



REGIONE DEL VENETO

Linee Guida per il Controllo della Tubercolosi nella Regione Veneto

a cura di

Gemma D'Ettore

Enzo Faccini

Vincenzo Mangiarotti

Claudio Scarparo

coordinamento

Antonio Ferro

Venezia, Giugno 2007

Direzione Regionale per la Prevenzione
Servizio di Sanità Pubblica e Screening

Ringraziamenti

I curatori dell'opera ringraziano quanti hanno collaborato rendendo possibile la realizzazione di queste Linee Guida.

Hanno collaborato:

Per la parte clinica

Dott. Gianni Carraro	Pneumologia Ospedale AULSS 13 – Mirano
Dott. Giovanni Carretta	Malattie Infettive Azienda Ospedaliera di Padova
Dott. Angelo Cazzadori	Malattie Infettive Azienda Ospedaliera di Verona
Dott.ssa Giovanna De Checchi	Malattie Infettive AULSS 21 – Legnago
Dott. Esemè Francklyn	Malattie Infettive AULSS12 – Veneziana
Dott.ssa Maristella Giunta	Pneumologia Territorio AULSS 7 – Asolo
Dott. Vinicio Manfrin	Malattie Infettive AULSS 6 – Vicenza
Dott. Armando Marcolongo	Pneumologia Ospedale AULSS 15 – Cittadella
Dott. Rodolfo Muzzolon	Pneumologia Ospedale AULSS 1 – Belluno
Dott.ssa Elena Narne	Direzione Medica Ospedaliera- Azienda Ospedaliera di Padova
Dott. Antonella Pomerri	Pneumologia Territorio AULSS 16 - Padova
Dott. Filippo Viviani	Malattie Infettive AULSS 18 - Rovigo
Dott.ssa Doriana Zanchetta	Pneumologia Territorio AULSS 6 - Vicenza

Per la parte preventiva e di Sanità Pubblica:

Dott.ssa Federica Boin	Medico igienista, AULSS 13 Dolo
Dott.ssa Patrizia De Matteis	Medico competente, AULSS 8 Asolo
Dott.ssa Anna Ferraresso	Specializzando Igiene e Medicina Preventiva, Università di Padova
Dott.ssa Silvia Fiorio	Medico Competente Azienda Ospedaliera di Padova
A.S. Rosanna Ledri	Assistente sanitaria, AULSS 22 – Bussolengo
A.S. Giampiera Lovisetto	Assistente sanitaria, AULSS 15 – Cittadella
Dott.ssa Manuela Mazzetto	Medico igienista, AULSS 3 – Bassano
Dott.ssa Rosanna Mel	Medico igienista, AULSS 1 – Belluno
Dott. Pietro Antonio Patanè	Medico competente, AULSS 19 – Adria
Dott.ssa Anna Pupo	Medico igienista, AULSS 9 – Treviso
Dott.ssa Gioconda Renda	Medico competente, AULSS 10 - S. Donà di Piave
Dott.ssa Donatella Rizzato	Medico igienista, AULSS 8 - Asolo
Dott.ssa Francesca Russo	Medico igienista, AULSS 4 - Thiene
Dott.ssa Caterina Zanetti	Medico competente, Azienda Ospedaliera di Padova
Dott.ssa Annalisa Zanon	Medico competente, AULSS 6 - Vicenza

Per la parte microbiologica:

Dott. Gianni Bertiato	Chimica Clinica e Microbiologia, AULSS 1 - Belluno
Dott.ssa Margherita Cattai	Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera di Padova
Prof.ssa Roberta Fontana	Dipartimento di Patologia – Sez. Microbiologia, Università di Verona Servizio Autonomo di Microbiologia, Immunologia e Virologia, Az. Osp. di Verona
Dott.ssa Roberta Grasselli	Chimica Clinica e Microbiologia, Ospedale di Schio, AULSS 4 - Thiene
Dott. Riccardo Manganeli	Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Università di Padova
Dott. Saverio Parisi	Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera di Padova
Dott.ssa Daniela Signori	Chimica Clinica e Microbiologia, ASL 2 - Feltre
Dott.ssa Marilia Visconti	Pneumologia, ASL 22 - Bussolengo

Inoltre, si ringrazia il prof. Vincenzo Baldo del Dipartimento di medicina Ambientale e Sanità Pubblica, sede di Igiene, Università degli Studi di Padova per la revisione della bibliografia.

Prefazione

L'esigenza di una nuova edizione delle Linee Guida per il controllo della tubercolosi nel Veneto è emersa durante le sessioni di stesura del Piano Triennale 2005-2007, nel corso delle quali si era evidenziata, alla luce dell'esperienza sul campo – nella sua realtà e nella sua mutevolezza – una certa difficoltà nell'applicazione delle raccomandazioni contenute nelle Linee Guida vigenti (1997) e una conseguente discrezionalità di soluzioni alternative, capace di rendere difficilmente confrontabili i dati epidemiologici.

Anche se i principi fondamentali della lotta alla TB restano immutati, nuove acquisizioni, orientamenti e metodiche in campo preventivo, diagnostico e terapeutico, alcune zone d'ombra sulla gestione del caso e l'avvio del riordino della rete di controllo tramite l'istituzione del Dispensario Funzionale presso ogni AULSS, rendono consigliabile un aggiornamento dello stato dell'arte della lotta alla malattia e la formulazione di norme e metodologie ampiamente condivise, così da configurare un sistema regionale funzionante in modo uniforme e capace di far fronte al problema e ai suoi possibili sviluppi.

Linee Guida per la lotta alla TB ne sono state pubblicate, anche recentemente, di esaurienti ed autorevoli. Il nostro scopo non è quindi quello di aggiungere un nuovo testo a quelli esistenti, ma di operarne una sintesi, individuando le soluzioni più aderenti alla realtà e alle risorse della Regione e di riproporre il tutto sotto forma di una guida concepita come un agile manuale di facile consultazione, conciso ma corredato dei riferimenti necessari per l'approfondimento di ogni tematica tramite collegamenti ad argomenti correlati, a note integrative e ad allegati.

Questa impostazione dovrebbe renderne agevole l'uso e l'aggiornamento, operazione quest'ultima che, in via straordinaria, potrà essere effettuata in qualsiasi momento per rilevanti nuove acquisizioni, ma che sarà utile compiere comunque consensualmente alla formulazione di ogni piano triennale, così da ottenere, con interventi puntuali, un testo sempre attuale.

