid, Clofazimina)

Questi farmaci vengono somministrati sulla base della suscettibilità, efficacia, effetti collaterali e costo.

Etionamide o Protionamide per la loro provata efficacia ed il basso costo, sono la prima scelta. Si segnalano effetti avversi gastrointestinali ed ipotiroidismo con Etionamide e Protionamide.

La Cicloserina viene comunemente aggiunta ad uno dei precedenti se necessitano due farmaci di questo gruppo, la stessa può comportare effetti avversi di natura neuropsichiatrica.

Il Terizidone contiene due molecole di Cicloserina e può essere usato in alternativa a questa, benché non vi siano studi comparativi.

Linezolid può comportare trombocitopenia, anemia e neuropatie periferiche.

### **Gruppo D 1: Pirazinamide, Etambutolo, Isoniazide (dose elevata)**

**Gruppo D 2 :** Bedaquilina, Delamanid sono nuove molecole introdotte in terapia rispettivamente nel 2013 e 2014; possono essere aggiunte nella terapia della TB MDR negli adulti, attualmente non vi è raccomandazione d'uso nei bambini.

### **Gruppo D 3: (PAS, Imipenem, Meropenem, Amoxicillina Clavulonato).**

I farmaci di questo gruppo non sono generalmente raccomandati nel trattamento dei casi di TB MDR, a causa della loro dubbia efficacia. Tuttavia possono essere presi in considerazione quando non è possibile disporre un regime terapeutico adeguato con i farmaci del Gruppo 4.

## **Tubercolosi estensivamente farmaco-resistente (TB XDR)**

Allo stato attuale per il trattamento della TBXDR valgono le indicazioni fornite per la terapia della TB MDR considerando in ogni caso di escludere fluorochinoloni e i farmaci iniettabili non attivi. La fase intensiva non deve essere inferiore a 8 mesi mentre la durata della fase di continuazione con almeno 5 farmaci efficaci non deve essere inferiore ai 20 mesi. Nelle forme TB XDR vanno impiegati i farmaci innovativi quali Bedaquilina e Delamanid.

### **Effetti collaterali della terapia antitubercolare**

I farmaci antitubercolari sono da assumersi preferibilmente in una singola somministrazione quotidiana per facilitarne l'aderenza terapeutica e l'assorbimento. La biodisponibilità dei farmaci antitubercolari è infatti maggiore quando avviene a stomaco vuoto. Gli eventi avversi gastrointestinali possono essere frequenti specialmente all'inizio della terapia antitubercolare. Per ridurre i sintomi i farmaci possono essere assunti la sera o essere associati con antiacidi (salvo in caso di fluorochinoloni di cui viene ridotto l'assorbimento). In alternativa uno *snack* leggero (*crackers*) può essere sufficiente a lenire i sintomi.

#### ERITEMA

Se compare eritema/*rash* di lieve entità può essere trattato con antistaminici. In caso si tratti di reazioni cutanee severe è consigliabile sospendere tutti i farmaci e reintrodurre i singoli farmaci uno alla volta con intervallo di due-tre giorni. (Rifampicina seguita da Isoniazide, Etambutolo e Pirazinamide), valutando quindi quale farmaco è in causa. Se compaiono petecchie può trattarsi di trombocitopenia dovuta a rifampicina; questo comporta la sospensione definitiva del farmaco e la sua sostituzione con regime adeguato.

#### FEBBRE DA FARMACI

La febbre in corso di tubercolosi può associarsi alla patologia stessa, soprattutto nei pazienti HIV positivi dove può comparire come reazione paradossa al trattamento. Nei soggetti HIV-negativi la febbre può dipendere dagli stessi farmaci antitubercolari; in tal caso è necessario sospendere i farmaci antitubercolari e, quando i pazienti sono apiretici, reintrodurre i singoli farmaci antitubercolari separatamente per dirimere quale farmaco abbia causato la febbre.

#### EPATITE DA FARMACI

L'aumento asintomatico delle transaminasi (AST/ALT) si verifica nel 20% circa dei soggetti in terapia antitubercolare standard con 4 farmaci. Se i valori delle transaminasi si mantengono tra 2 e 5 volte i valori normali, in assenza di sintomi, si può continuare il trattamento con controlli settimanali di transaminasi, bilirubinemia e fosfatasi alcalina. Se l'epatite è sintomatica con valori di transaminasi superiori a 3 volte quelli normali, oppure se l'epatite è asintomatica ma con transaminasi superiori a 5 volte i valori normali, è necessario sospendere i farmaci e rivalutare il quadro clinico e bioumorale. Nei pazienti con epatite sintomatica, i farmaci vanno reintrodotti dopo la normalizzazione delle transaminasi. Negli altri casi, i farmaci vanno somministrati nuovamente dopo il ritorno delle transaminasi al di sotto di due volte i valori normali. E' consigliabile reintrodurre i farmaci uno alla volta

ogni 5-7 giorni secondo il seguente ordine partendo dal farmaco meno epatotossico: Rifampicina-Isoniazide e Pirazinamide.

#### NEURITE OTTICA

La neurite ottica si può presentare nel 22,5 % pazienti che ricevono Etambutolo. Si consiglia quindi eseguire al basale un controllo oculistico e il test alla percezione del colore nonché ripetere mensilmente il test di percezione dei colori.

Etambutolo va sospeso in caso di anormalità del visus; se non c'è recupero della vista alla sospensione dell'Etambutolo in casi rari si può trattare di neurite da Isoniazide: in tale condizione è necessario sospendere anche tale farmaco.

#### NEUROPATIA PERIFERICA

Le persone a maggior rischio di neuropatia periferica sono le donne in stato di gravidanza, i pazienti HIV positivi, i diabetici, i soggetti malnutriti, gli anziani e coloro che fanno abuso di alcool. L'isoniazide è il farmaco in causa; per la prevenzione di tale effetto collaterale l'assunzione di Isoniazide deve essere sempre associata a Vitamina B6. Per curare la neuropatia vengono consigliati dosaggi elevati di vitamina B6; talora è necessario procedere alla sospensione del farmaco.

## La terapia antitubercolare in situazioni specifiche

#### GRAVIDANZA E PUERPERIO

La diagnosi di tubercolosi in stato di gravidanza non comporta in sé la necessità di interruzione di gravidanza per ragioni mediche.

La somministrazione della pirazinamide va limitata ai casi nei quali non ci siano alternative e nelle forme gravi di tubercolosi. Un possibile schema terapeutico alternativo è il seguente: Isoniazide + Rifampicina + Etambutolo per 2 mesi, poi Isoniazide + Rifampicina per 7 mesi. Lo schema terapeutico sopra riportato può essere somministrato anche durante l'allattamento. E' importante aggiungere vitamina B6, da somministrare anche al neonato (anche se non in trattamento con Isoniazide).

Sebbene Ciprofloxacina e Ofloxacina siano state utilizzate in alcuni casi di TB MDR in gravidanza, il loro uso non può essere raccomandato a causa dei possibili danni alle cartilagini di accrescimento del bambino. Tutti i fluorochinoloni non devono essere utilizzati durante l'allattamento.

#### INFANZIA

Nei bambini nei quali non si possa monitorare l'acuità visiva (< 5 anni), non è raccomandato l'impiego dell'Etambutolo. Ne va però considerato l'utilizzo nella TB causata da ceppi resistenti a Isoniazide e/o Rifampicina ma sensibili all'Etambutolo e nelle forme cavitari. Nei soggetti HIV-positivi con TB polmonare, la durata minima raccomandata di trattamento

è 9 mesi; per i bambini con forme extrapolmonari che coinvolgano ossa, articolazioni, SNC, o in caso di malattia miliare, la durata minima raccomandata di trattamento è di 9 mesi.

#### ETÀ AVANZATA

La tossicità epatica della pirazinamide aumenta con l'avanzare dell'età per cui si consiglia di evitare il farmaco se l'età è maggiore di 75 anni nel paziente non altamente bacillifero e se radiologicamente non sussistono escavazioni bilaterali estese.

#### EPATOPATIA CRONICA

Nei soggetti con valori di transaminasi (AST/ALT) superiori a 3 volte i valori normali va utilizzato uno o al massimo contemporaneamente due farmaci antitubercolari potenzialmente epatotossici (Pirazinamide, Isoniazide, Rifampicina). La Pirazinamide in questi casi si utilizza solo se indispensabile (ad esempio nella TB MDR). Gli schemi suggeriti non si basano su studi controllati e la loro durata è influenzata dal numero di farmaci potenzialmente epatotossici usati contemporaneamente.

In questi casi i controlli delle transaminasi e della bilirubinemia devono essere settimanali nelle prime 2 settimane, poi quindicinali fino al termine del 2° mese di terapia, in seguito mensili se i valori di transaminasi e bilirubina non aumentano significativamente.

#### INSUFFICIENZA RENALE

Per evitare di avere concentrazioni di picco troppo basse, nei pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento antitubercolare è raccomandato l'aumento dell'intervallo tra le somministrazioni dei farmaci, piuttosto che la riduzione delle dosi (vedasi Tabella). Eventualmente, considerare la misurazione dei livelli ematici dei farmaci. Nei pazienti in emodialisi, i farmaci antitubercolari vanno somministrati dopo la seduta emodialitica.

**TABELLA: farmaci antitubercolari di prima linea e insufficienza renale**

<b>Farmaco</b>	<b>Cambio di frequenza nella somministrazione?</b>	<b>Clearance creatinina minore di 30 ml/min o paziente in dialisi</b>
Isoniazide	NO	300mg/die
Rifampicina	NO	600mg/die
Etambutolo	SI	20-25 mg/kg 3 volte a settimana
Pirazinamide	SI	25-35 mg/kg 3 volte a settimana

## TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI

Per il rischio di comparsa della sindrome da immunoricostruzione (IRIS) si consiglia di sospendere il farmaco biologico e riprenderlo, se strettamente necessario, dopo almeno due mesi di terapia antitubercolare solo se presente la risposta radiologica e clinica.

### PAZIENTE HIV POSITIVO<sup>49</sup>

E' fortemente raccomandato l'inizio del trattamento antiretrovirale (cART) durante la terapia antitubercolare a prescindere dal valore dei linfociti T CD4+ e della viremia.

- In pazienti con linfociti T CD4+ < 50 cellule/ $\mu$ L è fortemente raccomandato l'inizio della cART a due settimane dall'inizio della terapia antitubercolare; tale attesa è consigliata per una valutazione precoce di segni/sintomi legati a possibili reazioni avverse ai farmaci antitubercolari;
- In pazienti con linfociti T CD4+ > 50 cellule/ $\mu$ L è fortemente raccomandabile l'inizio della cART tra 2 settimane e due mesi dall'inizio della terapia antitubercolare;
- In pazienti con tubercolosi del SNC la cART dovrebbe essere iniziata a 2 mesi dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta iniziale dei linfociti T CD4+.

## TERAPIA ANTIRETROVIRALE (CART)

La scelta del regime antiretrovirale (cART) deve essere adattata alla terapia antitubercolare ottimale nel singolo paziente.

Mantenendo come prioritario il criterio della più elevata efficacia virologica (per cui si rimanda alla sezione specifica), nella scelta vanno considerati i seguenti fattori: possibili interazioni farmacologiche (in particolare con le rifamicine), sensibilità farmacologica del virus HIV, eventuali comorbidità e altri fattori di rischio per tossicità o bassa tollerabilità di determinate molecole e aderenza attesa da parte del paziente verso l'intero trattamento.

### TABELLA: farmaci antiretrovirali e terapia antitubercolare

#### INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA (NRTI)

Poiché non esistono al momento studi clinici che consentano di individuare il *backbone* nucleosidico migliore nel paziente con tubercolosi, la scelta dovrà basarsi sulle considerazioni generali nel paziente senza tubercolosi.

#### FARMACI ANTI-CCR5 (\*\*)

L'associazione di rifampicina e maraviroc (MVC) è controindicata.

Rifabutina può essere utilizzata in pazienti che assumono maraviroc, e la dose di MVC (150 mg BID o 300 mg BID) è definita sulla base della co-somministrazione di altri farmaci che non inducano, o inducano, rispettivamente, il sistema CYP3A anti-CCR5 (\*\*)

### **INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRANSCRIPTASI INVERSA (NNRTI)**

Un regime cART di scelta da associare ad una terapia antitubercolare che includa rifampicina è rappresentato da un backbone nucleosidico più efavirenz (EFV).

L'uso di nevirapina in associazione a rifampicina può essere considerato nei pazienti che non tollerano EFV e senza altre valide opzioni terapeutiche.

L'uso di rilpivirina in associazione con rifampicina o rifabutina è sconsigliato per la riduzione dei livelli plasmatici di rilpivirina.

L'uso di etravirina in associazione a rifampicina deve essere evitato.

L'uso di etravirina in associazione a rifabutina è da evitare se il regime comprende anche inibitori delle proteasi (IP) quali darunavir/r, lopinavir/r, saquinavir/r per la potenziale marcata riduzione dei livelli plasmatici di rifabutina.

Se etravirina non è coamministrata con gli IP suddetti, allora rifabutina può essere somministrata alla dose di 300 mg QD.

### **INIBITORI DELLA PROTEASI (IP/r)**

L'utilizzo di IP/r è possibile se associato a rifabutina.

La dose di rifabutina deve essere ridotta a 150 mg una volta al giorno se in associazione a un inibitore delle proteasi

Si raccomanda l'esecuzione della TDM di rifabutina nei pazienti in terapia con tutti gli IP.

Regimi cART più complessi (es. associazioni di due IP più ritonavir ovvero di IP e NNRTI) è da riservare a casi in cui l'impiego sia strettamente indispensabile e sotto attento monitoraggio clinico e di TDM.

### **INIBITORI DELLA FUSIONE**

L'utilizzo di enfuvirtide non appare condizionato da limitazioni specifiche.

### **INIBITORI DELL'INTEGRASI**

L'utilizzo di raltegravir, alla dose di 400 mg BID, in associazione a rifampicina può essere considerato una alternativa ad EFV.

L'utilizzo di dolutegravir con aggiustamento di dose (50 mg BID) in associazione a rifampicina può essere considerato in assenza di resistenza di classe INI.

L'utilizzo di dolutegravir con rifabutina non necessita di aggiustamento di dose.

L'utilizzo di elvitegravir/cobi sia con rifampicina che con rifabutina deve essere evitato.



Anti- CCR5 (\*\*):

- L'associazione di rifampicina e maraviroc è controindicata.
- Rifabutina può essere utilizzata in pazienti che assumono maraviroc, e la dose di MVC (150 mg BID o 300 mg BID) è definita sulla base della cosomministrazione di altri farmaci che non inducano, o inducano, rispettivamente, il sistema CYP3A.

## Monitoraggio del trattamento antitubercolare

La tubercolosi deve essere seguita con regolarità, dal punto di vista clinico, laboratoristico e strumentale, in modo da garantire il monitoraggio del decorso della malattia dal momento "0", fino al risultato finale della cura.

Prima di iniziare il trattamento si deve delineare la situazione di base in ordine all'obiettività clinica e strumentale, allo stato batteriologico e alla funzionalità dei principali organi.

La cadenza dei controlli routinari è la medesima per tutte le forme cliniche, ma presenta peculiarità relative allo schema terapeutico adottato e alla localizzazione della malattia. La tabella seguente descrive i controlli laboratoristici di routine che devono essere eseguiti in tutti i casi; il ricorso ad ulteriori accertamenti va personalizzato nel singolo paziente a seconda dell'andamento clinico e delle comorbidità.