Acronimi

Amk	Amikacina
Amx/Clv	Amoxicillina/clavulanato
ARV	Anti Retrovirus o antiretrovirale
AST	American Thoracic Society
BAAR	Bacillo acido-alcol resistente
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention
Cfx	Ciprofloxacina
Cfz	Clofazimina
Clr	Claritromicina
Cm	Capreomicina
Cs	Cicloserina
DAT	Direct Amplification Test (test di amplificazione degli acidi nucleici direttamente su materiale biologico)
DF	Dispensario Funzionale
DOT	Direct Observed Therapy (terapia controllata direttamente)
Emb (E)	Etambutolo
Eto	Etionamide
FFP	Facial Filter Protection (protezione facciale filtrante)
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy (terapia antivirale fortemente attiva)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Virus dell'immunodeficienza acquisita)
IF- γ	Interferone gamma
IGRA	In-tube Gamma interferon Release Assay (Test immunologico in vitro)
Inh (H)	Isoniazide
IRIS	Inflammatory Reconstitution Immune Syndrome (sindrome infiammatoria da immunoricostruzione)
ITBL	Infezione tubercolare latente
Km	Kanamicina
Lfx	Levofloxacina
Lzd	Linezolid
MC	Medico Competente
MDR	Multi Drug Resistance (multi farmaco resistenza)
Mfx	Moxifloxacina
MTB	Mycobacterium tuberculosis
MTC	Mycobacterium tuberculosis complex
NI	Note integrative
NTM	Non Tuberculous Mycobacteria (micobatteri non tubercolari)
Ofx	Ofloxacina
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OS	Operatori sanitari
PAS	Acido p-aminosalicilico
Pto	Protionamide
PVS	Paesi in Via di Sviluppo
Pzd	Pirazinamide
Rb	Rifabutina
Rmp (R)	Rifampicina
RR	Rischio relativo
Sm (S)	Streptomicina
TB	Tubercolosi
Th	Thiacetazone
TNF	Tumor Necrosis Factor
Trd	Terizidone
TSO	Trattamento sanitario obbligatorio
TST	Tuberculosis Skin Test (Intradermoreazione alla tubercolina secondo Mantoux)
UO	Unità operativa
Vi	Viomicina

Sommario

Prefazione	3
Acronimi	4
1. Introduzione	9
1.1. Destinatari.....	9
1.2. Guida alla consultazione	9
1.3. Definizioni e classificazioni	9
2. Note di epidemiologia	9
3. Strategie organizzative	11
3.1. Il Dispensario Funzionale.....	11
3.2. Il laboratorio di diagnostica della TB	11
4. Eziologia della TB.....	12
5. L'infezione da <i>M. tuberculosis</i>	12
6. Le infezioni da Micobatteri non tubercolari	13
7. La malattia tubercolare – iter diagnostico	13
7.1. Il sospetto clinico	13
7.2. La conferma diagnostica	14
7.2.1 Test basati sulla risposta immunitaria	14
7.2.2 La microbiologia.....	15
7.2.2.A Raccolta, conservazione e invio dei materiali biologici.....	15
7.2.2.B Esame microscopico e colturale	16
7.2.2.C Test di sensibilità	17
7.2.2.D Test di amplificazione degli acidi nucleici	17
7.2.3 La diagnostica per immagini	18
7.2.4 L'istologia.....	18
7.2.5 Le indagini endoscopiche	18
7.2.6 La terapia ex iuventibus	19
8. La gestione del caso.....	19
8.1. La presa in carico.....	19
8.1.1. follow-up diretto.....	19
8.1.2. follow-up indiretto.....	19
8.1.3. Informazione e counselling.....	20
8.1.4. Il paziente bacillifero	20
8.1.4.A L'isolamento respiratorio.....	20
8.1.4.B Le procedure assistenziali di sicurezza	21
8.1.4.C Il trattamento dei materiali.....	22
8.1.4.D La terapia direttamente osservata	22
8.1.4.E Il trattamento sanitario obbligatorio.....	22
8.1.4.F La riammissione in comunità	23
8.1.5. Il ricovero in ospedale	23
8.2. La cartella clinica.....	23
8.3. Il follow-up.....	24
8.3.1 Valutazione iniziale e monitoraggio del paziente	24

Tabella controlli di routine.....	25
8.3.2 La consegna del farmaco.....	26
8.3.3 L'esito della terapia.....	26
9. La terapia farmacologica della TB.....	26
9.1. I farmaci antitubercolari.....	27
9.2. Gli schemi terapeutici.....	28
9.2.1 Terapia del caso "nuovo" farmacosensibile.....	28
9.2.1.A Trattamento delle forme non gravi.....	30
9.2.1.B Trattamento delle forme gravi.....	30
9.2.1.C Il caso farmacosensibile che non risponde alla terapia.....	31
9.2.1.D Algoritmo terapeutico in base alla batteriologia.....	31
9.2.2 Sospetta resistenza ai farmaci.....	31
9.2.3 Terapia del paziente che presenta resistenze ai farmaci.....	32
9.2.3.A Monoresistenze.....	32
9.2.3.B Poliresistenze diverse dalla MDR.....	33
9.2.3.C Multifarmacoresistenza.....	33
9.3. La terapia in particolari situazioni.....	34
9.4. La mancata risposta al trattamento.....	35
9.5. Il malato cronico.....	35
10. Prevenzione della tubercolosi.....	37
10.1. Lo screening dei soggetti a rischio.....	37
10.1.A Intradermoreazione alla Mantoux (TST).....	37
Cut off negli adulti.....	38
Cut off nei bambini.....	39
10.1.B I test immunologici in vitro (IGRA).....	39
10.1.C TST e IGRA nella diagnosi di infezione tubercolare.....	40
10.1.D Rx del torace.....	40
10.2. Soggetti a rischio.....	40
10.2.1 Contatto di persona affetta da TB contagiosa.....	41
10.2.1.A Valutazione del rischio di trasmissione.....	41
10.2.1.B Metodologia di screening dei contatti.....	42
10.2.2 Immigrati da Paesi ad alta endemia.....	43
10.2.3 Soggetti immunodepressi.....	44
10.2.4 Altri gruppi a rischio.....	44
10.3. Operatori Sanitari.....	45
10.4. Ricerca della fonte di contagio.....	46
10.5. La vaccinazione.....	46
11. Infezione Tubercolare Latente (ITBL).....	48
11.1. Terapia dell'ITBL.....	48
11.1.1. Indicazione al trattamento dell'ITBL in base all'esito del TST.....	50
11.1.2. Indicazioni al trattamento dell'ITBL in base all'esito dell'IGRA.....	51
11.1.3. Controindicazioni al trattamento dell'ITBL.....	52
11.1.4. Schemi terapeutici.....	52
11.1.5. Informazione e counselling.....	53
11.1.6. La cartella clinica.....	53

11.1.7.	Il follow-up	53
11.1.7.A	Valutazione iniziale e monitoraggio.....	53
11.1.7.B	La consegna del farmaco	54
12.	Sorveglianza epidemiologica	54
12.1.	I flussi informativi.....	54
12.1.A	la segnalazione:	54
12.1.B	la notifica:	54
12.1.C	Sorveglianza dell'esito del trattamento	54
12.1.D	Segnalazione di isolamento dei micobatteri	55
12.1.E	Monitoraggio delle resistenze	55
13.	Informazione	55
14.	Formazione.....	55
15.	Certificazioni medico legali	56
NI 1.	Definizioni.....	57
NI 1.1.	Classificazione internazionale standard della Tubercolosi.....	57
NI 1.2.	Classificazione della Tubercolosi	57
NI 1.2.1	In base alla localizzazione	57
NI 1.2.2	in base agli strumenti diagnostici	58
NI 1.3.	Gravità della malattia	58
NI 1.4.	Categorie OMS	59
NI 1.5.	Classificazione OMS rispetto al trattamento antitubercolare	59
NI 1.5.1	In base al tipo di caso	59
NI 1.5.2	in base all'esito del trattamento.....	59
A)	Guarito:	59
B)	Trattamento completato:	59
C)	Fallimento terapeutico:.....	59
D)	Trattamento interrotto:	60
E)	Trasferito ad altro Centro:	60
F)	Perso al follow-up:	60
G)	Deceduto:	60
NI 1.6.	Altre definizioni	60
A)	Resistenze batteriche:.....	60
B)	DOT:	61
C)	Conversione batteriologica.....	61
NI 2.	Cause più comuni di deficienza immunitaria	61
NI 2.1.	AIDS:.....	61
NI 2.2.	Uso di farmaci antireattivi	61
NI 2.3.	Trapianti	62
NI 2.4.	Altre condizioni che si accompagnano a deficit immunitario	62
NI 3.	Segni e sintomi guida di sospetta TB non polmonare	62
NI 4.	Algoritmo di interpretazione dei DATs.....	64
NI 5.	Intradermoreazione secondo Mantoux	66
NI 5.1.	Somministrazione del test.....	66

NI 5.2.	Letture del test.....	66
NI 5.3.	Controindicazioni.....	66
NI 5.4.	Cutipositività e cuticonversione.....	67
NI 5.5.	Il test in due fasi.....	67
NI 5.6.	Negativizzazione della Mantoux.....	68
NI 5.7.	Cause di reazione falsamente positiva.....	68
NI 5.8.	Cause di reazione falsamente negativa.....	68
NI 6.	I test immunologici in vitro.....	68
NI 7.	I Farmaci antitubercolari.....	70
NI 7.1.	Farmaci di prima linea.....	70
NI 7.2.	Farmaci di seconda linea.....	72
NI 7.3.	Farmaci antitubercolari e loro efficacia relativa.....	72
NI 7.4.	Criteri di selezione dei farmaci.....	73
NI 8.	La terapia della TB in particolari situazioni.....	74
NI 8.1.	Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica.....	74
NI 8.2.	Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta.....	74
NI 8.3.	Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare.....	74
NI 8.4.	Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale.....	74
NI 8.5.	Trattamento della TB in gravidanza e nel puerperio.....	75
NI 8.6.	Trattamento della TB nei bambini.....	75
NI 8.7.	Il trattamento della TB nel paziente HIV positivo.....	76
NI 8.8.	Reazione allergica grave in corso di terapia antitubercolare.....	77
NI 8.9.	Terapia corticosteroidica nella TB.....	77
NI 9.	Interazioni farmacologiche.....	78
NI 10.	Infezioni da Micobatteri non tubercolari.....	78
NI 11.	Isolamento Domiciliare.....	79
NI 12.	Il Trattamento Sanitario Obbligatorio.....	80
NI 13.	Controindicazioni e reazioni avverse alla vaccinazione.....	81
NI13.1.	Controindicazioni.....	81
NI13.2.	Reazioni avverse.....	81
NI 14.	Dispositivi di protezione individuale.....	82
NI 15.	Raccolta, trasporto e requisiti dei materiali biologici per la ricerca dei micobatteri	83
	Tabella riassuntiva.....	84
	ALLEGATI.....	87
	BIBLIOGRAFIA.....	88

1. Introduzione

1.1. Destinatari

Il manuale è destinato al personale direttamente impegnato nel Dispensario Funzionale e a tutti gli operatori sanitari e sociali che, a qualsiasi titolo, sono implicati nella sequenza di interventi (prevenzione, diagnosi e cura, assistenza, ecc.) che concorrono al controllo della tubercolosi.

1.2. Guida alla consultazione

Nella stesura dell'opera si è cercato di porre gli argomenti secondo una sequenza logica e di mantenere il testo base il più possibile essenziale allo scopo di renderne agevole la consultazione e di facilitare l'individuazione degli argomenti. Per richiami tra parti del testo complementari e per approfondimenti, sono stati predisposti i seguenti collegamenti:

- **riferimenti incrociati**, disseminati all'interno del testo per offrire la possibilità di veloci collegamenti tra argomenti correlati nell'ambito del testo stesso.
- **note integrative (NI)**: poste in coda al testo principale, aventi lo scopo di richiamare alla mente cognizioni o di offrire schematizzazioni chiarificatrici o di completamento.
- **allegati**, presentati come fascicoli a parte.

Consultazione dei collegamenti:

I collegamenti sono evidenziati in grigio. Nella versione informatica, gli spostamenti si eseguono **clickando sull'elemento posto tra parentesi quadre**.

Testo base e NI: sono indicati il titolo e il numero del paragrafo da consultare. Nel luogo di consultazione, un riferimento simile, **contrassegnato da una "R"**, rimanderà al paragrafo di partenza. I collegamenti di ritorno, se il paragrafo è più lungo di una pagina, sono posti in più punti dell'area consultata.

Allegati: oltre al numero dell'allegato, vengono indicati, a seconda dell'utilità combinati o isolati, titolo, pagina, paragrafo. Nella consultazione informatica, il ritorno al testo base si ottiene con la chiusura o con la riduzione ad icona dell'allegato.