### TABELLA: monitoraggio del paziente in terapia antitubercolare

Al basale, eseguire emocromo completo, albumina, transaminasi, acido urico, creatinina, sierologia per epatite B, C, test HIV, test di gravidanza.
Controllo mensile della funzionalità epatica, monitoraggio di acido urico se in corso terapia con pirazinamide e della funzionalità renale se in corso terapia con aminoglicosidi o altri farmaci nefrotossici.
Controllo dell'escreato (microscopico diretto e colturale) fino alla negativizzazione dello stesso, e comunque alla fine del 1° mese, 2° mese e alla fine della terapia.
Controllo radiologico dopo fase iniziale (fine del 2° mese di terapia), al termine della terapia e dopo 1 anno o comunque fino alla stabilizzazione degli esiti fibrotici.
Studio della visione dei colori e potenziali evocati visivi – PEV se in atto terapia con etambutolo.
Controllo della funzione uditiva se la terapia include aminoglicosidi.

## 6. GESTIONE DEL CASO INCLUSI I PERCORSI EXTRA-OSPEDALIERI

La localizzazione polmonare costituisce la presentazione clinica più frequente della malattia tubercolare manifestandosi con tosse persistente (>2/3 settimane), eventualmente associata a perdita di peso, febbre/febbricola, sudorazione notturna ed emottisi. La malattia tubercolare extrapolmonare (10-42% dei casi) oltre alla pleura e ad altre sierose (pericardio, peritoneo) può coinvolgere le linfoghiandole, l'apparato osteoarticolare e genitourinario, il sistema nervoso centrale e, più raramente, tutti i distretti corporei (forma disseminata)<sup>44</sup>.

Il paziente con sospetta tubercolosi (TB) deve essere visitato prontamente da uno specialista che porrà in essere gli accertamenti richiesti dal caso. In particolare, in caso di paziente in grado di espettorare è importante effettuare con urgenza (referto entro 24 ore) esame microbiologico dell'escreato. Solo in presenza di 2 campioni di esame microscopico dell'escreato negativi nella stessa giornata è possibile definire come non significativamente contagioso il caso sospetto. Se il paziente è negativo per BAAR all'esame per escreato e permane il sospetto clinico di tubercolosi polmonare si suggerisce di effettuare comunque una fibrobroncoscopia prima di iniziare la terapia specifica in modo da rilevare su BAL la presenza eventuali micobatteri resistenti.

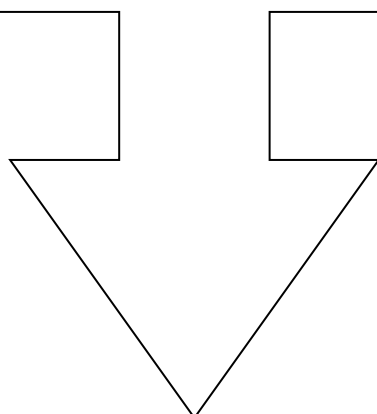
In caso di sospetta TB respiratoria, si consiglia di far indossare al paziente la mascherina chirurgica evitando la contiguità con pazienti immunocompromessi. Il personale di assistenza non deve assumere particolari precauzioni se non quelle universali. Il sospetto e/o la diagnosi di TB respiratoria non costituisce di per sé motivo di ricovero in Ospedale ai fini del prosieguo dell'iter diagnostico o per le cure, a meno che non lo richiedano le condizioni cliniche del paziente o vi siano condizioni socio-demografiche (ad esempio, pazienti senza fissa dimora, conviventi di soggetti immunodepressi o di bambini di età ≤ 5 anni, pazienti residenti in comunità) che non sia possibile modificare o rispetto alle quali non siano praticabili soluzioni alternative. Se il paziente con TB non viene ricoverato vanno resi disponibili servizi territoriali che gestiscano il trattamento, verifichino le condizioni abitative, e controllino l'aderenza del paziente alle prescrizioni clinico terapeutiche e comportamentali<sup>47, 13, 48</sup>.

Il ricovero ospedaliero di pazienti con TB respiratoria bacillifera e quindi ritenuti contagiosi (cioè con esame microscopico dell'escreato positivo per bacilli acido-alcool resistenti – BAAR) deve essere realizzato prioritariamente nei reparti di Malattie Infettive che presentino stanze con pressione negativa. Nel caso in cui una persona affetta da TB respiratoria bacillifera non intenda sottoporsi alle terapie necessarie e rappresenti un pericolo per la salute Pubblica, una volta verificata l'impossibilità di alternative, compresa la somministrazione di farmaci sotto osservazione diretta, se ne può disporre il ricovero coatto ai sensi del Testo Unico della Legge Sanitaria<sup>47</sup>.

## Gestione del paziente con TB respiratoria bacillifera (su escreato)

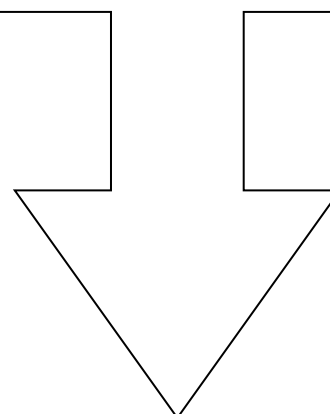
- **Isolamento domiciliare:** paziente affidabile (non abuso di alcool o droghe), in grado di mantenere l'isolamento domiciliare e di coprirsi la bocca se tosse, domicilio stabile dotato di stanza singola con bagno, assenza di bambini di età  $\leq 5$  anni o soggetti immunodepressi, o almeno immediata valutazione per TB latente per tali soggetti;
- **Condizioni cliniche:** emodinamica stabile, assenza di insufficienza respiratoria, AIDS o severa debilitazione;
- **TB:** assenza di forme cavitarie, emottisi, miliare, pericardite, meningite
- **Rischio ridotto di MDR-TB:** non recidiva, non contatto con paziente MDR, non provenienza da Paese con alti tassi di MDR TB

- **Se non possibilità di isolamento domiciliare adeguato**
- **Se condizioni cliniche NON stabili:** quadro emodinamico e/o respiratorio, AIDS, severa debilitazione
- **TB:** emottisi, forme cavitarie, miliare, pericardite, meningite
- **Se alto rischio di MDR:** recidiva, contatto con paziente MDR, provenienza da Paese ad alti tassi di MDR TB



### CURA DOMICILIARE

(in presenza di tutte e 4 le condizioni)



### RICOVERO IN OSPEDALE

(in presenza  $\geq 1$  condizione)

## Ricovero ospedaliero del paziente con TB respiratoria bacillifera

Una volta accolto in Ospedale<sup>47</sup>, il paziente con TB respiratoria bacillifera va posto in isolamento respiratorio.

- I pazienti ricoverati in Ospedale per i quali sia posta una diagnosi di TB respiratoria e che abbiano un esame microscopico dell'espettorato positivo per BAAR, devono permanere in isolamento fino a quando non abbiano completato almeno 2 settimane

di terapia appropriata, stiano migliorando clinicamente ed abbiano tre espettorati consecutivi (ovvero un aspirato gastrico) negativi all'esame microscopico per BAAR, raccolti in giorni diversi.

- I pazienti ricoverati in Ospedale per i quali sia posta una diagnosi di TB respiratoria e che non abbiano mai presentato positività per BAAR all'esame microscopico dell'espettorato (avendone eseguiti almeno due ed indipendentemente dai risultati di esami microscopici su BAL o di esami molecolari su campioni respiratori)
- I pazienti con TB respiratoria con escreti a bassa carica BAAR ( $\leq ++$ ), con risoluzione della tosse, in assenza di tubercolosi laringea, potranno essere dimessi dall'Ospedale se coesistono le seguenti condizioni: condizioni cliniche adeguate, completamento di almeno 2 settimane di terapia appropriata, aderenza alla terapia antitubercolare ed adeguato isolamento respiratorio domiciliare (**vedasi pagina precedente**) fino a negativizzazione del reperto microscopico dell'espettorato.
- Pazienti con TB respiratoria MDR (multi-resistente ad almeno isoniazide e rifampicina), sospetta o accertata, dovrebbero proseguire l'isolamento respiratorio finché non si sia ottenuto un test rapido di resistenza alla rifampicina negativo o un esame colturale negativo di campioni respiratori a meno che si dimostri che la TB è causata da un ceppo non MDR e ricorrano le condizioni sopra descritte per la sospensione dell'isolamento.

#### COME ATTUARE L'ISOLAMENTO RESPIRATORIO IN OSPEDALE

- I pazienti con TB respiratoria contagiosa accertata vanno posti in isolamento respiratorio in stanze singole chiaramente riconoscibili mediante l'apposizione di segnaletica standardizzata che riporti la data di isolamento.
- L'isolamento respiratorio per tutti i pazienti con TB contagiosa accertata andrebbe realizzato preferibilmente in stanze a pressione negativa o, ove queste non siano disponibili, in stanze con ventilazione verso l'esterno.
- L'isolamento in stanze a pressione negativa è necessario per:
  - pazienti con TB MDR sospetta o accertata
  - pazienti con TB respiratoria in reparti nei quali siano ordinariamente presenti pazienti gravemente immunodepressi (ad esempio pazienti con AIDS)
- Le stanze a pressione negativa dovranno rispondere almeno alle seguenti specifiche tecnologiche:
  - le stanze dovranno essere ben sigillate all'esterno e dotate di dispositivi che facciano chiudere automaticamente le porte
  - la ventilazione dovrà assicurare  $\geq 12$  ricambi d'aria per ora per le stanze di nuova costruzione e  $\geq 6$  ricambi d'aria per ora per quelle già esistenti.
  - l'aria dovrà essere emessa direttamente all'esterno e lontano da riprese d'aria. Se ciò non fosse possibile e se l'aria sarà fatta ricircolare, sarà necessario filtrarla attraverso filtri HEPA.

- Il corretto funzionamento delle stanze a pressione negativa va verificato con controlli periodici.
- ai pazienti ricoverati in isolamento respiratorio per TB contagiosa, accertata o sospetta, deve essere richiesto, con spiegazioni adeguate, di indossare una maschera chirurgica ogni qualvolta escano dalla stanza. E' auspicabile che i pazienti con TB MDR sospetta o accertata non lascino la stanza se non per motivi strettamente assistenziali.

#### **PROCEDURE DIAGNOSTICHE O INTERVENTI CHIRURGICI**

- Le procedure diagnostiche generanti aerosol come la fibrobroncoscopia (FBS), l'esecuzione di induzione dell'espettorato, la nebulizzazione, dovrebbero essere eseguite in aree appositamente attrezzate e ventilate e preferibilmente a pressione negativa per tutti i pazienti con sospetta o accertata TB respiratoria e per tutti i pazienti, indipendentemente dal sospetto di TB, in ambiti assistenziali nei quali siano presenti soggetti immunodepressi.
- Se necessario un intervento chirurgico d'urgenza in un paziente affetto da TB respiratoria bacillifera accertata o sospetta, è opportuno programmare lo stesso come ultimo della lista in modo da provvedere al maggior numero di ricambi d'aria possibili. Dopo l'intervento il personale dovrà utilizzare facciali filtranti approvati FFP3 senza valvola espiratoria o comunque rispondenti ai requisiti tecnici previsti per le mascherine chirurgiche. L'intubazione e l'estubazione del paziente devono essere effettuate possibilmente nella stanza di isolamento respiratorio. In caso sia necessario effettuare tali manovre in sala operatoria la porta della stessa dovrà essere chiusa in modo da assicurare per un tempo adeguato i ricambi d'aria sufficienti a rimuovere il 99% delle particelle aeree; in sala operatoria è opportuno prevedere un possibile uso temporaneo di filtro HEPA aggiuntivo portatile.
- Non sono necessarie procedure specifiche o straordinarie per la sanificazione delle stanze di isolamento per pazienti con TB. Le corrette procedure di decontaminazione, pulizia e sterilizzazione degli strumenti critici utilizzate ordinariamente sono sufficienti anche a prevenire il rischio di trasmissione del micobatterio tubercolare.

#### **MISURE DI PROTEZIONE INDIVIDUALE PER OPERATORI SOCIO-SANITARI, STUDENTI E VISITATORI (vedi anche cap.8)**

- Per l'assistenza a pazienti in isolamento è raccomandato l'utilizzo di facciali filtranti FFP2 (anche con valvola espiratoria). L'utilizzo di facciali filtranti di livello di protezione superiore (FFP3) può essere considerato in situazioni di rischio elevato ad esempio nell'assistenza a pazienti con TB MDR (in particolare ove questa avvenga in locali non dotati di un alto numero di ricambi d'aria) o durante manovre che inducano la tosse in pazienti con TB contagiosa sospetta o accertata.

- L'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale deve essere accompagnato da adeguati programmi di formazione degli operatori sanitari che li utilizzano.
- L'ammissione dei visitatori alle stanze di isolamento andrà regolamentata: i visitatori ammessi alle stanze di isolamento dovranno utilizzare i medesimi dispositivi di protezione individuale previsti per gli operatori sanitari.

### **Assistenza ambulatoriale**

La gestione del malato è compito delle strutture ambulatoriali di Malattie Infettive o pneumologia. Per i pazienti con co-infezione da HIV le strutture di riferimento sono esclusivamente quelle di Malattie Infettive. Le strutture sanitarie di riferimento assicurano la scelta del regime terapeutico più adeguato e una stretta sorveglianza del paziente fino al termine del trattamento.

Poiché la non adesione al trattamento del paziente rappresenta un problema centrale nel controllo della tubercolosi è essenziale adottare strategie efficaci per ottenere un elevato livello di adesione. A tal fine è fondamentale assicurare una corretta informazione ed educazione del paziente ed eventualmente ricorrere alla somministrazione dei farmaci antitubercolari, anche in associazione, sotto osservazione diretta da parte di personale sanitario (DOT, *directly observed therapy*).

### **La consegna del farmaco**

La consegna del farmaco è un momento critico del trattamento della TB, in quanto, oltre a coincidere con le previste verifiche periodiche dei parametri clinico-strumentali, della *compliance* e della correttezza di assunzione dei farmaci, rappresenta anche un'opportunità per rinforzare l'informazione sanitaria, sostenendo e guidando il paziente lungo il decorso della malattia.

La consegna non deve mai superare la cadenza mensile, ma tali termini devono essere abbreviati, con eventuale passaggio alla DOT, se sorge il sospetto di scarsa adesione al trattamento.

## 7. SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA E PREVENZIONE

La TB come problema di sanità pubblica richiede la continuità di un sistema di sorveglianza in grado di descrivere accuratamente il fenomeno e l'attuazione di programmi di intervento adatti alle realtà epidemiologiche.

E' compito dei Dipartimenti di Prevenzione attuare, in modo omogeneo, interventi di prevenzione e di controllo adeguati alla situazione epidemiologica e rivolti in particolare ai gruppi a rischio.

### I flussi informativi

Il sistema di notifica della tubercolosi attiva è un elemento indispensabile per il programma di controllo della malattia.

Gli obiettivi della sorveglianza sono descrivere l'andamento temporale dell'endemia tubercolare e identificare l'eventuale presenza di gruppi ad alto rischio, per indirizzare in maniera efficace interventi e risorse.

La notifica dei casi di tubercolosi (Decreto Ministero della sanità 15 dicembre 1990 e Decreto Ministero della Sanità 29 luglio 1998) prevede:

#### la segnalazione:

qualsiasi caso di TB attiva, **anche sospetto**, deve essere segnalato da parte del medico che pone la diagnosi **entro 48 ore** al Servizio individuato nell'ambito del Dipartimento di Prevenzione, utilizzando la scheda di segnalazione di malattia infettiva.