1.3. Definizioni e classificazioni

La trattazione della TB si avvale delle seguenti classificazioni e definizioni codificate:

- [Classificazione internazionale standard della Tubercolosi] NI 1.1.
- Classificazione della tubercolosi
 - [In base alla localizzazione] NI 1.2.1
 - [in base agli strumenti diagnostici] NI 1.2.2
- Definizione di [Gravità della malattia] NI 1.3.
- [Categorie OMS] NI 1.4.
- Classificazione OMS rispetto al trattamento
 - [In base al tipo di caso] NI 1.5.1
 - [in base all'esito del trattamento] NI 1.5.2
- Definizione di [Resistenze batteriche:] NI 1.6.A
- Definizione di [DOT:] NI 1.6.B
- Definizione di [Conversione batteriologica] NI 1.6.C

2. Note di epidemiologia

A distanza di oltre 120 anni dalla scoperta del MTB e nonostante i progressi compiuti in ambito diagnostico e terapeutico, la TB rappresenta ancora nel mondo la principale causa di morte da singolo agente infettivo. Si calcola che circa un terzo della popolazione mondiale, cioè due miliardi

di persone, sia infettata dal micobatterio della tubercolosi. Da otto a dieci milioni di persone sviluppano ogni anno una tubercolosi attiva e circa un quarto di queste muore a causa della malattia. Oltre il 90% dei casi e dei decessi si verifica nei PVS. Una minaccia preoccupante è costituita dalla crescente resistenza a vari farmaci.

A partire dagli anni '50 in Italia si era assistito al progressivo declino dell'incidenza della TB, assestata a metà degli anni '80 attorno al 6 casi su 100.000 abitanti. Ciò aveva portato a ritenere superata la funzione dei Dispensari antitubercolari e motivato la loro chiusura in coincidenza con la prima grande riforma sanitaria nazionale. Alla fine degli anni '80, però, la curva discendente si fermava e l'incidenza iniziava a risalire e solo dalla metà degli anni 90 riprendeva a scendere con discreta regolarità.

Tendenze analoghe a quelle nazionali si sono osservate anche nel Veneto. Per la nostra Regione il tasso d'incidenza più elevato degli ultimi 25 anni si è registrato nell'anno 1990, ed è stato pari a 13 casi su 100.000 abitanti.

La causa del fenomeno osservato alla fine degli anni 80 va ricercata nel vario combinarsi di vari fattori:

- Prolungamento della vita media che espone un maggior numero soggetti con progressivo fisiologico 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 lieve calo complessivo dei casi, l'endemia tubercolare può essere considerata ancora sotto controllo. La curva discendente si è però andata appiattendosi e, dal 2003, si registra un'inversione di tendenza, mentre i fattori di rischio sopra riportati sono verosimilmente destinati a rivestire importanza crescente. (vedi grafico [\[All. 1 pag. 1\]](#))

A ciò si aggiunga che la conduzione del follow-up della malattia e i relativi indicatori di performance rilevati in Veneto nel 2001 e ancor più nel 2002 sono tutt'altro che soddisfacenti [\[All. 1 pag. 2\]](#) e si collocano ben al di sotto degli standard raccomandati dall'OMS. [\[All. 1 pag. 3\]](#)

Le principali cause che concorrono a limitare l'efficienza del sistema sono rappresentate da:

- ritardo nella formulazione del sospetto diagnostico per scarsa attitudine a collegare i sintomi d'esordio con la TB
- ritardo nell'accertamento diagnostico, dovuto a insufficiente uso di percorsi preferenziali per le indagini di conferma, alla non standardizzazione dei metodi utilizzati e al ritardo delle refertazioni
- frequente uso di schemi terapeutici non aderenti a quelli approvati dalla comunità scientifica internazionale
- insufficiente attenzione e non uniformità metodologica nella conduzione del follow-up
- insufficiente pratica della DOT
- difficoltà organizzative nell'esecuzione degli screening
- inefficienza a vari livelli dei flussi informativi, che vanno semplificati e razionalizzati

3. Strategie organizzative

In considerazione di quanto sopra detto, un gruppo di lavoro formato da clinici, epidemiologi e laboratoristi ha redatto il Piano Triennale 2005-2007 [\[All. 2\]](#), che ha per obiettivo un progressivo ma significativo avvicinamento agli standard ottimali di efficienza nel controllo della malattia e individua nell'istituzione del Dispensario Funzionale presso ogni AULSS e nella razionalizzazione della rete regionale dei laboratori di diagnostica della TB, gli strumenti idonei a correggere i punti deboli del sistema

3.1. Il Dispensario Funzionale

Il DF mira a recuperare, senza ripristinarne l'inattuale struttura fisica, l'unità clinico gestionale del caso TB, che aveva costituito il perno del successo del Dispensario Antitubercolare.

Il DF si realizza tramite la costituzione, a livello di ogni ASL, di un nucleo operativo che nasce dal coordinamento strutturato tra un Centro Clinico e il Servizio d'Igiene, nucleo che costituisce il fulcro del sistema. Col nucleo operativo collaborano, con modalità contemplate in appositi protocolli, i servizi diagnostici e i dipartimenti a vario titolo attivi nella gestione clinico - epidemiologica della patologia tubercolare. Come centro di riferimento unico, il DF rappresenta anche il punto di arrivo di tutte le informazioni epidemiologiche e del loro inoltro alla ASL di appartenenza e al Servizio di Prevenzione Regionale.

Da questo modello organizzativo consegue la gestione coordinata complessiva dei casi di malattia, della prevenzione e della sorveglianza epidemiologica della tubercolosi nella ASL.

funzioni e organizzazione del DF [\[All. 2 Il DF\]](#) pag. 2-7

I pilastri di un programma di controllo della tubercolosi sono costituiti da:

- a) diagnosi precoce
- b) trattamento adeguato e tempestivo
- c) corretto follow-up
- d) prevenzione
- e) sorveglianza delle resistenze
- f) sorveglianza epidemiologica

L'istituzione del Dispensario Funzionale in ogni AULSS della Regione appare la strategia ottimale per migliorare in modo significativo la performance nell'ambito dei punti b), c), d), ed f), ma può rivestire fin dall'inizio un'importanza rilevante anche in relazione al punto a). In quest'ultimo caso infatti il DF, oltre ai casi eventualmente trovati attraverso l'attività di screening, con il consolidarsi del suo ruolo e l'espandersi della sua visibilità potrà divenire il luogo di primo accesso per la maggior parte dei casi accertati o sospetti. [All. 2 pag. 6 \[gestione del caso\]](#)

Il Dispensario Funzionale, per essere tale, deve rispondere ai criteri di base e agli standard funzionali previsti nella Guida all'accreditamento e monitoraggio del DF [\[All. 3\]](#)

3.2. Il laboratorio di diagnostica della TB

Un'efficace strategia di controllo della TB richiede la disponibilità di un'efficiente rete di laboratori di diagnostica dell'infezione tubercolare e delle micobatteriosi in generale.

A seguito della delibera della Giunta Regionale del Veneto N° 2824 del 5 agosto 1997, "Linee guida per l'organizzazione dei laboratori di diagnostica dei micobatteri" [\[All. 20\]](#), i laboratori pubblici hanno fatto passi sostanziali nel migliorare la qualità dei test diagnostici, i tempi di attesa si sono ridotti, vari laboratori si sono dotati delle risorse tecniche richieste ed il numero dei centri è diminuito, realizzando, in certa misura, una utile concentrazione delle analisi.

Ciò nonostante, persistono numerose perplessità sul livello complessivo delle prestazioni, tali da renderle spesso poco attendibili o insufficientemente incisive:

- alcuni laboratori eseguono metodiche non previste dal loro livello diagnostico

- gli ambienti di lavoro non sono sempre conformi sotto l'aspetto della sicurezza e dell'equipaggiamento
- le metodologie adottate non sono uniformi, rendendo i risultati scarsamente confrontabili
- la maggioranza dei laboratori pratica un numero di esami largamente inferiore al minimo raccomandato
- i flussi informativi sono frammentari ed incompleti.

In questo scenario, un miglioramento del servizio che tenda ad offrire all'intera comunità livelli uniformi di assistenza non può prescindere da una maggiore concentrazione dei laboratori per la diagnostica dei micobatteri, che consentirebbe:

- a) uniforme qualità delle prestazioni sull'intero territorio regionale;
- b) carichi di lavoro sufficienti a garantire un'elevata qualità diagnostica legata all'esperienza professionale degli operatori, che si acquisisce e si mantiene con la continua attività su un adeguato numero di campioni;
- c) standardizzazione, affidabilità (controlli di qualità) e rapidità delle prestazioni;
- d) maggiori livelli di sicurezza per gli operatori;
- e) razionalizzazione delle risorse economiche ed umane disponibili,
- f) miglioramento della sorveglianza epidemiologica della tubercolosi.

Sempre finalizzati alla creazione di una efficiente rete di laboratori, altri due obiettivi dovrebbero essere perseguiti a livello regionale:

1. La razionalizzazione della rete di collegamento tra i diversi Ospedali del Veneto per il trasporto dei campioni e/o degli isolati.
2. La creazione di una rete regionale informatica tra i diversi Laboratori, i DF, i Reparti di Degenza, i Servizi di Igiene Pubblica ed il Dipartimento Regionale per la Prevenzione che consenta la trasmissione in tempo reale di informazioni cliniche e risultati di laboratorio, utilizzando la firma elettronica.

4. Eziologia della TB

Agenti causali dell'infezione tubercolare sono alcune specie di micobatteri raggruppati sotto la denominazione di *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC).

Appartengono a questo gruppo le specie: *M. tuberculosis*; *M. bovis**; *M. africanum*; *M. canettii*; *M. microti**; *M. caprae**; *M. pinnipedii**

Il Bacillo di Calmette Guérin (BCG), ceppo attenuato di *M. bovis* usato per la vaccinazione antitubercolare e nella clinica oncologica, può occasionalmente essere responsabile di complicanze e causare manifestazioni locali o disseminate.

Al genere "*Mycobacterium*" appartengono molte altre specie di micobatteri denominate "**micobatteri non tubercolari (NTM)**" o "**micobatteri atipici**", non appartenenti al gruppo MTC, dal quale devono essere necessariamente distinte per il diverso significato clinico ed epidemiologico che rivestono.

* *patogeni prevalentemente per gli animali ma anche per l'uomo.*

5. L'infezione da *M. tuberculosis*

Il MTB si trasmette quasi esclusivamente per contagio interumano, per via aerea, attraverso goccioline di saliva (droplet nuclei) proiettate nell'ambiente, soprattutto con la tosse, dall'individuo affetto da tubercolosi bacillifera polmonare, bronchiale, tracheale o laringea. I bacilli, che restano lungamente in sospensione dopo l'essiccamento delle goccioline, possono essere inalati da soggetti sani. Aerosol contenenti bacilli si possono generare anche durante il trasporto e la manipolazione di materiale infetto.

Altre forme di trasmissione sono rare e rivestono scarsa importanza epidemiologica.

Poiché in media solo il 30%-40% dei contatti stretti di un caso di TB bacillifera viene infettato, si ritiene che un'immunità congenita protegga certi soggetti dall'infezione.

Nel soggetto infettato si possono verificare due situazioni:

- A. la malattia tubercolare**, generata dal prevalere dei fattori aggressivi, cioè la carica microbica e la sua virulenza, su quelli difensivi rappresentati dal sistema immunitario dell'ospite. Dati epidemiologici indicano che circa il 10% dei soggetti infettati sviluppa una tubercolosi, metà entro due anni dall'infezione e metà in un momento successivo della vita.
- B. l'infezione tubercolare latente (ITBL)**, condizione che risulta dalla capacità del sistema immunitario dell'ospite di opporsi all'evolversi dell'infezione in malattia. Questa condizione può durare per tutta la vita, ma l'equilibrio può rompersi per il verificarsi di stati di deficienza immunitaria, anche transitoria.

6. Le infezioni da Micobatteri non tubercolari

I NTM sono patogeni opportunisti ampiamente diffusi in natura. La loro diffusione ne favorisce la colonizzazione di mucose e secrezioni dell'organismo, nonché la contaminazione di apparecchi diagnostici e campioni biologici.

I NTM hanno assunto in questi ultimi anni un ruolo importante come causa di malattia soprattutto in relazione all'aumentata frequenza di fattori di rischio connessi a condizioni di immunodepressione. In questi casi, le infezioni provocate dai NTM sono spesso gravi e talvolta mortali per cui una rapida rilevazione ed una corretta identificazione del ceppo sono fattori essenziali per un tempestivo approccio terapeutico

Perché si possa porre diagnosi di malattia da NTM, devono essere contemporaneamente soddisfatti criteri batteriologici e clinico - strumentali.

In particolare si devono avere:

- esami microscopici fortemente positivi (da 2 a 4+) e/o isolamenti ripetuti dalla stessa sede
- crescita di NTM da materiale proveniente da sedi abitualmente sterili
- clinica e diagnostica per immagini compatibili con la specie isolata, in assenza di altre condizioni o malattie in grado di spiegare il quadro

Le micobatteriosi atipiche non sono oggetto di trattazione approfondita in questo manuale e non verranno gestite dal DF, ma, a seconda delle eventuali manifestazioni patologiche ad esse correlate, saranno affidate ai centri clinici di competenza.