#### la notifica:

I casi accertati di TB sono notificati come malattia infettiva di classe III<sup>^</sup> attraverso la scheda di sorveglianza clinica epidemiologica (corrispondente alla scheda di notifica – Mod. 15 Sanità pubblica Classe III di cui al D.M. 29 luglio 1998), finalizzata a raccogliere informazioni più complete sul malato, sull'agente eziologico, gli strumenti diagnostici, i fattori di rischio, ecc., che deve essere trasmessa al Servizio individuato nell'ambito del Dipartimento di Prevenzione con i dati disponibili e noti al momento.

Il Servizio individuato nell'ambito del Dipartimento di Prevenzione provvederà a compilare ed aggiornare nei tempi successivi la scheda di sorveglianza clinica epidemiologica al fine di raccogliere tutti i dati richiesti dalla stessa ed inserirli quindi nella Linea di lavoro Malattie infettive nella piattaforma SIASI del Sistema Informativo Sanitario Regionale (allegato 1).

Devono essere notificati tutti i **nuovi casi** e le **recidive** di tubercolosi attiva polmonare ed extrapolmonare, indipendentemente dalla contagiosità, inclusi i casi di complesso primario attivo (decreto 29 luglio 1998 Modificazione alla scheda di notifica di caso di tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare allegata al decreto ministeriale 15 dicembre 1990).

Sono notificati anche i casi individuati con diagnosi autoptica.

Se il paziente è ricoverato in ospedale la segnalazione/notifica di tubercolosi va indirizzata attraverso la Direzione Medica Ospedaliera.

Il Servizio individuato nell'ambito del Dipartimento di Prevenzione

- segnala il caso all'Azienda Sanitaria di competenza se il paziente è residente o domiciliato in altra Azienda
- avvia l'inchiesta epidemiologica al fine di individuare i contatti a rischio.

### **Sorveglianza dell'esito del trattamento**

Il monitoraggio dell'esito del trattamento è essenziale per la valutazione dell'efficacia del sistema di controllo. Un programma di controllo della tubercolosi può essere considerato efficace se la percentuale di esiti favorevoli è  $\geq$  al 85% dei soggetti trattati<sup>48</sup>.

La scheda di sorveglianza sull'esito del trattamento della tubercolosi polmonare (allegato 2) va compilata solo per i soggetti con tubercolosi polmonare dal medico del Centro clinico che inizia il trattamento antitubercolare, oppure continua il trattamento nel caso il paziente si sia trasferito da altro Centro oppure chiude il programma terapeutico; le schede sono inviate al Dipartimento di Prevenzione territorialmente competente rispetto alla residenza del paziente, a fine terapia.

### Segnalazione di isolamento dei micobatteri

I laboratori di microbiologia delle strutture sanitarie regionali trasmettono semestralmente all'Area promozione salute e prevenzione della Direzione Centrale i dati relativi alle identificazioni del micobatterio tubercolare effettuate.

### Monitoraggio delle resistenze

Tutti i Laboratori che eseguono test di sensibilità per *M. tuberculosis complex* devono far pervenire i dati relativi a tali test (programma regionale sorveglianza resistenze batteriche).

## **Certificazioni medico legali**

### **Modelli INPS**

I lavoratori dipendenti che in tutta la loro vita abbiano versato più di 52 settimane di contributi, sono assicurati contro la TB ed hanno diritto a una indennità economica corrisposta dall'INPS (Regio Decreto Legge n° 636 del 14.04.1939). La compilazione dei modelli INPS è compito del medico che ha in cura il malato con tubercolosi.

Per le sue ricadute economiche l'omissione della compilazione della modulistica INPS configura una negligenza per la quale il malato potrebbe chiedere conto al suo curante. I modelli INPS sono reperibili sul sito [www.inps.it](http://www.inps.it) e compilabili online.

I test di *screening*, le prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio e le altre prestazioni specialistiche richieste per il controllo della tubercolosi (malattia e infezione tubercolare latente), vanno erogati a titolo gratuito, ai sensi dell'art. 5 del D.M. 1 febbraio 1991 e del D.Lgs. 29 aprile 1998 n. 124 e successive modifiche e integrazioni in quanto disposte nel prevalente interesse di salute collettiva. È auspicabile che i farmaci antitubercolari possano essere erogati direttamente dalle strutture preposte.



## Obiettivi generali

### a. monitorare l'andamento della malattia tubercolare nella popolazione

La corretta notifica dei casi, i dati delle schede epidemiologiche di caso TB e dei relativi contatti, e le schede di monitoraggio dell'esito del trattamento della malattia tubercolare sono gli elementi fondamentali per un'articolata elaborazione che permetta di valutare realisticamente l'impatto medico-sociale della malattia tubercolare.

### b. ridurre la diffusione della malattia tubercolare nella popolazione

Il controllo della malattia tubercolare nei contesti epidemiologici a bassa incidenza, quale l'Italia, avviene principalmente tramite la prevenzione della trasmissione di *M. tuberculosis* da parte dei soggetti contagiosi e la prevenzione della progressione dell'infezione tubercolare latente a TB attiva. La rilevazione e la segnalazione in tempi rapidi dei casi sospetti di TB è un'attività cruciale nei programmi di controllo della TB in quanto il trattamento farmacologico adeguato dei casi di TB attiva interrompe la catena di trasmissione della malattia. La segnalazione dei nuovi casi di TB è fondamentale per dare inizio a quelle attività di sanità pubblica volte alla ricerca dei contatti di TB contagiosa e alla sorveglianza degli esiti del trattamento nei casi di TB attiva e latente. La valutazione dei contatti dei casi di TB contagiosa rappresenta il metodo più produttivo per l'identificazione di quelle persone, adulte o meno, che abbiano contratto l'infezione e siano a rischio di progressione della malattia.

## Gestione dei contatti

### Quando avviare l'indagine?

Per ogni paziente nel quale venga posta una diagnosi di TB respiratoria va determinato il grado di contagiosità in base alla localizzazione anatomica (polmonare o laringea), ai reperti microbiologici (positività dell'espettorato per bacilli alcol-acido resistenti [BAAR] all'esame microscopico, e radiologici (presenza di cavitazioni) e ad altri elementi che favoriscano la contagiosità (tosse frequente, canto, contatti sociali frequenti in spazi confinati) ai fini delle conseguenti decisioni sulla ricerca, screening e trattamento dei contatti.

### Raccomandazioni:

- *La ricerca dei contatti va iniziata per ogni caso di TB respiratoria con positività per BAAR dell'esame microscopico di campioni biologici respiratori: espettorato spontaneo o indotto, liquido di lavaggio broncoalveolare, aspirato bronchiale. Prima di avviare la ricerca dei contatti, appare opportuno eseguire sul campione con positività microscopica per BAAR un test di amplificazione diretto al fine di confermare la diagnosi<sup>47</sup>.*

- *La ricerca dei contatti può essere intrapresa in caso di TB respiratoria con negatività dell'esame microscopico e ai test di amplificazione diretta, ove esistano fattori di aumentata suscettibilità dei contatti. La necessità di proseguire lo screening ed il trattamento dei contatti, va quindi rivalutata quando si renda disponibile il risultato dell'esame colturale<sup>47</sup>.*
- *La ricerca dei contatti non è indicata in caso di TB extrapolmonare<sup>47</sup>.*

## Ricerca della fonte

L'inchiesta epidemiologica ha lo scopo anche di individuare l'eventuale fonte dell'infezione: va quindi effettuata per ogni caso di TB notificato, quando sia probabile un'infezione recente. Tale azione è generalmente utile quando venga riscontrata un'infezione tubercolare in un bambino molto piccolo (di età inferiore o uguale ai 5 anni) o in una persona affetta da grave immunodepressione, oppure quando venga riscontrato un *cluster* di cuticonversioni in situazioni ad alto rischio. Lo scopo della ricerca della fonte dell'infezione è la determinazione di chi abbia effettivamente contagiato la persona con TB attiva o latente, se la persona è ancora contagiosa, se è stata già formulata una diagnosi e se il caso sia stato adeguatamente segnalato<sup>47</sup>. Lo strumento generalmente utilizzato per ricercare la fonte è la prova tubercolinica e/o l'IGRA test, seguito dall'eventuale radiografia del torace, da effettuarsi in prima battuta in soggetti in età avanzata o immunodepressi.

## Su chi eseguire l'indagine?

*M. tuberculosis* è quasi sempre un'infezione trasmissibile per via aerea. I microrganismi patogeni vengono trasmessi nelle secrezioni in "droplet nuclei" che vengono espulsi nell'ambiente da un paziente affetto da TB contagiosa con la tosse, durante l'eloquio o il canto. La trasmissione dell'infezione tubercolare viene determinata da alcune **caratteristiche del caso fonte** (come la concentrazione di microrganismi nell'escreato, la presenza di lesioni cavitari, la frequenza e l'intensità della tosse), dal **grado di suscettibilità del soggetto che viene in contatto** con i microrganismi (come la evenienza di una pregressa esposizione a *M. tuberculosis*, la resistenza innata all'infezione, la suscettibilità all'infezione determinata da cause plausibilmente genetiche o immunologiche), dalle **caratteristiche dell'esposizione** (come la frequenza e la durata dell'esposizione, il volume d'aria condiviso con il paziente contagioso, la ventilazione dell'ambiente condiviso, l'esposizione a raggi ultravioletti), **la virulenza dei microrganismi**<sup>47</sup>.

## Raccomandazioni:

- *Vanno prese in considerazione per la definizione della lista dei contatti persone che abbiano condiviso lo stesso spazio aereo ristretto con il caso indice, di norma **nei tre mesi antecedenti** la comparsa di segni e sintomi o del primo reperto di malattia compatibile con TB.*

- *I contatti identificati vanno classificati per livello di esposizione (metodo dei cerchi concentrici) tenendo in considerazione la durata dell'esposizione durante il periodo di contagiosità (almeno 8 ore) e la cubatura dell'ambiente condiviso.*

Sulla base della durata dell'esposizione i contatti possono essere classificati in:

- **contatti familiari** (condivisione dell'abitazione) e **contatti assimilabili** a quelli familiari (condivisione di uno spazio ristretto per un periodo cumulativo di durata elevata ad es. compagni di classe, reclusi nella stessa cella);
- **contatti regolari** (condivisione di uno spazio ristretto per un periodo cumulativo inferiore, ad esempio persone che utilizzano gli stessi mezzi di trasporto, che condividono regolarmente i pasti);
- **contatti occasionali** (minori di 8 ore, significativi per bambini <5 anni se pazienti altamente contagiosi).

Sulla base del rischio di progressione della malattia vanno considerate a rischio aumentato le seguenti categorie di persone: bambini di età uguale o inferiore a 5 anni, persone con infezione da HIV, persone che assumano cronicamente farmaci immunosoppressori (inclusi chemioterapia antitumorale, farmaci contro il rigetto d'organo, antagonisti del TNF alfa), tossicodipendenti iniettivi, soggetti affetti da neoplasia maligna (solida o ematologica), persone affette da altre condizioni mediche: essere sottopeso, silicosi, diabete mellito, gastrectomia, *bypass* digiuno-ileale, insufficienza renale cronica, emodializzati<sup>47</sup>.

Nella ricerca dei contatti va stabilito uno schema di priorità. La ricerca andrà iniziata in primo luogo tra i contatti familiari ed assimilabili ed estesa anche ai contatti regolari e successivamente ai contatti occasionali qualora si rilevi tra i contatti già valutati un tasso di prevalenza dell'infezione TB superiore a quello atteso nella popolazione generale di riferimento, oppure qualora il caso indice abbia elevata contagiosità, secondo il modello dei cerchi concentrici.

Nella valutazione dei contatti eleggibili allo *screening*, siano essi familiari o assimilabili, regolari od occasionali, andrà data priorità ai contatti maggiormente suscettibili al rischio di progressione della malattia.

E' auspicabile che i contatti ricevano adeguate informazioni sui rischi di sviluppare la malattia, sui sintomi di TB sulla base della valutazione del rischio individuale, possibilmente anche in forma scritta. Nell'attività di informazione appare opportuno avvalersi di mediatori culturali in aree ad alta prevalenza di immigrati<sup>47</sup>.

Per la raccolta delle informazioni nell'indagine sui contatti sono disponibili le schede "Scheda individuale per contatto a rischio (*follow up*)" (allegato 3), "*Information for contact tracing after TB exposure*" (allegati 4 e 4°) e "Scheda individuale screening tubercolinico" (allegato 5).

### **Indagine sui contatti in contesti particolari**

Per impedire che un caso recente di TB contagiosa possa esitare in un evento epidemico è necessario identificare particolari situazioni ad alto rischio di trasmissione che coinvolgono

un numero considerevole di persone. Inoltre, talora, la notifica di un caso di TB contagiosa può suscitare l'attenzione dei mass media con ripercussioni sull'opinione pubblica, come nel caso di scuole o mezzi di trasporto collettivi. In tali contesti è opportuno che l'attività di ricerca dei contatti venga accuratamente pianificata e condotta, in accordo con le indicazioni internazionali, e che sia prestata particolare attenzione agli aspetti educativi sul controllo della TB.

### *Raccomandazioni*

#### **Scuola**

*Quando si verifica un caso di TB in una scuola, il personale dei servizi responsabili delle attività di sorveglianza deve visitare la scuola, rendersi conto della situazione logistica, delle caratteristiche strutturali ed ottenere un piano della frequenza delle attività curricolari ed extracurricolari di insegnanti, ausiliari ed alunni.*

*Se ad uno studente viene diagnosticata una TB contagiosa, tutti gli alunni che ne condividano la classe per attività didattiche devono essere valutati prioritariamente nell'attività di ricerca dei contatti. Se ad un insegnante viene diagnosticata una TB contagiosa, gli studenti che abbiano frequentato le classi dove l'insegnante ha tenuto lezioni nei 3 mesi precedenti devono essere valutati prioritariamente nell'attività di ricerca dei contatti.*

*La necessità di includere alunni, insegnanti e personale ausiliario di altre classi deve essere stabilita sulla base di:*

- *risultati dello screening nei contatti ad alta priorità come sopra definiti*
- *grado di contagiosità del caso indice*
- *periodo di tempo trascorso col caso indice*
- *suscettibilità dei contatti all'infezione*
- *prossimità del contatto.*

*Qualora il caso indice sia un bambino di età uguale o inferiore a 5 anni e non sia stata identificata la fonte del contagio in ambito familiare, va eseguita la ricerca della fonte in tutto l'ambito scolastico, includendo tutto il personale scolastico<sup>47</sup>.*

#### **Ospedale/ istituzioni residenziali**

*Pazienti ricoverati in Ospedale o residenti in istituzioni con esposizione accidentale a pazienti con TB contagiosa devono essere valutati per lo screening di infezione tubercolare latente secondo il metodo dei cerchi concentrici, con priorità per coloro che abbiano condiviso spazi confinati (ad es.: stanza di degenza, stanza da letto, soggiorno, cella di reclusione) per almeno 8 ore con il caso indice o che presentino aumentato rischio di progressione di malattia<sup>47</sup>.*

#### **Luoghi di lavoro**

*La ricerca dei contatti andrà estesa anche al luogo di lavoro qualora si identifichino contatti per i quali la durata cumulativa ed il tipo dell'esposizione li renda assimilabili a contatti familiari.*

*La ricerca dei contatti andrà estesa anche ai contatti regolari e successivamente ai contatti occasionali qualora si rilevi tra i contatti già valutati un tasso di prevalenza dell'infezione TB superiore a quello atteso nella popolazione generale di riferimento, oppure qualora il caso indice abbia elevata contagiosità<sup>47</sup>.*

### **Viaggi aerei**

*Quando venga riscontrato un caso di TB respiratoria in un paziente che abbia fatto un volo aereo nei tre mesi precedenti, i servizi sanitari responsabili dello screening dei contatti, devono informare l'Ufficio di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera (USMAF) al fine di pianificare la ricerca dei contatti. La ricerca dei contatti va avviata tra gli altri passeggeri del volo se:*

*- il volo è durato almeno 8 ore e:*

*il caso indice è contagioso (positività alla ricerca microscopica dei BAAR in un campione respiratorio o della ricerca colturale di M. tuberculosis) e al momento del viaggio il caso indice presentava sintomi clinici di tubercolosi respiratoria quali tosse e non era in trattamento da almeno due settimane con risposta clinica oppure:*

*il caso indice è una sospetta TB MDR e non riceveva un adeguato trattamento, o riceveva un adeguato trattamento ma non presentava negativizzazione dell'esame colturale.*

*Nella ricerca dei contatti va data la priorità ai passeggeri disposti nelle due file precedenti e successive al caso indice.*

*Se il caso indice è un membro del personale di bordo, non deve essere condotta la ricerca dei contatti tra i passeggeri. La ricerca dei contatti tra i membri dello staff è indicata, in accordo con le procedure previste per i contatti lavorativi.*

### **Infezione tubercolare latente**

E' stato stimato che circa un terzo della popolazione mondiale ospita il MTB allo stato di latenza. Nei soggetti immuno-competenti con infezione tubercolare latente il rischio di sviluppare una malattia attiva è circa il 10% nel corso dell'intera vita, evenienza che nella metà dei casi si verifica nei primi 2-5 anni dall'esposizione/infezione. Il rischio è significativamente più elevato nei soggetti immunocompromessi, essendo del 5-10% per anno di vita negli individui coinfectati da HIV.