Per le sindromi più comuni causate da NTM, vedi [\[Infezioni da Micobatteri non tubercolari\]NI 10.](#)

7. La malattia tubercolare – iter diagnostico

7.1. Il sospetto clinico

La TB può interessare tutti gli organi e tessuti dell'organismo dando luogo ad un polimorfismo espressivo che va dal silenzio clinico delle fasi iniziali ad una notevole varietà di sintomi a seconda della sede e del numero delle localizzazioni e della gravità della forma.

I sintomi della TB, in particolare di quella polmonare, sono noti da tempo, ma la loro scarsa specificità fa sì che il sospetto diagnostico, immediato e talora sovrastimato in tempi o in aree di alta incidenza, sia invece spesso trascurato in ambiti geografici o temporali caratterizzati da incidenza bassa.

Sintomi di sospetto della malattia, indipendentemente dalla localizzazione, ma in genere più accentuati nelle forme polmonari e disseminate, sono: febbre, soprattutto serotina; sudorazione notturna; calo ponderale; astenia; inappetenza.

Il sintomo più comune di TB polmonare è la tosse produttiva e persistente.

La tosse non è sintomo specifico e compare in un ampio spettro di affezioni respiratorie, incluse le infezioni respiratorie acute, l'asma, le patologie respiratorie croniche ostruttive, i tumori.

Mentre le infezioni acute evolvono solitamente in 2-3 settimane e di norma rispondono ad una terapia antibiotica non specifica, la tosse causata dalle patologie croniche e dalla TB è persistente e non risponde a tale terapia.

Sebbene la persistenza della tosse non rivesta carattere di specificità, nei paesi ad alta e moderata prevalenza una tosse che duri più di 2-3 settimane è stata assunta dalla maggioranza delle LG come criterio di sospetta TB. Nei paesi a bassa prevalenza è più verosimile che la tosse persistente sia attribuibile ad altre condizioni patologiche, tuttavia il sospetto di TB non va trascurato, soprattutto in presenza di fattori di rischio.

[Soggetti a rischio]par. 10.2

Altri sintomi di allarme di TB polmonare sono il dolore toracico, spesso dovuto a concomitante interessamento pleurico e l'emoftoe. Anche questi sintomi non sono specifici, ma, come per i precedenti, la possibilità di una TB va sempre tenuta presente.

Nelle Note Integrative sono riportati i segni e sintomi guida delle più gravi o comuni forme tubercolari extrapolmonari. [Segni e sintomi guida di sospetta TB non polmonare]NI 3

La diagnosi precoce o almeno tempestiva, seguita da una terapia adeguata, è il cardine del controllo della malattia ed è necessario richiamare l'attenzione di operatori e strutture sanitarie di primo impatto (Medici Internisti, Medici di Medicina Generale, Pediatri, Pronto Soccorsi, Guardie Mediche, ambulatori per immigrati, ecc.) sulla relazione che lega alcuni sintomi chiave al sospetto di TB. Il compito di far riaffiorare la vigilanza in proposito spetta al DF, tramite la diffusione di informazioni, aggiornamenti e report periodici sulla malattia tubercolare.

7.2. La conferma diagnostica

Il sospetto di malattia tubercolare innesca una sequenza di accertamenti che possono accreditare, da soli o variamente combinati, gradi differenti di accuratezza diagnostica.

Perché l'accertamento sia il più possibile rapido e l'intervento efficace, il processo deve svolgersi secondo il concetto di Dispensario Funzionale inteso come un "modello organizzativo" capace di rispondere in modo duttile mettendo in azione, senza attese e senza vincoli di competenze specifiche, i percorsi preferenziali stabiliti nei protocolli operativi del DF. All. 3 [programmazione].

A parte l'emergenza, per la quale accertamenti e presidi terapeutici rientrano nella routine delle urgenze, il soggetto sospetto di TB deve poter essere avviato agli accertamenti necessari - microbiologici, radiologici e specialistici - in conformità coi tempi e coi modi codificati nei protocolli, da qualsiasi figura e livello del Servizio Sanitario, per rientrare comunque al più presto sotto la gestione diretta o indiretta del nucleo operativo del DF. All.2 pag. 6 [la gestione del caso]

7.2.1 Test basati sulla risposta immunitaria

Sono test che hanno lo scopo di saggiare l'esistenza di un'infezione tubercolare, perciò, mentre rappresentano uno strumento diagnostico importante di ITBL, per la TB attiva costituiscono solo uno degli elementi che concorrono alla formulazione della diagnosi clinica. [diagnosi clinica NI 1.2.2["]

➤ Intradermoreazione di Mantoux (TST)

Si basa sulla reazione locale all'inoculazione intradermica di 0,1 ml di soluzione contenente 5 UI di antigene tubercolinico. Il TST è l'unico test percutaneo approvato per saggiare la risposta immunitaria conseguente all'infezione. [Intradermoreazione alla Mantoux]par 10.1.A

➤ Test immunologici in vitro (IGRA)

Sono test "in vitro", eseguibili su campioni di sangue venoso, basati sul principio che, nei soggetti infettati da MTB, i linfociti T producono IF- γ specifico se stimolati da antigeni micobatterici specifici. Un alto livello di produzione di IF- γ specifico sarebbe indicativo di infezione tubercolare. [I test immunologici in vitro]par. 10.1.B [I test immunologici in vitro]NI 6.

La scelta del test da preferirsi nelle diverse situazioni è tutt'ora oggetto di studio per la recente introduzione degli IGRA. A titolo indicativo, nel par. 10.1.C [TST e IGRA nella diagnosi di infezione tubercolare], viene proposto un elenco di situazioni in cui, sulla base delle conoscenze finora acquisite, gli IGRA sarebbero da preferirsi.

7.2.2 La microbiologia

Nei confronti della malattia tubercolare, la Microbiologia è in grado di fornire la certezza o il livello di maggior probabilità diagnostica e costituisce il riferimento cardine per la condotta della terapia nelle forme bacillifere.

7.2.2.A Raccolta, conservazione e invio dei materiali biologici

La sequenza delle operazioni sotto elencate deve essere eseguita nella consapevolezza che tutti i materiali biologici sono potenzialmente infetti.

RACCOLTA: vanno utilizzati contenitori monouso di plastica, con tappo a vite, senza l'aggiunta di sostanze fissanti o conservanti. Per evitare l'essiccamento dei campioni di piccole dimensioni come i frammenti biotici, si possono aggiungere nel contenitore alcune gocce di soluzione fisiologica sterile. Il campione non va avvolto in garze o altro materiale.

Al momento della raccolta, il personale infermieristico deve verificare l'idoneità del campione

Procedure operative per raccolta, conservazione e trasporto dei campioni biologici [NI 15].

CONSERVAZIONE: Fino al trasferimento in laboratorio tutti i campioni devono essere conservati in frigorifero, ad eccezione del sangue che deve essere conservato a temperatura ambiente.

INVIO: il campione dovrebbe pervenire in laboratorio nel tempo più breve possibile e comunque non oltre le 24 ore dalla raccolta. [\[All. 4 pag. 4\]](#)

⇒ sospetta TB polmonare, bronchiale, tracheale o laringea: devono essere inviati 3 campioni di espettorato spontaneo (almeno 5 ml), raccolti di primo mattino in 3 giorni diversi, possibilmente successivi. Se i campioni sono idonei, non c'è indicazione all'invio di ulteriore materiale

In caso di impossibilità ad ottenere campioni idonei di espettorato, si possono inviare:

- 3 campioni di espettorato indotto
- 3 campioni di aspirato gastrico
- 1 campione di lavaggio bronco alveolare o bronco aspirato

In fase diagnostica, l'indagine microbiologica deve sempre essere eseguita mediante esame microscopico ed esame colturale sia in terreno solido che in terreno liquido.

⇒ sospetta TB extrapolmonare: in caso di sospetta localizzazione extrapolmonare, le indagini microbiologiche per micobatteri possono essere eseguite su campioni biologici diversi: liquido pleurico, liquido peritoneale, liquido pericardico, liquido articolare, liquor, urine, sangue, ecc.

RICHIESTA: la richiesta degli esami microbiologici, qualunque sia il modello adottato da ciascuna AULSS, deve riportare i seguenti dati (preferibilmente utilizzando etichette computerizzate o in alternativa compilando la scheda in stampatello):

- tutti i dati anagrafici del paziente, compresa la tessera sanitaria o il codice fiscale; tali dati devono corrispondere con quelli presenti sull'etichetta del contenitore
- Il nome del clinico richiedente e il suo recapito telefonico
- indagine richiesta: Esame microscopico / Coltura / Test di sensibilità / DATs
- il tipo di materiale biologico inviato, il giorno e l'ora della raccolta
- se l'esame richiesto ha scopo diagnostico o di controllo (in questo caso riportare le settimane di trattamento)
- l'esistenza eventuale di:
 - precedente isolamento (specificare)
 - precedente trattamento TB (specificare)
 - farmaco-resistenza (specificare)

Facsimile scheda richiesta [\[All.7\]](#)

7.2.2.B Esame microscopico e colturale

Il materiale biologico non proveniente da siti normalmente sterili, deve essere fluidificato e decontaminato prima dell'esecuzione dell'esame microscopico e colturale. [\[All. 4, pag. 10\]](#)

ESAME MICROSCOPICO parte tecnica, [\[All. 4, pag. 11\]](#)

Perché sia possibile rilevare microscopicamente la presenza di bacilli acido-alcol resistenti (BAAR), il materiale biologico in esame deve contenerne almeno $5-10 \times 10^3$ micobatteri per ml. L'osservazione diretta del singolo campione ha una sensibilità che varia da 30% a 80% rispetto alla coltura e dipende dal tipo di campione, dalla specie micobatterica, dalla popolazione che afferisce al laboratorio, dal metodo di rilevamento utilizzato e dall'esperienza di chi legge il preparato microscopico. L'esigenza di eseguire sempre l'osservazione su tre campioni nasce appunto dalla necessità di innalzare la sensibilità dell'esame.

Un esame microscopico negativo, pur non potendo escludere la presenza di bacilli, è indicativo di una bassa carica microbica. L'esame microscopico è quindi un elemento importante ai fini della valutazione della contagiosità del paziente, essendo questa direttamente correlata al numero di micobatteri presenti nelle secrezioni polmonari.

L'esame microscopico deve essere sempre eseguito sul sedimento del materiale biologico, dopo fluidificazione e decontaminazione se il materiale biologico non è normalmente sterile.

La risposta dell'esame microscopico positivo deve essere semiquantitativa (+, ++, +++, +++) e va comunicata al medico richiedente il più precocemente possibile e comunque non oltre 24 ore dal momento del ricevimento del campione.

La segnalazione della positività deve sempre essere trasmessa al Dispensario Funzionale e/o al SISP per avviare il follow-up e per i provvedimenti di Sanità Pubblica del caso.

ESAME COLTURALE parte tecnica, [\[All. 4 pag. 17\]](#)

La maggiore sensibilità dell'esame colturale rispetto a quello microscopico (per la coltura sono sufficienti da 10 a 100 micobatteri/ml) ne impone l'esecuzione su ciascun campione, sia in fase diagnostica, sia nei momenti critici del follow-up in cui il risultato dell'esame condiziona fondamentali passaggi dell'iter terapeutico. [\[Algoritmo terapeutico in base alla batteriologia\]par. 9.2.1.D](#)

Il tempo medio per la coltura di un ceppo dei MTB in terreno liquido è di circa 7-15 giorni. Le colture sui tradizionali terreni solidi invece necessitano in media di 3-6 settimane. Tuttavia, alcuni ceppi micobatterici crescono solo sui terreni solidi. L'associazione terreno liquido più terreno solido migliora la sensibilità dell'esame colturale.

La positività dell'esame colturale va comunicata tempestivamente al medico richiedente.

I tempi massimi di refertazione di un esame colturale negativo sono:

- in terreno liquido, 6 settimane
- in terreno solido, 8 settimane

Come per l'esame diretto, anche la segnalazione della positività della coltura deve sempre essere trasmessa al Dispensario Funzionale e/o al SISP per avviare il follow-up e per i provvedimenti di Sanità Pubblica del caso.

EMOCOLTURA parte tecnica, [\[All. 4 pag. 18\]](#)

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

- Soggetti immunocompetenti con sospetto di
 - forma tubercolare disseminata
 - quadro radiologico di TB miliare
- Soggetti HIV positivi o immunocompromessi per altre cause con sospetto clinico di TB o di micobatteriosi disseminata che presentano
 - Febbre prolungata da > 7 giorni e
 - Conta linfociti CD4+ < 100/mm³ e
 - Non profilassi in atto per *Mycobacterium avium* complex (MAC)

Materiale da inviare:

- sangue da vena periferica
- aspirato midollare
- sangue mestruale (in caso di sospetta malattia tubercolare a carico dell'apparato genitale femminile)

Vanno inviati in laboratorio da un minimo di 2 a un massimo di 3 campioni raccolti in giorni diversi, possibilmente all'inizio del brivido o durante il picco febbrile. Non è indicato l'invio in laboratorio di ulteriori campioni per emocolture finalizzate alla ricerca di micobatteri.

IDENTIFICAZIONE. parte tecnica, [All. 4 pag. 19]

I micobatteri isolati devono essere identificati a livello di specie.