Il test cutaneo alla tubercolina Intradermorazione di Mantoux (TST) è il test che viene utilizzato per la diagnosi dell' infezione tubercolare latente. E' un test che ha il vantaggio di essere economico e relativamente facile da somministrare. Il test può risultare positivo nel soggetto vaccinato con BCG e falsamente negativo nei soggetti immunodepressi pertanto in questi casi può essere associato ai test immunologici (IGRA), che invece non sono affidabili nei bambini di età inferiore ai 5 anni<sup>47, 48, 13</sup>.

**Il test di riferimento per la diagnosi di infezione tubercolare nei contatti è attualmente il test tubercolinico secondo Mantoux (TST.)<sup>47, 48</sup>**

*I controlli dei contatti andranno eseguiti al tempo 0 e dopo 8-10 settimane dall'ultimo contatto con il caso indice (nei contatti familiari o assimilabili) e direttamente a 8-10 settimane nei contatti occasionali e regolari.*

*Nello screening dei contatti, il test risulta positivo qualora si rilevi un infiltrato di diametro pari o superiore a 5 mm a 48-72 ore dall'inoculazione.*

*Negli individui vaccinati con BCG, l'uso di test basati sul rilascio di interferon-gamma (IGRA) è raccomandato come test di conferma nei casi dubbi. La negatività del test IGRA può essere considerata indicativa di assenza di infezione tubercolare anche in presenza di positività del TST.*

*Nelle persone con infezione da HIV+ e bassa conta dei linfociti CD4+ e negli altri pazienti con grave compromissione del sistema immunitario l'utilizzo dei test IGRA è raccomandato in tutti i soggetti TST negativi. In questi casi anche il test IGRA può risultare falsamente negativo.*

*I contatti con precedente TST/IGRA positivo documentato devono essere sottoposti a radiografia del torace e a monitoraggio clinico.*

*La ricerca dell'effetto booster non è in genere raccomandata nell'ambito dello screening dei contatti.*

*Per i soggetti inizialmente negativi al test tubercolinico eseguito nel periodo finestra (prima che siano trascorse 8 – 10 settimane dalla fine della presunta esposizione) è consigliata la ripetizione del test tubercolinico quando sia trascorso tale periodo. Lo stesso criterio potrà essere applicato ai test IGRA.*

*E' auspicabile che tutti i contatti a bassa priorità vengano sottoposti a screening al termine di tale periodo finestra.*

*In tutti i contatti risultati positivi al TST e/o IGRA andrà eseguita la radiografia del torace.*

*In tutti i contatti positivi al TST e/o IGRA e radiografia compatibile con TB andrà eseguita la raccolta di 3 campioni di espettorato per esame microscopico per BAAR e colturale ed eventuali ulteriori indagini ritenute utili a confermare o escludere una diagnosi di TB<sup>47</sup>.*

*I bambini di età inferiore o uguale a 5 anni e i soggetti gravemente immunodepressi devono essere testati al tempo zero e a due mese dall'ultimo contatto; in questi casi è indicata una valutazione clinica completa compresa la radiografia del torace, anche in presenza di un TST negativo al tempo 0<sup>47, 48</sup>.*

## INTERVENTI DI TERAPIA PREVENTIVA PER L'INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE (LTBI)

### Trattamento dei contatti

Il razionale per il trattamento dell'infezione tubercolare latente risiede nella possibilità di eliminare i bacilli "dormienti" riducendo la possibilità della loro attivazione e lo sviluppo della malattia attiva. Classicamente la terapia dell'LTBI è stata denominata "terapia preventiva" o "chemiopprofilassi" e solo recentemente è stata introdotta la definizione complessiva di trattamento dell'infezione tubercolare latente per indicare la somministrazione di uno schema terapeutico (classicamente isoniazide per 6 o 9 mesi) valido sia per i contatti di pazienti con TB contagiosa che per pazienti trattati perché ad aumentato rischio di sviluppare una TB attiva.

### Raccomandazioni

*Il trattamento dell'infezione tubercolare latente è raccomandato per tutte le persone che siano contatti di TB attiva per le quali sia stata diagnosticata l'infezione tubercolare latente ed esclusa una TB attiva.*

*Nei bambini di età uguale o inferiore a 5 anni anche in presenza di un test TST e/o IGRA negativo al tempo 0, 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 negativo eseguito almeno 8 – 10 settimane dopo l'ultimo contatto a rischio.*

*Nei soggetti gravemente immunodepressi inclusi i soggetti con infezione da HIV+ e conta dei CD4+ inferiore a 200/mm<sup>3</sup>, il trattamento è raccomandato subito dopo l'esposizione, una volta che sia stata esclusa una TB attiva, anche con un test TST e/o IGRA negativo eseguito oltre 8 settimane dall'esposizione.*

*Il regime di trattamento raccomandato è Isoniazide per 6 mesi (5 mg/kg/die max 300 mg/die)\* in somministrazione quotidiana, prolungato a 9 mesi per i soggetti immunocompromessi (HIV, ..)<sup>52</sup>.*

*Un trattamento che ha mostrato una efficacia equivalente negli adulti è rappresentato dall'associazione di Rifampicina (10 mg/kg/die max 600 mg/die)\* e Isoniazide (5 mg/kg/die max 300 mg/die)\* per 3 mesi.*

*Per i contatti di casi di TB resistente all'isoniazide può essere utilizzata la Rifampicina (10 mg/kg/die max 600 mg/die) per 4 mesi.*

*Non esiste al momento alcun trattamento di provata efficacia preventiva per i contatti di soggetti con TB MDR; tali soggetti dovranno essere sottoposti a sorveglianza clinica per almeno due anni.*

*\*Per i dosaggi pediatrici si veda la tabella di pag.36 Posologia dei farmaci antitubercolari di prima linea in età pediatrica*

*La somministrazione di piridossina durante il trattamento con isoniazide può essere indicata in bambini allattati al seno, nelle donne gravide, nei soggetti che assumano una dieta carente, alcolisti, che mostrino parestesie<sup>47</sup>.*

*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 dell'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, anche nel primo trimestre. Deve essere programmato un attento monitoraggio clinico e di laboratorio della funzione epatica.*

### **Aderenza al trattamento e follow-up**

I seguenti interventi possono essere presi in considerazione per migliorare l'aderenza al trattamento:

- a. materiale informativo in linguaggio appropriato,
- b. *counselling* per l'educazione alla salute,
- c. visite a domicilio,
- d. adozione di strumenti per la valutazione dell'aderenza: diario del paziente, o altri tipi di monitoraggio (esame urine *random* per la ricerca di metaboliti di antimicobatterici) o supporto sociale, compresi eventuali incentivi.

E' auspicabile che i servizi che svolgano attività di sorveglianza siano dotati di mediatori culturali.

Tutti i soggetti che abbiano completato il trattamento per LTBI vanno informati del fatto che necessitano di una rivalutazione clinica immediata in caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva o di una nuova esposizione a soggetti con TB contagiosa.

Sia i soggetti nei quali il trattamento dell'LTBI, pur raccomandato, non venga eseguito per controindicazioni o perché rifiutato, sia i contatti di TB MDR non trattati, vanno sottoposti a controlli clinici periodici per almeno due anni; allo stesso modo vanno monitorizzati clinicamente i bambini che completano il trattamento dell'LTBI.

In tutti i pazienti che non presentino una controindicazione assoluta al trattamento, prima di iniziare una terapia dell'infezione tubercolare latente va valutata l'eventuale presenza di fattori che incrementano il rischio di epatotossicità (es.: epatopatia cronica, storia di abuso alcolico, utilizzo di farmaci epatotossici). In pazienti con tali fattori di rischio è raccomandata una valutazione basale ed un monitoraggio periodico clinico e di laboratorio della funzione epatica.

Per tutti i pazienti è raccomandata l'educazione al riconoscimento di segni e sintomi di eventi avversi.



## Diagnosi e trattamento dell'Infezione tubercolare latente in soggetti a rischio

### Soggetti HIV positivi

Al primo contatto con le strutture sanitarie è opportuno eseguire una intradermoreazione tubercolinica a 5 U.I. e/o un test IGRA e una radiografia del torace.

Potranno quindi essere eseguiti controlli periodici annuali (e al bisogno) della prova tubercolinica e/o dell'esame radiologico del torace.

Se la prova tubercolinica è positiva (  $> 0 = 5$  mm ) o se vi sono segni radiografici di pregressa malattia tubercolare, va instaurato un trattamento profilattico con isoniazide per 9 mesi e quindi eseguiti controlli radiologici annuali.

Se vi sono segni suggestivi di malattia tubercolare in fase attiva, il paziente va ricoverato in ospedale ed è necessario avviare una tempestiva severa indagine nei contatti.

Se il soggetto HIV positivo è stato certamente a contatto con un caso di TB BK positivo va instaurato il trattamento profilattico anche se l'intradermoreazione tubercolinica/IGRA è negativa e rimane tale al secondo controllo<sup>47</sup>.

### Soggetti con lesioni fibrotiche o calcifiche, mai trattate.

Gli esiti non attivi di pregresse malattie tubercolari mai trattate con terapia antitubercolare, possono essere di riscontro radiologico "occasionale", soprattutto nei soggetti ultrasessantenni e immigrati.

La presenza di un complesso primario calcificato o di un esito di pleurite essudativa, senza associazione con altri fattori di rischio, non richiede provvedimenti particolari.

Per i portatori di lesioni fibrotiche più complesse è fondamentale la possibilità di confrontare precedenti controlli radiologici ed eseguire controlli periodici programmati per valutare l'eventuale evoluzione.

I portatori di lesioni fibrotiche mai trattate, **in presenza di altri fattori di rischio sanitari o sociali**, è opportuno vengano sottoposti a terapia preventiva con Isoniazide per 9 mesi (o con l'associazione isoniazide e rifampicina per 3 mesi) seguito da un controllo radiografico dopo tre mesi e dopo un anno.

In caso di dubbia attività delle lesioni fibrotiche polmonari, il caso va segnalato allo specialista per un eventuale trattamento antitubercolare<sup>47</sup>.

### Soggetti con riscontro occasionale di infezione tubercolare latente recente con viraggio da meno di 2 anni o di età < 35anni.

Soggetti sani, senza altri fattori di rischio e in assenza di contatti certi con casi di tubercolosi, che siano risultati positivi alla intradermoreazione tubercolinica (Mantoux 5 U.I. con diametri  $> 10$  mm ) vanno sottoposti a radiografia del torace.

Se la radiografia è normale deve essere valutata l'opportunità di una profilassi semestrale con isoniazide se il soggetto ha meno di 35 anni.

In ogni caso di cutipositività di primo accertamento o di viraggio recente deve essere eseguita la ricerca della fonte di infezione con il controllo dei contatti stretti.

Per i viraggi recenti con documentazione certa (intradermoreazione tubercolinica negativa nel precedente biennio) la profilassi con isoniazide va presa in considerazione se il soggetto non ha alcuna controindicazione all'assunzione di isoniazide.

**Soggetti candidati o sottoposti a terapie immunosoppressive, a terapia corticosteroidica di lunga durata, a trattamento con farmaci anti-TNF alfa, a trapianti d'organo.**

L'intradermoreazione tubercolinica dovrebbe essere eseguita prima dell'inizio delle terapie immunosoppressive; l'esito della TST può essere limitato dal fatto che molte condizioni patologiche che richiedono l'uso di queste terapie già riducono le reazioni di immunità ritardata. In questi casi è opportuno associare un test IGRA. Se le terapie sono già in corso è comunque opportuna anche l'esecuzione di una radiografia del torace.

La scelta di sottoporre il paziente a terapia preventiva con isoniazide per 9 mesi (da iniziarsi almeno tre settimane prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva), in caso di reazione tubercolinica positiva con  $\varnothing \geq 5$  mm, dovrà essere valutata in accordo con gli specialisti<sup>47, 48</sup>.

**Altre categorie a rischio**

Soggetti gastrectomizzati, sottoposti a by pass digiuno ileale, con insufficienza renale cronica in emodialisi, diabetici insulinodipendenti, affetti da silicosi, tossicodipendenti, alcolisti, senza dimora hanno per la loro condizione e per motivi diversi un rischio aumentato di sviluppare la malattia tubercolare se infettati. Andrebbero pertanto testati con un test tubercolinico e se positivo (Mantoux 5 U.I. con diametro > 10 mm), esclusa una forma attiva con la radiografia del torace, in presenza di altri fattori di rischio clinico/sociali e in assenza di controindicazioni, andrebbe valutata l'opportunità di intraprendere una terapia preventiva con Isoniazide per 6 mesi.

L'esecuzione dei controlli (tubercolinici o radiografici), l'eventuale profilassi farmacologica con isoniazide e la periodicità degli accertamenti vanno programmate tenendo nella dovuta considerazione le prevedibili difficoltà organizzative, correlate alle peculiari condizioni di vita dei soggetti in questione.

**Immigrati da Paesi ad alta endemia.**

Quando un soggetto immigrato da paese ad alta endemia, entra in contatto per qualsiasi motivo con una struttura di cura e prevenzione o comunque anche solo di accoglienza (volontariato, etc.) andrebbe avviato all'esecuzione di una intradermoreazione tubercolinica. E' necessario considerare con attenzione l'area di provenienza per una corretta valutazione epidemiologica (incidenza TB, HIV, vaccinazione BCG).

Se l'intradermoreazione tubercolinica è positiva (Mantoux a 5 U.I. con diametro > 10 mm ) è opportuno completare le indagini con una radiografia del torace. Nei casi dubbi ci si può avvalere dei test IGRA.

In presenza di documentazione certa o di informazioni sicure circa l'avvenuta vaccinazione con B.C.G., l'eventuale positività della TST può essere considerata una indagine esaustiva

se non supera un diametro di 10 mm e se non vi sono altri fattori di rischio sanitario o sociale.

La profilassi con isoniazide va presa in considerazione, purché sia possibile seguire nel tempo il soggetto, nel caso di tubercolino-positivi (Mantoux a 5 U.I. con diametri > 10mm) e in particolare nei portatori di esiti radiologicamente evidenti mai trattati in precedenza e nei portatori di altri fattori di rischio.

L'accesso ai servizi antitubercolari è sempre gratuito indipendentemente dalle condizioni giuridiche e va garantita l'eventuale fornitura gratuita dei farmaci antitubercolari nonché la gratuità delle prestazioni relative a tutto il percorso diagnostico e di *follow up*.

### **Soggetti istituzionalizzati - Carcere/casa circondariale**

La tubercolosi polmonare (TB) in situazioni di stretta promiscuità e sovraffollamento, quali si verificano nelle realtà carcerarie, è un problema di sanità pubblica.

La situazione di forzata convivenza in spazi ristretti e sovraffollati rende il contesto carcerario ad alto rischio per la trasmissione di patologie respiratorie, come appunto la TB.

La concomitante presenza di fattori di rischio quali: l'alta prevalenza di soggetti provenienti da aree ad alta endemia tubercolare, la preesistenza di patologie immunodepressivi (HIV, diabete, insufficienza renale, insufficienza epatica, trapianto d'organo), l'abuso alcolico e di sostanze stupefacenti, concorrono a rendere il rischio di tubercolosi più elevato rispetto alla popolazione generale.

### *Raccomandazioni*

#### Controlli di screening ai detenuti

*Il test TST e/o IGRA e/o l'rx torace vanno eseguiti dando priorità ai soggetti HIV positivi, tossicodipendenti, extracomunitari, tenendo conto anche dei tempi di permanenza in struttura<sup>47, 53</sup>.*

*I soggetti con sintomi sospetti per TB all'ingresso, devono essere sottoposti entro 24 ore all'Rx torace.*

*Nei soggetti tubercolino-positivi (Mantoux a 5 UI con diametri >10 mm) con radiografia negativa per TB attiva va valutata l'opportunità di iniziare la profilassi con isoniazide o isoniazide e rifampicina<sup>47</sup>.*

#### Controlli di screening negli operatori carcerari

*I controlli tubercolinici all'assunzione e periodici (basati su una valutazione del rischio) devono essere previsti secondo i protocolli elaborati dai medici di riferimento. Per i contatti di caso TB tra i detenuti e tra gli operatori carcerari si rimanda alle raccomandazioni per la ricerca di contatti nei luoghi di lavoro*

## **Ospiti di Strutture per lungodegenti, case di riposo per anziani, centri per handicap gravi.**

Prima dell'ammissione in una comunità per anziani o comunque in una istituzione di assistenza geriatrica vanno eseguite indagini atte ad escludere patologie infettive contagianti come la TB.

All'interno di una struttura "chiusa" infatti il rischio di diffusione della malattia è maggiore viste le caratteristiche della vita comunitaria e la suscettibilità degli ospiti.

### *Raccomandazioni*

*Esecuzione di una radiografia del torace atta ad escludere malattia tubercolare in fase attiva e a descrivere l'eventuale presenza di esiti di pregressa malattia.*

*Eventuale raccolta di escreato per esame batteriologico per ricerca diretta e colturale del BK se positività della radiografia.*

*Eventuale esecuzione di una prova tubercolinica con intradermoreazione secondo Mantoux a 5 U.I (nei soggetti giovani, es. centri per l'handicap).*

*Nei portatori di esiti di pregresse lesioni tubercolari mai trattate farmacologicamente, dopo un'attenta valutazione rischi-benefici, può essere suggerita, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio (diabete, silicosi, etilismo, ecc.) una profilassi con isoniazide come già descritto nel capitolo relativo.*

## **Personale sanitario e dei servizi sociali e assistenziali e dei centri di accoglienza (compreso il personale in servizio civile volontario o di cooperative del privato sociale):**

Controlli tubercolinici all'assunzione e periodici (basati su una valutazione del rischio) del personale delle strutture sanitarie e/o socio-assistenziali e del privato sociale devono essere previsti secondo i protocolli elaborati dai medici competenti.

## **Ospiti di Centri di accoglienza e di Comunità terapeutiche**

Prova tubercolinica all'ingresso: eventuali provvedimenti o controlli sulla base dell'esito.

## **Studenti dei corsi della facoltà di medicina**

E' prevista l'esecuzione della intradermoreazione tubercolinica prima dell'immatricolazione ai corsi di diploma, di laurea o di specializzazione che prevedano attività di tipo strettamente sanitario.

Eventuali vaccinazioni sono eseguite in base al DPR 7 novembre 2001 n. 465 con analoghi criteri a quelli esposti per il personale sanitario.

**Operatori dei servizi per la prima infanzia (solo per le scuole materne e gli asili nido, solo alla prima assunzione ed esclusi brevi periodi di stage o tirocinio).**

L'importanza del test tubercolinico di *screening* all'assunzione in questi contesti, è determinata dalla attività lavorative socio-sanitarie e/o socio-assistenziali con soggetti particolarmente suscettibili (prima infanzia):

- se la Mantoux a 5 UI è negativa, non vi è stata infezione e quindi non vi è rischio di malattia da reinfezione endogena. Eventuali contagi che potrebbero indurre viraggio tubercolinico saranno verificati nell'ambito del controllo dei contatti di caso;
- se la Mantoux a5 UI è positiva, la terapia preventiva riduce il rischio di malattia da reinfezione endogena.

### **Viaggiatori internazionali**

Si raccomanda l'esecuzione della prova tubercolina prima della partenza e a 60 giorni dal rientro in tutti i viaggiatori che abbiano soggiornato a lungo in paesi ad alta endemia TB.

## VACCINAZIONE ANTITUBERCOLARE

I dati ad oggi disponibili indicano una bassa efficacia del vaccino BCG. La vaccinazione antitubercolare con BCG è obbligatoria per le categorie individuate dal DPR 7 novembre 2001 n. 465.

La vaccinazione antitubercolare è raccomandata per neonati e bambini di età inferiore di 5 anni, con TST negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio o che andranno ad abitare in zone ad alta endemia per TB (figli di lavoratori all'estero, ecc.) per periodi superiori ai 6 mesi, o in paesi con obbligo di vaccinazione antitubercolare.

## 8. SORVEGLIANZA SANITARIA OPERATORI SANITARI

Il presente protocollo vuole essere uno strumento per la gestione della sorveglianza sanitaria inerente gli interventi di prevenzione e profilassi dell'infezione tubercolare negli operatori sanitari in attuazione della normativa vigente. Il protocollo prevede l'illustrazione delle istruzioni operative da attuarsi sia in fase di prevenzione (per il contenimento dell'infezione tubercolare) che in fase di sorveglianza sanitaria preventiva, periodica ed effettuata a seguito di contatto professionale ad un caso contagioso di tubercolosi (TB). L'Operatore Sanitario (OS) occupa una posizione particolare nel processo di prevenzione della tubercolosi (TB), in quanto:

➤ per ragioni professionali ha un rischio di Infezione e di Malattia Tubercolare (TB) attiva maggiore rispetto alla popolazione normale essendo potenzialmente esposto a fonti di contagio note ma anche non note, come accade in servizi o situazioni di emergenza o quando la contagiosità di un paziente ospedalizzato non è stata sospettata o ancora accertata;

➤ l'eventuale presenza di TB contagiosa in un OS rappresenta un importante fattore di rischio per gli utenti, soprattutto quelli che, per la propria patologia di base o per condizione fisiologica siano particolarmente vulnerabili.

La prevenzione e sorveglianza della TB negli OS è oggetto di Linee Guida italiane aggiornate al 07 febbraio 2013<sup>50</sup>, ed anche di Linee Guida internazionali molto autorevoli e dettagliate a cui conviene fare riferimento su molteplici punti specifici (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC- Atlanta, 2005*)<sup>51</sup>.

Il controllo del rischio lavorativo di infezione da TB deriva espressamente da un obbligo di legge (D.Lgs. 81/08 e s.m.i., Titolo X "Esposizione ad Agenti Biologici")<sup>54</sup>.

Secondo la normativa italiana (D.Lgs. 81/08 e s.m.i.) il Datore di Lavoro (DL) ha l'obbligo di effettuare la valutazione di tutti i rischi, incluso quello da esposizione ad Agenti Biologici (D.Lgs. 81/08 e s.m.i., Titolo X "Esposizione ad Agenti Biologici") e di elaborare il Documento di Valutazione dei Rischi (DVR) avvalendosi della consulenza tecnica del Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione (RSPP) e del Medico Competente (MC). Inoltre, il DL stesso deve prevedere l'informazione e formazione dei lavoratori e la sorveglianza sanitaria in caso di presenza e persistenza del rischio.

Per i lavoratori delle strutture sanitarie appare necessaria la collaborazione ed il coordinamento del medico competente con quelle strutture deputate al controllo, prevenzione, diagnosi e cura dell'Infezione e della Malattia Tubercolare (TB). Per la corretta gestione del rischio ciascuna Azienda Sanitaria deve mettere in atto l'organizzazione più idonea per rendere efficiente ed efficace questa integrazione.

## Valutazione del rischio

Come precedentemente sottolineato, secondo la normativa italiana (D.Lgs. 81/08 e s.m.i.) il Datore di Lavoro (DL) ha l'obbligo di effettuare la valutazione di tutti i rischi, incluso quello da esposizione ad Agenti Biologici, e di elaborare il Documento di Valutazione dei Rischi (DVR) avvalendosi della consulenza tecnica del Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione (RSPP) e del Medico Competente (MC). Le conseguenti misure di prevenzione e protezione adottate dal DL sono e devono essere finalizzate alla tutela della salute e sicurezza dei lavoratori.

La Valutazione del Rischio deve essere svolta a più livelli:

- 1) a livello di struttura operativa (Dipartimenti, Distretti);
- 2) a livello di struttura complessa, ovvero Unità Operativa;
- 3) a livello di sottostruttura dell'Unità Operativa (es. varie strutture semplici territoriali, degenza, piastra operatoria, servizio in cui si svolgono attività a rischio – es. broncoscopia, ambulatorio, ecc.).

Tale valutazione deve tener conto sia delle attività abituali della struttura operativa, sia delle singole mansioni, sia delle possibili esposizioni accidentali non protette a *Mycobacterium tuberculosis*.

A conclusione di quest'attività di valutazione del rischio vengono individuati gli Operatori Sanitari (OS) (e relativi ambiti lavorativi) che devono essere sottoposti a sorveglianza sanitaria preventiva e periodica per il rischio lavorativo di infezione da *Mycobacterium tuberculosis*. Risulta evidente che per ciascun caso di esposizione accidentale non protetta gli OS saranno sottoposti a sorveglianza sanitaria straordinaria.

Preme sottolineare che il Documento di Valutazione del Rischio deve contenere le analisi di eventuali carenze strutturali, edilizie o di organizzazione del lavoro che impediscono o rendono problematica l'adozione di misure di contenimento del rischio.

Inoltre si sottolinea come il rischio vada rivalutato:

- ✓ in occasione di modifiche dell'attività lavorativa significative ai fini della sicurezza e della salute sul lavoro;
- ✓ in occasione del riscontro di un caso di tubercolosi di origine lavorativa;
- ✓ in occasione del riscontro di un caso di tubercolosi anche non di origine lavorativa in un operatore sanitario.

## Metodologia proposta per la classificazione del rischio tubercolare

Le LG nazionali ("*Classificazione delle strutture in base al rischio*") riportano come esempio di classificazione delle strutture sanitarie quello previsto dalla Regione Piemonte.

Si ritiene opportuno mantenere la classificazione adottata dalle Linee Guida della Regione Veneto in quanto maggiormente rispondente ai criteri di:



- ✓ semplificazione della Valutazione del Rischio;
- ✓ facilitazione nelle azioni di Sorveglianza Sanitaria periodica e straordinaria.

In particolare la metodologia proposta dalle LG della Regione Veneto, basata sui criteri adottati dai CDC di Atlanta (2005), si fonda sull'analisi sia della frequenza con cui la struttura sanitaria assiste pazienti con TB attiva, sia della tipologia dell'attività svolta dagli OS nei confronti di questi pazienti (attività assistenziale o diagnostica/laboratoristica).

In base a questa metodologia si distinguono 3 diversi livelli di rischio:

#### **A. Rischio Basso**

Ambiti lavorativi in cui non sono assistiti pazienti con TB attiva. Può accadere che in un ambiente lavorativo a Rischio Basso si verifichi un'Esposizione Accidentale Non Protetta, oppure che si rilevi al suo interno qualche elemento suggestivo di potenziale trasmissione nosocomiale dell'infezione tubercolare latente (ITBL): in queste circostanze l'ambiente lavorativo deve essere riclassificato come Struttura a "Rischio di Potenziale Trasmissione Nosocomiale della TB".

#### **B. Rischio Abituale**

- Ambiti lavorativi in cui sono abitualmente assistiti pazienti con TB attiva (3 o più casi all'anno). In queste U.O. devono essere adottati protocolli operativi che permettono di effettuare l'assistenza al paziente in condizioni di sicurezza, le Procedure Assistenziali di Sicurezza (PAS). Il "rischio residuo" è legato alla possibilità che si verifichino occasionalmente situazioni di non conformità alle condizioni operative di sicurezza (ad esempio errori nell'uso dei DPI, guasti nei sistemi di ventilazione, eccetera).
- Laboratori o Sezioni di Laboratori in cui si manipolano campioni o colture contenenti *Mycobacterium tuberculosis*. In questi laboratori devono essere adottati protocolli operativi che permettono di processare i campioni microbiologici in condizioni di sicurezza, le PAS. La processazione di colture di *M. tuberculosis*, come l'estrazione del DNA da colture positive o i test fenotipici di sensibilità ai farmaci, richiede sempre l'utilizzo di un laboratorio di biosicurezza di livello 3. Il rischio potenziale di infezione dipende dei tipi di tecniche utilizzate e dal modo in cui queste vengono eseguite. L'appropriato utilizzo delle cappe di sicurezza biologica ha significativamente migliorato l'infection control.
- Il "rischio residuo" è legato alla possibilità che si verifichino occasionalmente situazioni di non conformità alle condizioni operative di sicurezza (contaminazione accidentale delle superfici di lavoro o altre contaminazioni ambientali; produzione di aerosol durante la manipolazione; inoculazioni percutanee per punture accidentali).

#### **C. Rischio di Potenziale Trasmissione Nosocomiale della Tubercolosi**

- Ambiti lavorativi in cui sono assistiti pazienti con TB contagiosa non tempestivamente riconosciuta, o in cui lavorano OS con TB contagiosa non

tempestivamente riconosciuta: Esposizione Accidentale Non Protetta - EANP. In queste U.O. il rischio è associato alla presenza di pazienti con TB contagiosa non ancora sospettata, in cui perciò le PAS non sono applicate o sono applicate solo tardivamente.

E' indispensabile che tutti i casi in cui la diagnosi di TB contagiosa è giunta dopo che il paziente è stato assistito senza seguire le PAS siano portati tempestivamente a conoscenza del MC.

E' compito di ciascuna Azienda Sanitaria mettere in atto l'organizzazione più idonea per rendere tempestiva, efficiente ed efficace questa necessaria trasmissione di informazioni.

## **Ruolo del medico competente**

Il MC opera in modo integrato con le diverse strutture dell'Azienda Sanitaria per gli adempimenti che riguardano il controllo del rischio lavorativo di infezione da *Mycobacterium tuberculosis* degli OS.

In particolare:

1. collabora con il DL ed l'RSPP nella valutazione del rischio lavorativo di infezione da *Mycobacterium tuberculosis* e alla predisposizione e all'attuazione delle misure per la tutela della salute e dell'integrità fisica degli OS nei confronti del rischio lavorativo di infezione da *Mycobacterium tuberculosis*. In particolare tale collaborazione deve prevedere i percorsi dell'iter diagnostico e terapeutico degli OS con ITBL o con TB attiva ai Servizi deputati per il trattamento;
2. effettua gli accertamenti preventivi e periodici intesi a constatare l'assenza di controindicazioni al lavoro con rischio di infezione da *Mycobacterium tuberculosis* e a controllare lo stato di salute degli OS: in tali accertamenti sono compresi gli esami clinici e biologici mirati al rischio e ritenuti necessari dal MC;
3. fornisce informazioni agli OS e ai Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS) sul significato degli accertamenti sanitari effettuati per il controllo del rischio lavorativo di infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.
4. collabora all'attività di formazione e informazione in relazione al rischio lavorativo di infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.

Il Datore di Lavoro metterà a disposizione del MC:

- a) gli esiti della valutazione epidemiologica dell'ITBL nel territorio che è bacino di utenza della struttura sanitaria;
- b) gli esiti della valutazione epidemiologica dell'ITBL all'interno della struttura sanitaria tra i pazienti;
- c) le consulenze specialistiche necessarie alla diagnosi e al trattamento dei casi di ITBL e di TB attiva negli OS.

## LA SORVEGLIANZA SANITARIA MIRATA AL RISCHIO TUBERCOLARE

Il D. Lgs. 81/08, art. 2, comma 1, lett. *m*), definisce la Sorveglianza Sanitaria (SS) come: “*l’insieme degli atti medici, finalizzati alla tutela dello stato di salute e sicurezza dei lavoratori, in relazione all’ambiente di lavoro, ai fattori di rischio professionali e alle modalità di svolgimento dell’attività lavorativa*”. Ne deriva che il Datore di Lavoro ha l’obbligo di sottoporre a SS, ad opera del MC, i lavoratori addetti alla attività per le quali la Valutazione del Rischio abbia evidenziato un rischio specifico per la salute.

Nel contesto del rischio tubercolare, la SS deve riguardare tutti i soggetti che a diverso titolo frequentano regolarmente la struttura sanitaria e che rientrano nella definizione di lavoratori ai sensi del D.Lgs. 81/2008 e smi, anche a scopo di lavoro o di studio. Primariamente è necessario che per ciascuno di questi soggetti siano individuati il livello di rischio tubercolare, per l’applicazione del corretto protocollo di SS.

I volontari delle associazioni che offrono sostegno morale e qualche piccolo atto di aiuto agli assistiti per le caratteristiche delle attività che svolgono, sono equiparati ai visitatori, e non ai lavoratori.

La SS nell’ambito del controllo del rischio da esposizione a *Mycobacterium tuberculosis* ha l’obiettivo ultimo di esprimere il Giudizio di Idoneità lavorativa dell’OS in relazione al suo stato di salute e del rischio TB cui è esposto.

La SS si basa sulla valutazione dello stato immunologico dell’OS:

- ✓ all’inizio dell’attività lavorativa (in fase preventiva);
- ✓ in tempi successivi, in base all’esito della Valutazione del Rischio.

La SS per il rischio da esposizione a *Mycobacterium tuberculosis* consiste nell’esecuzione di test specifici, seguiti in caso di positività da valutazione clinica mirata e dagli accertamenti necessari per escludere la presenza di TB attiva.

I test diagnostici attualmente disponibili a cui il MC può fare ricorso sono il **Test Cutaneo Tubercolinico** (TCT), denominato anche TST con l’acronimo delle parole inglesi *Tuberculin Skin Test*, e il **Test Interferon-Gamma** (TIG), denominato anche IGRA con l’acronimo delle parole inglesi *Interferon Gamma Release Assay*.

Alla luce delle Linee Guida e delle Raccomandazioni sia nazionali che delle organizzazioni internazionali (OMS, ECDC), sulla base di anni di esperienza professionale e con una valutazione costi/benefici per le Aziende Sanitarie, si propone di applicare nella sorveglianza sanitaria degli OS il seguente protocollo:

- **TCT/TST** come primo test in visita preventiva
- **TIG/IGRA** nei controlli periodici la cui cadenza e’ definita dal livello di rischio della struttura o della mansione.

In particolare

**A. Rischio Basso** in base alla frequenza di visita o multipli della frequenza di visita, modulata dal medico competente sulla base delle mansioni e delle strutture di appartenenza degli OS.

esempio: ad ogni controllo per periodicità di visita quinquennale; ogni 2 o 3 controlli per periodicità biennale; ogni 2 controlli per periodicità triennale

**B. Rischio Abituale** ogni anno

**C. Rischio Potenziale** ogni 2 anni

In caso di **Esposizione Accidentale Non Protetta - EANP** verranno messi in atto i controlli dei contatti e i percorsi diagnostico-terapeutici previsti e definiti dalle aziende e sarà rivalutato il livello di rischio delle strutture o delle mansioni coinvolte.

L'esecuzione del test diagnostico tubercolare, qualora disposta dal MC, è obbligatoria per il lavoratore, ai sensi del D.Lgs. 81/08 e s.m.i.

# BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

1. WHO. The stop TB strategy. Pubblicazione WHO/HTM/TB/2006.368, scaricabile a: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69241/1/WHO\\_HTM\\_STB\\_2006.368\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69241/1/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf)
2. World Health Organization. The End TB Strategy. WHO 2016, scaricabile a: [http://www.who.int/tb/strategy/End\\_TB\\_Strategy.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1)
3. World Health Organization. The paradigm shift. WHO 2015, scaricabile a: [http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GlobalPlanToEndTB\\_TheParadigmShift\\_2016-2020\\_StopTBPartnership.pdf](http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GlobalPlanToEndTB_TheParadigmShift_2016-2020_StopTBPartnership.pdf)
4. World Health Organization. Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy: WHO policy statement. Geneva: World Health Organization 2011.
5. Luzzati R, Migliori GB, Zignol M, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after an occasional contact with highly contagious patients: an out-patient outbreak from a smear positive health care worker. *Eur Respir J* 2017 Nov 2; 50 (5) pii: 1701414.
6. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar E, et al. European Union standards for tuberculosis care. *EurRespir J* 2012; 39: 807-19
7. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *ClinInfect Dis* 2016; 63: e147-95.
8. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union, 2016. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/tuberculosis-laboratory-diagnostic-methods-eu.pdf>.
9. World Health Organization. Mycobacteriology Laboratory Manual. 2014. A publication of the Global Laboratory Initiative a Working Group of the Stop TB Partnership. Available at: <http://www.who.int/tb/laboratory/mycobacteriology-laboratory-manual.pdf>
10. Micobatteriologia Clinica Ila Edizione. A cura di Enrico Tortoli, Claudio Piersimoni, Claudio Scarparo, Daniela Maria Cirillo, Eliana Frizzera. Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI). Casa Editrice Ambrosiana, Selecta Medica Edizione 2013
11. Dunn J.J. et al. Laboratory Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease in Children. *J Clin Microbiol.* 2016 Jun;54(6):1434-41
12. Ministero della Salute. Manuale tecnico per la diagnosi microbiologica della tubercolosi. 2002. Available at: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_614\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_614_allegato.pdf)
13. NICE Guideline. 2016 Tuberculosis: prevention, diagnosis, management and service organization. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng33/>

14. Clinical and Laboratory Standard Institute - C.L.S.I. Laboratory detection and identification of mycobacteria; approved guideline. M48-A. C.L.S.I., 2008. C.L.S.I. Wayne, Pa.
15. Clinical and Laboratory Standard Institute - C.L.S.I. Susceptibility testing for mycobacteria, nocardiae and other aerobic actinomycetes; approved standard M24-A2. 2011. C.L.S.I. Wayne, Pa.
16. Della-Latta P. Digestion-decontamination procedures. In: Isenberg H.D., Ed. Clinical microbiology procedures handbook. 2004; ASM Press, Washington, D.C. 7.1.2.1-7.1.2.9.
17. Kent PT, Kubica GP. Public health mycobacteriology. A guide for the level III laboratory. 1985; U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, D.C.
18. Centers for Diseases Control and Prevention - C.D.C. Update: nucleic acid amplification tests for tuberculosis. 2000; MMWR; 49:593-594.
19. Centers for Diseases Control and Prevention - C.D.C. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. 2009; MMWR;. 58:7-10.
20. Lewinsohn DM, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017 Jan 15;64(2):111-115
21. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Available at:  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf?ua=1>
22. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. Lancet Infect Dis. 2003 Sep;3(9):578-90.
23. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA. 1999 Aug 18;282(7):677-86.
24. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis. Bull Int Union Tuberc. 1985;60:117-9.
25. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. Annu Rev Immunol. 2001;19(1):93-129.
26. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. Clin Infect Dis. 2002 Feb 1;34(3):365-70.
27. Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG. Infect Immun. 1996 Jan;64(1):16-22.
28. Behr MA. Comparative genomics of BCG vaccines. Tuberculosis (Edinb). 2001;81(1-2):165-8.

29. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000 Sep 23;356(9235):1099-104.
30. Andersen P, Doherty TM, Pai M, Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med*. 2007 May;13(5):175-82.
31. Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- $\gamma$  release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jun;17(6):806-14
32. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan;27(1):3-20
33. European Center for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm. 2011. Available at: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103 GUI IGRA.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf)
34. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1)
35. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J.. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis*. 2012;12:45–55
36. Machingaidze S, Verver S, Mulenga H, Abrahams DA, Hatherill M, Hanekom W, et al. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012;186:1051–1056.
37. Kim YJ, Kim SI, Kim YR, Wie SH, Park YJ, Kang MW.. Predictive value of interferon-gamma ELISPOT assay in HIV 1-infected patients in an intermediate tuberculosis-endemic area. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2012; 28:1038–1043
38. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* 2012;142:63–7
39. Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, Codecasa LR, Cugnata F, Di Serio C, Ferrarese M, Goletti D, Lipman M, Rancoita PM, Russo G, Tadolini M, Vanino E, Cirillo DM. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J*. 2016 Nov;48(5):1411-1419
40. Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax*. 2012;67:62–70.
41. Knierer J, Gallegos Morales EN, Schablon A, Nienhaus A, Kersten JF. QFT-Plus: a plus in variability? - Evaluation of new generation IGRA in serial testing of students with a migration background in Germany. *J Occup Med Toxicol*. 2017 Jan 5;12:1



42. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-gamma assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. PLoS One. 2009 Dec 30;4(12):e8517. Review.
43. Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. Clin Infect Dis. 2011 Apr 15;52(8):1031-7.
44. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. New Engl J Med 2013; 368:745-55
45. Horsburgh CR, Barry III CE, Lange C. Treatment of tuberculosis. New Engl J med 2015; 373:2149-59
46. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. October 2016 Revision
47. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi, Ministero della Salute, anno 2010
48. Protocollo di Gestione Clinica della Tubercolosi. INMI L. Spallanzani, revisione N.6 – maggio 2014
49. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostica-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Ministero della Salute, anno 2016
50. Ministero della Salute. "Prevenzione della tubercolosi negli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati". Approvato come Accordo nella Conferenza Stato-Regioni Province Autonome del 7 febbraio 2013.
51. CDC: *Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings*. 2005 <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5417.pdf>
52. Am J Respir Crit Care Med vol 167 pp603-662, 2003 American Thoracic Society/CDC Treatment of Tuberculosis
53. Protocollo operativo per il controllo della tubercolosi nel Sistema Penitenziario Italiano. Ministero della Giustizia; maggio 2008.
54. D.lgs. 9 aprile 2008, n. 81. Testo coordinato con il D.Lgs. 3 agosto 2009, n. 106. Testo Unico sulla Salute e Sicurezza sul Lavoro. Available at: <http://www.lavoro.gov.it/documenti-e-norme/studi-e-statistiche/Documents/Testo%20Unico%20sulla%20Salute%20e%20Sicurezza%20sul%20Lavoro/Testo-Unico-81-08-Edizione-Giugno%202016.pdf>

55. World Health Organization. Laboratory biosafety manual. 3rd edition. Geneva: WHO;2004. Available at:  
<http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety7.pdf>
56. Baussano I, Williams B, Pivetta E, Bugiani M, Scano F. Tuberculosis among healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2011, 17:488–494.
57. Fleming DO, Hunt DL, Editors. *Biological safety: principles and practices.*, 4th ed. Washington: AS M Press; 2006.
58. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health. *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories.* 5th ed. Washington: CDC/NIH; 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmb15/BMBL.pdf>
59. Miller JM, Astles R, Baszler T, Chapin K, Carey R, Garcia L, et. al. Guidelines for safe work practices in human and animal medical diagnostic laboratories. Recommendations of a CDC-convened, Biosafety Blue Ribbon Panel. *MMWR Surveill Summ.* 2012 Jan 6;61 Suppl:1-102.
60. World Health Organization. Tuberculosis laboratory biosafety manual. Geneva: WHO; 2012. WHO/HTM/TB/2012.11 Available at:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77949/1/9789241504638\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77949/1/9789241504638_eng.pdf)
61. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi. “Gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale”.* Anno 2009 (versione integrale 2010).
62. Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. 30th edition.
63. Culver DA, Gordon SM, Metha AC. Infection control in the bronchoscopy suite. A review of outbreaks and guidelines for prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1050-6.
64. Linee guida della regione Friuli Venezia Giulia per la prevenzione della tubercolosi (aprile 2006)
65. Linee guida per il controllo della tubercolosi nella regione Veneto (DGR 2053 del 3 luglio 2007)

## NORMATIVA DI RIFERIMENTO

Accordo Stato-regioni 7 febbraio 2013. Prevenzione della tubercolosi negli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati. Ministero della Salute

Intesa Stato-regioni 20 dicembre 2012. Controllo della tubercolosi: Obiettivi di salute, standard e indicatori 2013-2016

Circolare 23 agosto 2011. Misure di prevenzione e controllo della tubercolosi. Ministero della Salute

Aggiornamento linee guida anno 2010. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi - Politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata. Ministero della Salute

Aggiornamento linee guida anno 2010. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi - Gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale. Ministero della Salute

Aggiornamento linee guida anno 2009. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi - Gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale. Ministero della Salute

DPR 465 del 7 novembre 2001: Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la Vaccinazione antitubercolare

Documento di linee guida per il controllo della malattia tubercolare, su proposta del Ministro della Sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112.(17 Dic 1998)

DM 29 luglio 1998 Modificazione alla scheda di notifica di caso di tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare allegata al DM 15 dicembre 1990

DM 15 dicembre 1990. Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse

Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81. *Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro*

Decreto Legislativo 3 agosto 2009, n.106. *Disposizioni integrative e correttive del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro*

in:[http://www.lavoro.gov.it/SicurezzaLavoro/PrimoPiano/Pages/20140527\\_TU\\_maggio2014.aspx](http://www.lavoro.gov.it/SicurezzaLavoro/PrimoPiano/Pages/20140527_TU_maggio2014.aspx))



# ELENCO ALLEGATI

1. Scheda di sorveglianza clinica ed epidemiologica
2. Scheda di sorveglianza dell'esito del trattamento
3. Scheda individuale per contatto a rischio (follow up)
4. Scheda "Information for contact tracing after TB exposure "  
4a Scheda informazioni per la ricerca dei contatti dopo esposizione a TB
5. Scheda individuale screening tubercolinico
6. Flow chart Ricerca della fonte
7. Flow chart Anziani istituzionalizzati
8. Flow chart Immigrati da paesi ad alta endemia TB
9. Flow chart Controllo dei contatti di caso

**Sistema di sorveglianza della Tuberculosis**  
**SCHEDA DI SORVEGLIANZA CLINICA ED EPIDEMIOLOGICA**

Azienda: \_\_\_\_\_ Distretto: \_\_\_\_\_ Scheda n° \_\_\_\_\_ Anno \_\_\_\_\_

Patologia:  TUBERCOLOSI

Data segnalazione al Servizio Igiene e Sanità Pubblica: gg [ ] [ ] mm [ ] [ ] aa [ ] [ ] [ ] [ ]

Luogo di segnalazione: Comune \_\_\_\_\_ Provincia \_\_\_\_\_

Medico segnalatore: \_\_\_\_\_

Centro (Reparto/Servizio/Ambulatorio/Laboratorio): \_\_\_\_\_

Segnalazione da Laboratorio di Diagnostica Microbiologica  sì  no

**DATI ANAGRAFICI DEL PAZIENTE**

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Nato il [ ] [ ] - [ ] [ ] - [ ] [ ] [ ] [ ] a: Comune \_\_\_\_\_

Provincia \_\_\_\_\_ Stato \_\_\_\_\_

Sesso  M  F Iscritto al S.S.N.  sì  no  non noto; se sì STP  sì  no  non noto

Anno di ingresso in Italia: [ ] [ ] [ ] [ ] se anno non noto: presente da più di 3 anni  sì  no  non noto

Senza fissa dimora  sì  no  non noto

Vive in collettività  sì  no  non noto, se sì

Casa protetta  Lungodegenza  Residenza per recupero

tossicodipendenti

RSA  Residenza protetta  Residenza per immigrati/profughi

Comunità alloggio  Caserma  Residenza per malati psichici

Casa di riposo  Ist. Penitenziario/di Rieducazione  Altro \_\_\_\_\_

**Residenza:**

via \_\_\_\_\_

Comune \_\_\_\_\_ Provincia \_\_\_\_\_

Regione \_\_\_\_\_

**Domicilio abituale:** via \_\_\_\_\_

Comune \_\_\_\_\_ Provincia \_\_\_\_\_

Regione \_\_\_\_\_

**Titolo di studio:**

Nessun titolo di studio  Licenza Elementare  Licenza media inferiore  Diploma superiore  Laurea  Non noto

**Professione:**  Studente

Occupato, specificare:

Pensionato/invalido

- Medico

- Veterinario

Casalinga

- Infermiere

- Allevatore e lavoratori di allevamenti

Disoccupato

- Altro personale dei Servizi Sanitari

- Personale Ist. Penitenziari/Rieducaz.

Non nota

- Operatore sociale

- Altra occupazione

Ditta/Scuola \_\_\_\_\_ Sede \_\_\_\_\_

**CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA**

Inizio sintomi: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Comune \_\_\_\_\_ Provincia \_\_\_\_\_ inizio sintomi

Stato in vita al momento della diagnosi:  vivente  deceduto

Il paziente è ricoverato al momento della diagnosi?  sì  no se sì: Data ricovero [ ] [ ] - [ ] [ ] - [ ] [ ] [ ] [ ]

**TERAPIA INIZIALE**

Data inizio terapia [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] (se diagnosi *post-mortem* o decesso prima dell'inizio terapia: data della morte)

Centro presso il quale il paziente ha iniziato la terapia (Reparto/Servizio/Ambulatorio)







Azienda: \_\_\_\_\_ Distretto: \_\_\_\_\_  
 Centro (Reparto/Servizio/Ambulatorio): \_\_\_\_\_

## CASO INDICE

 Azienda: \_\_\_\_\_ Distretto: \_\_\_\_\_ Scheda n° \_\_\_\_\_ Anno \_\_\_\_\_  
 Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

## DATI ANAGRAFICI DEL CONTATTO

 Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_  
 Nato il [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ] a: Comune \_\_\_\_\_ Provincia \_\_\_\_\_  
 Residenza: via \_\_\_\_\_  
 Comune \_\_\_\_\_ Provincia \_\_\_\_\_

## AMBITO DEL CONTATTO

 Luogo del contatto  Famiglia  Lavoro  
 Scuola  Struttura sanitaria  Altro (specificare) \_\_\_\_\_  
 Tipo di contatto  Contatto stretto  Contatto regolare  Contatto occasionale

## ANAMNESI TUBERCOLARE

Data prima visita: [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ] Mesi dall'ultimo contatto con il caso: [ ]-[ ]

## Risposta a Mantoux 5UI

 Precedente all'attuale valutazione Data [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]  Positivo  Negativo Diametro dell'infiltrato mm \_\_\_\_\_  
 All'inizio dell'attuale valutazione Data [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]  Positivo  Negativo Diametro dell'infiltrato mm \_\_\_\_\_  
 Dopo 3 mesi dall'ultima esposizione Data [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]  Positivo  Negativo Diametro dell'infiltrato mm \_\_\_\_\_  
 Vaccinato con BCG:  sì anno [ ]-[ ]-[ ]-[ ]  no  non noto

 TBC in passato:  sì anno [ ]-[ ]-[ ]-[ ]  no  non noto Se sì: trattata farmacologicamente  sì  no  non noto

## FATTORI DI RISCHIO INDIVIDUALI

<b>Patologie/condizioni predisponenti</b> <input type="radio"/> Diabete mellito <input type="radio"/> Malassorbimento/denutrizione <input type="radio"/> Insuff. Renale cronica <input type="radio"/> Leucemie/linfomi <input type="radio"/> Esiti radiografici di TBC (non curati)	<input type="radio"/> Silicosi <input type="radio"/> Grave immunodeficienza <b>Dipendenze patologiche</b> <input type="radio"/> Tossicodipendenza <input type="radio"/> Alcolismo	<b>Terapie immuno-soppressive</b> <input type="radio"/> Terapia corticosteroidea cronica <input type="radio"/> Anti-TNF-alfa (Infliximab, Rituximab,...) <input type="radio"/> Chemioterapia anti-tumorale <input type="radio"/> Chemioterapia anti-rigetto
--	---	---

## DIAGNOSI AL TERMINE DELLA VALUTAZIONE

 Infezione recente  Negativo TBC attiva o infezione  Esiti di TBC  
 Infezione pregressa  TBC attiva  Non noto

## INTERVENTI AL TERMINE DELLA VALUTAZIONE

 Il contatto presenta indicazione a terapia dell'infezione tubercolare:  sì  no  non noto  
 Ha iniziato la terapia:  sì  no Se sì: Data inizio terapia [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ] Data termine terapia [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]  
 Se no, indicare il motivo: rifiuta la terapia dell'infezione tubercolare:  sì  no  
 viene avviato a sola sorveglianza sanitaria:  sì  no

## VALUTAZIONE FINALE (A 12 MESI)

 Terapia completata  
 Terapia interrotta per:  effetti collaterali  insorgenza di tubercolosi attiva  decesso  
 perdita al follow up  rifiuto del paziente

 Sorveglianza sanitaria: segni/sintomi di TBC attiva  sì  no  non noto  
 Il contatto viene vaccinato:  sì Data [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]  no  non noto

Note \_\_\_\_\_

Data [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ] \_\_\_\_\_

(Firma e timbro)

**Allegato 4**

Azienda: \_\_\_\_\_ Distretto: \_\_\_\_\_  
 Centro (Reparto/Servizio/Ambulatorio): \_\_\_\_\_

Information for contact tracing after TB exposure	
<b>Time period of contact</b>	From to DD/MM/YY
<b>Setting and cumulative exposure time (hours)</b>	
Source case	
Name of source case (if possible), or any identifying information so that the contact can confirm the exposure	Family name / first name or initials
Results of microscopic examination of a respiratory sample: - Sampling date - Type of sample (spontaneously produced/induced sputum? Broncho-alveolar lavage?)	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative  DD/MM/YY
Result of culture: - Sampling date - Type of sample - Species	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative  DD/MM/YY
Drug susceptibilities (concentration and method, if available) Rifampicin Isoniazid Pyrazinamide  Ethambutol  Quinolone (Name of drug: )  Second-line injectable (Name of drug: )  If drug testing is unavailable: Risk of MDR?  Previous treatment?  Origin of high MDR prevalence?	Susceptible      Concentration (mg/l) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No Country:
X-ray/CT scan and date (cavitary disease?)	DD/MM/YY
Symptoms at diagnosis (cough?)	
Date of start of present treatment	DD/MM/YY
Drugs used for start of treatment	

<b>Contact investigation</b>	
Results of contact investigation among other exposed persons (Type of contact: family, friends, etc.) Note: For a test (TST or IGRA) to be considered negative, at least 8 weeks must have elapsed after the last exposure.	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative
Further contacts to be investigated - Name, address, telephone, e-mail	If several, attach a list as an annex
Other information	
<b>Rationale for investigation of exposed persons</b>	
1. Infectiousness (positive microscopy in sample from respiratory tract)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2. Other close contacts were tested and found to have been infected by the source case	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
3. Exposed persons are known to be particularly susceptible (small children, HIV positive)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
4. Other	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
( Signature)

Azienda: \_\_\_\_\_ Distretto: \_\_\_\_\_  
 Centro (Reparto/Servizio/Ambulatorio): \_\_\_\_\_

**Informazioni per la ricerca di contatti dopo l'esposizione a TBC**

<b>Tempo di contatto</b> (dal giorno al giorno)	
<b>Ambiente e tempo di esposizione totale (ore)</b>	
<b>Caso Indice</b>	
Qualsiasi informazione identificativa (genere, età...) che, nel rispetto della privacy, possa permettere al contatto di confermare l'esposizione.	
Risultati dell'esame diretto microscopico del campione respiratorio: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. data di campionamento</li> <li>2. tipo di campione (espettorato, broncoaspirato, ecc)</li> <li>3. esito</li> </ol>	
Risultati della coltura: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. data del campione</li> <li>2. tipo di campione</li> <li>3. agente eziologico</li> </ol>	
Suscettibilità o resistenza farmacologica (concentrazione e metodo, se disponibile) <ol style="list-style-type: none"> <li>1. farmaco</li> <li>2. metodo indagine</li> <li>3. suscettibilità (sì/no)</li> <li>4. concentrazione</li> </ol> <p><u>Se il test del farmaco non è disponibile:</u> Rischio di MDR-Tb?</p> <p>Trattamento precedente?</p> <p>Origine dell'eventuale MDR</p>	
Data ed esito Rx/TAC (forma cavitaria)	
Sintomi alla diagnosi e data di insorgenza	
Eventuali precedenti diagnosi TBC	
Data di inizio del presente trattamento	
Farmaci utilizzati per il trattamento	
<b>Indagine epidemiologica dei contatti</b>	
Risultati dell'indagine epidemiologica dei contatti stretti tra le persone esposte (tipo di contatto: familiari, amici etc..) (es.: familiari: N persone di cui N <sub>1</sub> Mantoux positive)	
<i>Nota: Per essere considerato negativo un test (MX o IGRA-test), devono trascorrere almeno 8 settimane dall'ultima esposizione.</i>	
Contatti residenti all'estero: - Nome, indirizzo, n. telefono, e-mail (al caso allegare elenco)	
Altre informazioni	

**Risultati sui contatti esposti**

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Infettività (positività campione del tratto respiratorio: numero soggetti positivi su numero risultati pervenuti)</li><li>2. Altri contatti stretti testati e risultati positivi dal caso indice (N testati e N positivi)</li><li>3. Persone esposte appartenenti alle categorie a rischio (bambini, HIV positivi etc...)</li><li>4. altri</li></ol>	
---	--

\_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Firma e timbro)

**SCHEMA INDIVIDUALE SCREENING TUBERCOLINICO**

 Azienda: \_\_\_\_\_ Distretto: \_\_\_\_\_  
 Centro (Reparto/Servizio/Ambulatorio): \_\_\_\_\_

**DATI ANAGRAFICI DELLA PERSONA**

 Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_  
 Nato il [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ] a: Comune \_\_\_\_\_ Provincia \_\_\_\_\_  
 Residenza: via \_\_\_\_\_  
 Comune \_\_\_\_\_ Provincia \_\_\_\_\_

**CATEGORIA A RISCHIO DI APPARTENENZA DEL SOGGETTO**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> Operatore sanitario                | <input type="radio"/> Detenuto                                   |
| <input type="radio"/> Operatore socio-assistenziale      | <input type="radio"/> Soggetto con condizioni/patologie croniche |
| <input type="radio"/> Immigrato da paesi ad alta endemia | <input type="radio"/> Terapia immunosoppressive                  |
| <input type="radio"/> Dipendenza patologica              | <input type="radio"/> Altro _____                                |

**ANAMNESI TUBERCOLARE**

Data prima visita: [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ] Mesi dall'ultimo contatto con il caso: [ ]-[ ]

**Risposta a PPD (ID Mantoux 5UI)**

Precedente all'attuale valutazione	Data [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]	<input type="radio"/> Positivo	<input type="radio"/> Negativo	Diametro dell'infiltrato mm _____
All'inizio dell'attuale valutazione	Data [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]	<input type="radio"/> Positivo	<input type="radio"/> Negativo	Diametro dell'infiltrato mm _____
Dopo 3 mesi dall'ultima esposizione	Data [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]	<input type="radio"/> Positivo	<input type="radio"/> Negativo	Diametro dell'infiltrato mm _____

 Vaccinato con BCG:  sì anno [ ]-[ ]-[ ]-[ ]  no  non noto

 TBC in passato:  sì anno [ ]-[ ]-[ ]-[ ]  no  non noto Se sì: trattata farmacologicamente  sì  no  non noto

**DIAGNOSI AL TERMINE DELLA VALUTAZIONE**

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| <input type="radio"/> Infezione recente (cuticonversione o > 10 mm del diametro dell'infiltrato) | <input type="radio"/> TBC attiva   |
| <input type="radio"/> Infezione pregressa  | <input type="radio"/> Esiti di TBC |
| <input type="radio"/> Negativo TBC attiva o infezione  | <input type="radio"/> Non noto     |

**INTERVENTI AL TERMINE DELLA VALUTAZIONE**

 Il soggetto presenta indicazione a terapia dell'infezione tubercolare:  sì  no  non noto  
 Ha iniziato la terapia:  sì  no Se sì: Data inizio terapia [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ] Data termine terapia [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]  
 Se no, indicare il motivo: rifiuta la terapia dell'infezione tubercolare:  sì  no  
 viene avviato a sola sorveglianza sanitaria:  sì  no

**VALUTAZIONE FINALE (A 12 MESI)**

- |  |
|--|
| <input type="radio"/> Terapia completata   |
| <input type="radio"/> Terapia interrotta per: <input type="radio"/> effetti collaterali <input type="radio"/> insorgenza di tubercolosi attiva <input type="radio"/> decesso |
| <input type="radio"/> perdita al follow up <input type="radio"/> rifiuto del paziente  |

 Sorveglianza sanitaria: segni/sintomi di TBC attiva  sì  no  non noto

 Il soggetto viene vaccinato:  sì Data [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]  no  non noto

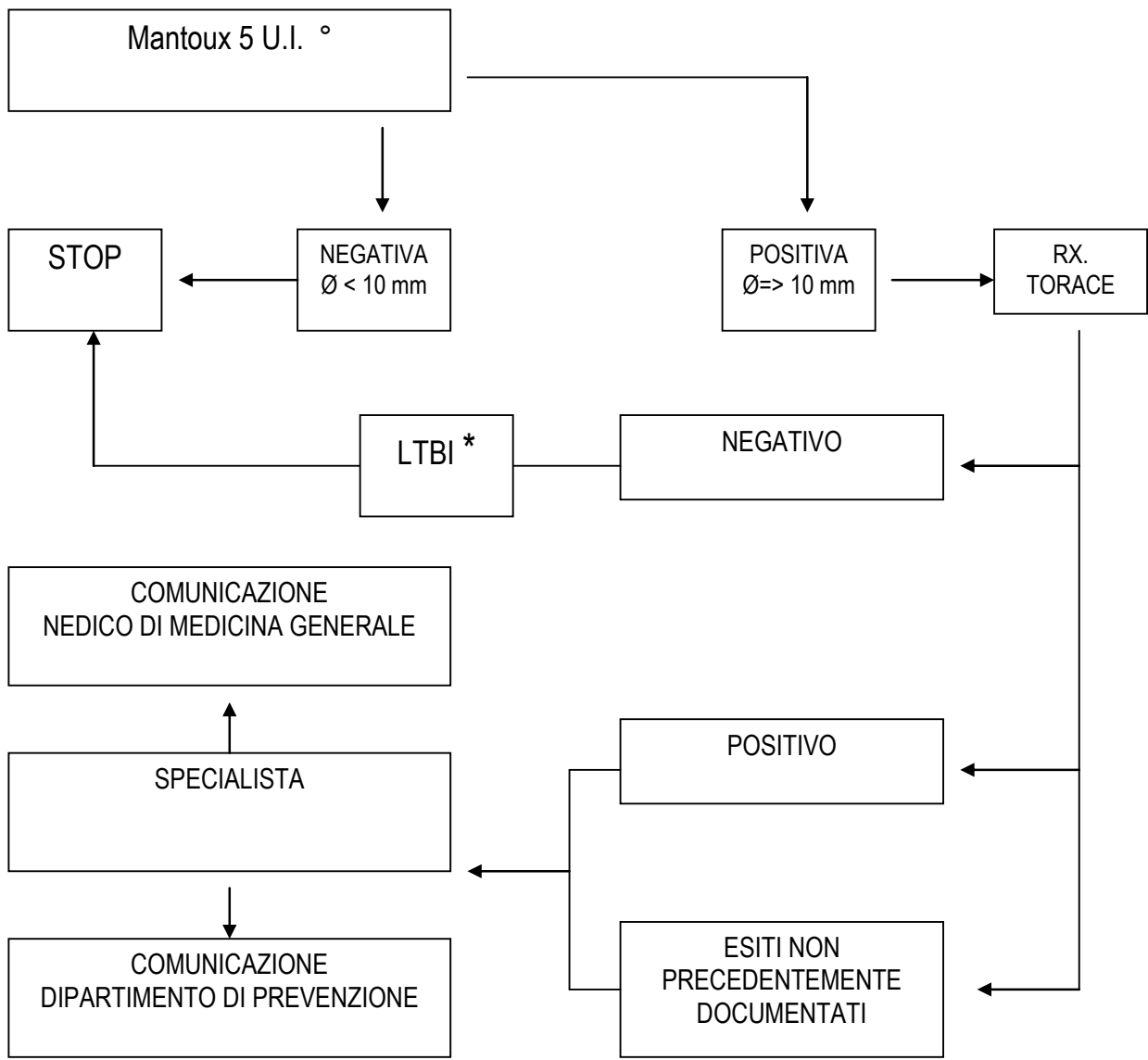
 Note \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Data [ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]-[ ]

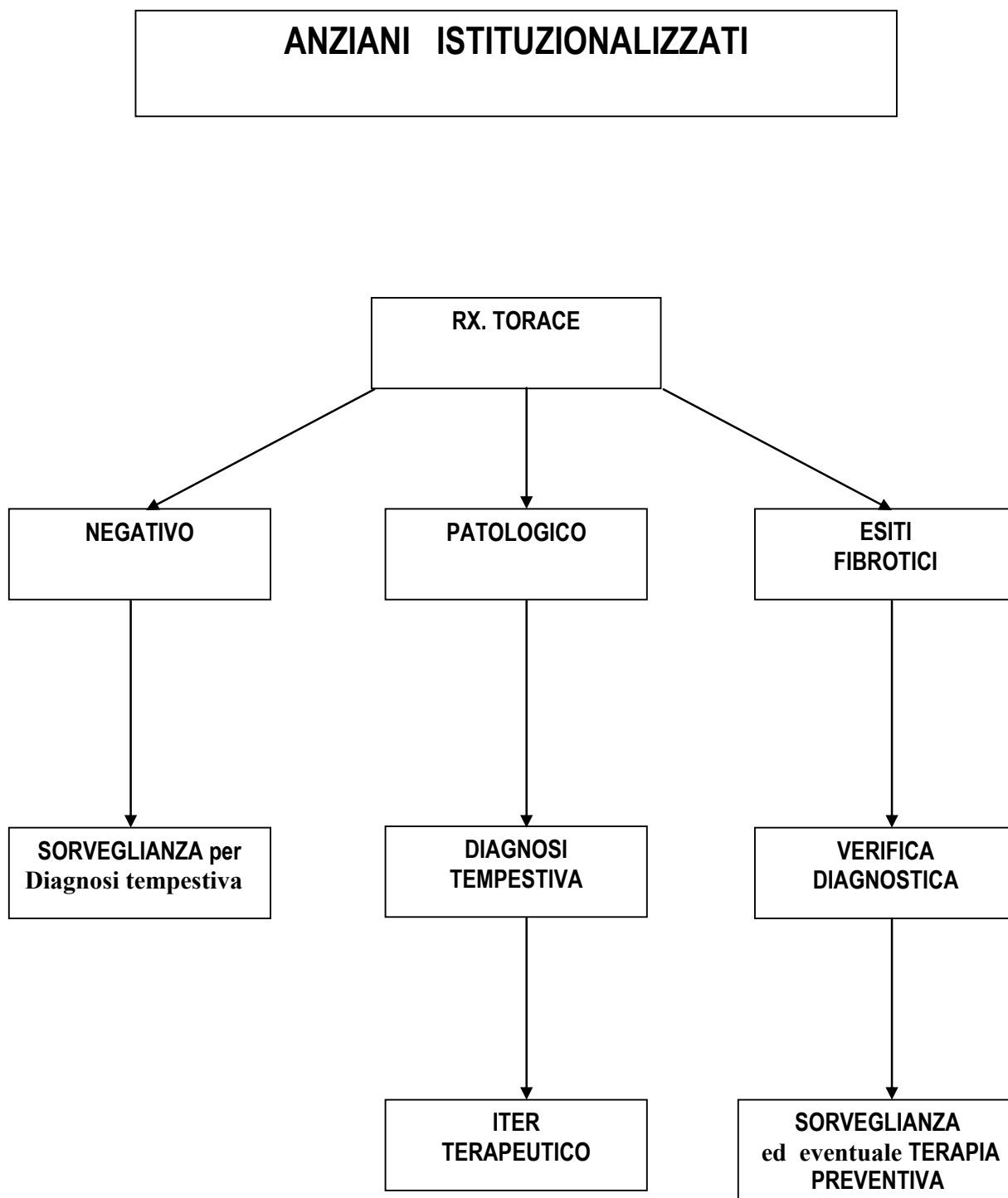
 \_\_\_\_\_  
 (Firma e timbro)

# RICERCA DELLA FONTE

( Es. familiari di bambini tubercolino positivi )

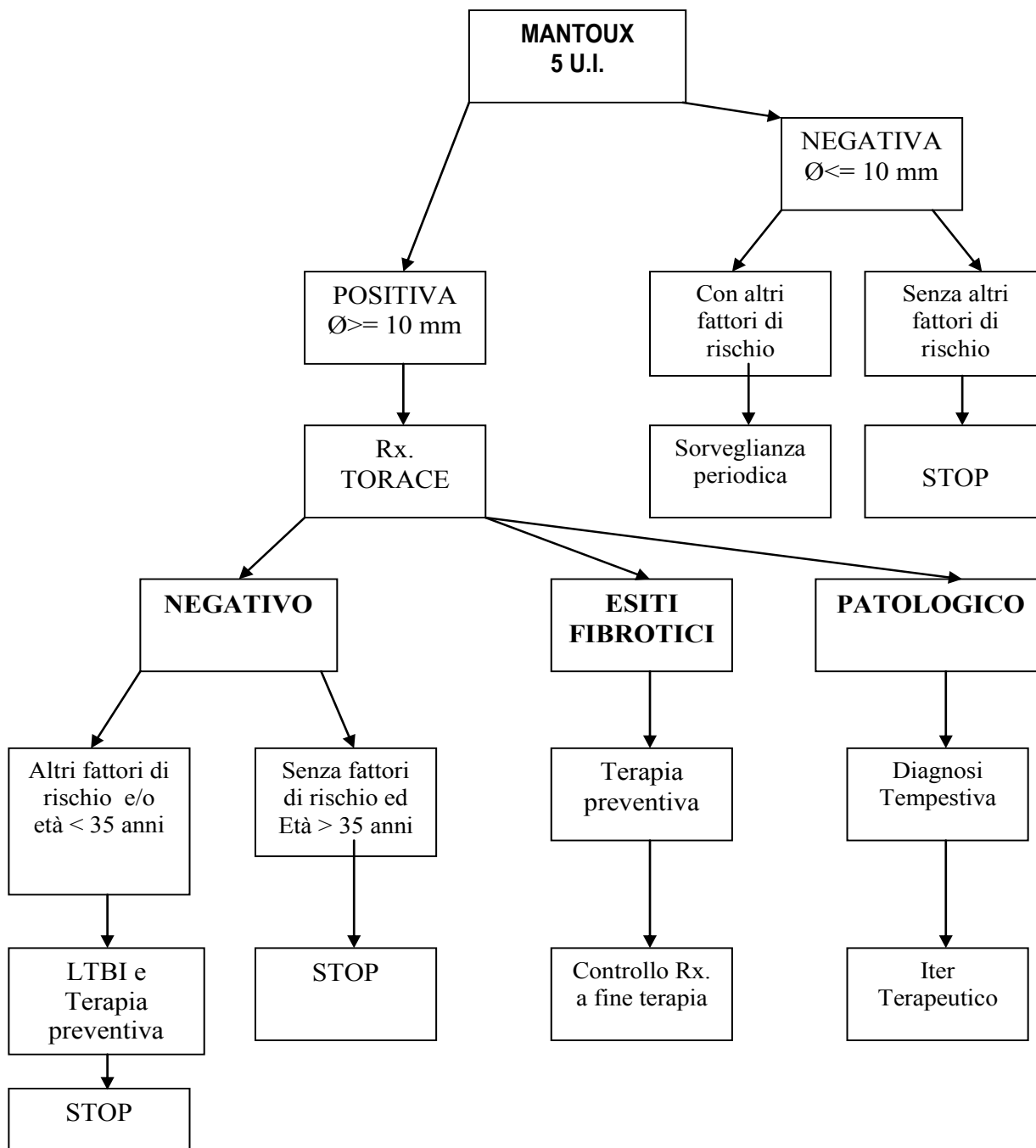


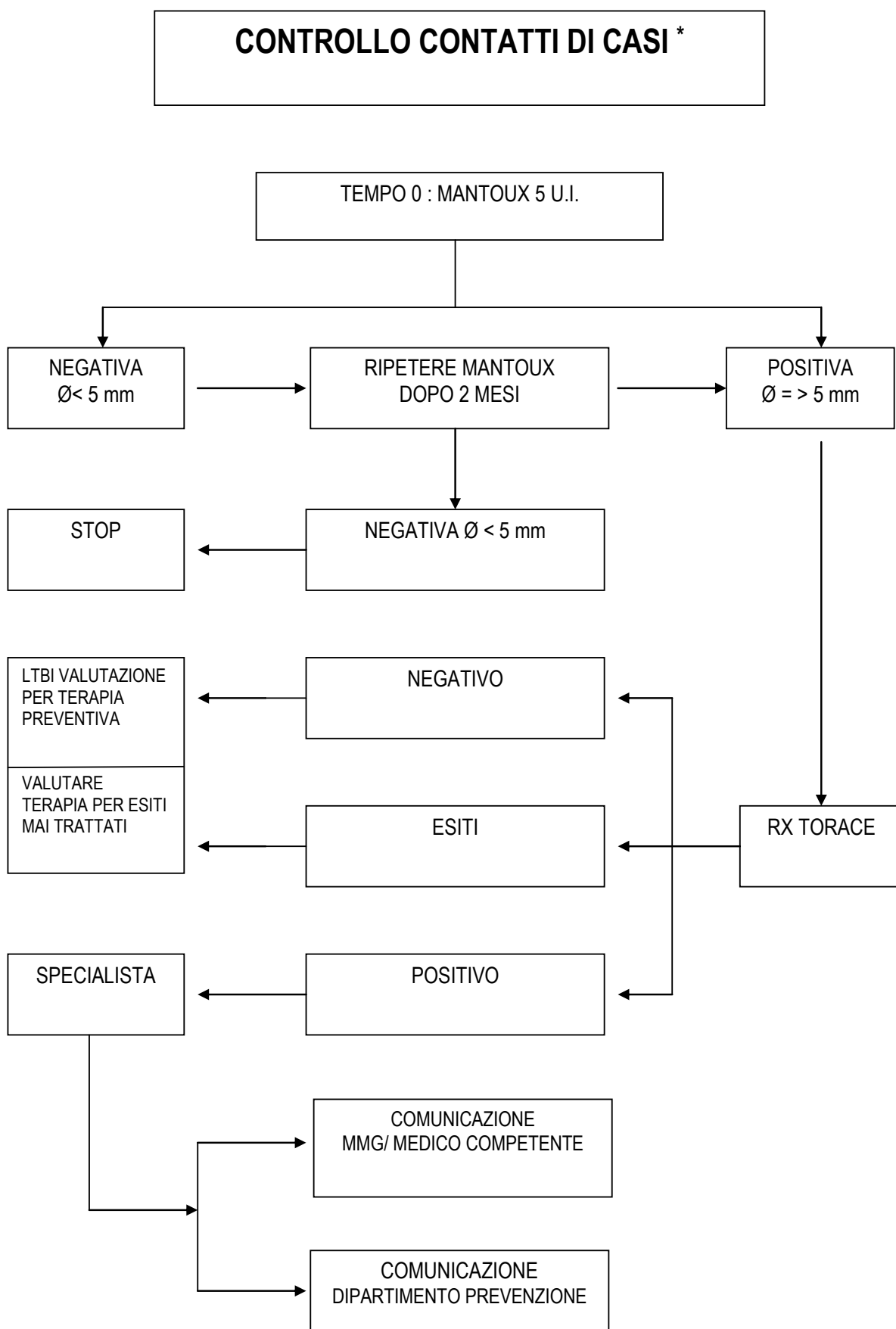
° in caso di soggetti con età avanzata e/o con stato di immunodepressione, eseguire direttamente Rx torace.  
 \* In caso di riscontro di LTBI in soggetti < 35 anni o con fattori di rischio valutare eventuale terapia preventiva





# IMMIGRATI DA PAESI AD ALTA ENDEMIAS TB





\* I **CONTATTI OCCASIONALI**, se privi di fattori di rischio, vengono sottoposti a Mantoux direttamente a 2 mesi. Rientra in questa situazione il *personale sanitario* esposto a rischio biologico. Per i controlli periodici si rimanda alla valutazione del medico competente