Per motivi di semplicità e di economia, poiché i membri del *M. tuberculosis* complex sono patogeni per l'uomo e rispondono allo stesso trattamento (solo il *M. bovis* è naturalmente resistente alla Pirazinamide), è sufficiente l'identificazione a livello di complesso. In casi particolari, giustificati da una precisa esigenza clinica o di sanità pubblica, è possibile inviare il ceppo di MTC per l'identificazione a livello di specie al Centro di Riferimento della Regione Veneto.

I test di identificazione devono essere eseguiti esclusivamente nei laboratori di terzo livello con provata esperienza e opportuna tecnologia su un numero medio settimanale di isolati (>10) in grado di garantire un ottimo standard diagnostico ed una elevata affidabilità dei risultati nell'ambito di un corretto rapporto costo-beneficio.

7.2.2.C Test di sensibilità

parte tecnica, [All. 4 pag. 20]

Su tutti i ceppi di MTC di primo isolamento deve essere eseguito un test di sensibilità nei confronti dei farmaci di prima scelta: Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide, Etambutolo e Streptomina. Per l'Isoniazide, è indicato il saggio di due concentrazioni (critica ed alta concentrazione)

Nei casi di sospetta infezione da bacilli farmacoresistenti o in seguito a riscontro di resistenze nel test di base, l'indagine si estenderà anche ai seguenti farmaci di seconda linea: Amikacina, Capreomicina, Etionamide, Kanamicina, Ofloxacina, Rifabutina, PAS (nuovi farmaci si stanno valutando clinicamente, come la Moxifloxacina, ma ulteriori studi sono necessari per la standardizzazione del saggio di questi chemioterapici).

Il risultato del test di sensibilità per *M. tuberculosis*, compatibilmente con i tempi di crescita del ceppo, dovrebbe essere mediamente refertato entro 15-30 giorni dal ricevimento del campione.

I test di sensibilità devono essere eseguiti esclusivamente nei laboratori di terzo livello con provata esperienza e opportuna tecnologia su un numero medio mensile di isolati (>10) in grado di garantire un ottimo standard diagnostico ed una elevata affidabilità dei risultati nell'ambito di un corretto rapporto costo-beneficio.

7.2.2.D Test di amplificazione degli acidi nucleici

parte tecnica, [All. 4 pag. 13]

I test di amplificazione degli acidi nucleici (DATs) trovano indicazione solo nella fase diagnostica e non nel follow-up della TB. Essi permettono di rilevare la presenza di *M. tuberculosis* complex nel materiale biologico entro poche ore dal prelievo del campione, ma non sostituiscono l'esame microscopico e l'esame colturale poiché amplificano il DNA o l'RNA ribosomiale di micobatteri sia vivi che morti.

L'esame microscopico e l'esame colturale devono invece essere eseguiti sempre per valutare l'infettività del paziente, confermare o meno la presenza di micobatteri vitali e permettere l'allestimento delle prove di farmacosenibilità "in vitro". Non si deve utilizzare il materiale biologico per l'esecuzione dei test di amplificazione se questo compromette la possibilità di eseguire l'esame microscopico e l'esame colturale.

I DATs non sono esami di routine e trovano indicazione:

- a) nei casi di esame microscopico positivo per anticipare l'identificazione;
- b) in presenza di forte sospetto clinico nonostante la negatività dell'esame microscopico, per aumentare la probabilità di diagnosi.

Poiché i DATs commercialmente disponibili sono approvati solo per i materiali respiratori, se richiesto di eseguire il test su altro materiale, il laboratorista deve indicare sul referto che il test eseguito non è approvato per questi materiali.

I DATs devono essere eseguiti esclusivamente nei laboratori di terzo livello con provata esperienza e opportuna tecnologia su un numero medio settimanale di campioni (>10 DATs) in grado di garantire un ottimo standard diagnostico ed una elevata affidabilità dei risultati nell'ambito di un corretto rapporto costo-beneficio

[Algoritmo di interpretazione dei DATs]NI 4. Tab. controlli routine [0]R par. 8.3.1

7.2.3 La diagnostica per immagini

Le varie metodiche di diagnostica per immagini forniscono, pur con livelli diversi di precisione, elementi che concorrono alla formulazione della diagnosi clinica.

Anche se in certe situazioni, prevalentemente nelle forme extrapolmonari, l'Ecografia e la Risonanza Magnetica Nucleare possono fornire utili informazioni, l'indagine radiologica standard e la TAC rimangono i supporti principali della diagnosi clinica di TB in ogni localizzazione.

La **radiografia standard** del torace riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi della TB polmonare e va comunque sempre praticata, anche nelle forme extrapolmonari.

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

La **TAC del torace** si esegue di norma:

- per la diagnosi differenziale con altre patologie polmonari (alcune delle quali possono presentarsi anche in associazione alla TB) quali neoplasie, ascessi, infezioni fungine, fibrosi polmonari, malattie interstiziali
- nei pazienti con Rx torace negativo e forte sospetto clinico di TB
- per identificare e valutare la presenza di adenopatie ilomediastiniche sospettate alla radiografia standard del torace

La TAC nel follow-up della TB polmonare accertata va limitata alle situazioni in cui la radiografia standard non permetta di valutare con sufficiente accuratezza l'evoluzione del quadro, soprattutto nelle forme cavitarie.

7.2.4 L'istologia

Il quadro istologico di TB presenta aspetti fortemente suggestivi, ma non esclusivi della malattia: è quindi in grado di conferire, soprattutto quando si osservano BAAR nel preparato, un alto livello di probabilità, ma non di certezza diagnostica.

7.2.5 Le indagini endoscopiche

Le indagini endoscopiche possono rivestire notevole importanza nella diagnosi di svariate localizzazioni della TB.

La **broncoscopia** consente di cogliere il coinvolgimento dell'albero bronchiale nella malattia tubercolare. Nella diagnostica della TB polmonare la broncoscopia svolge un duplice ruolo:

- nella diagnosi differenziale nei confronti di altre patologie, sia neoplastiche (in particolare tumore del polmone e linfoma mediastinico), sia infettive (ascesso polmonare, infezioni fungine, ecc.) e non è raro che alla diagnosi di TB si arrivi dal sospetto delle suddette patologie
- nella diagnosi microbiologica, tramite la raccolta di campioni di broncoaspirato, quando non sia possibile ottenere adeguati campioni di espettorato spontaneo o indotto

I quadri broncoscopici che si possono osservare in corso di TB sono i più vari.

Nelle forme floride della malattia si osservano quadri caratteristici, quali la disseminazione miliare, lesioni nodulari produttive o granulomatose vegetanti. Se la malattia ha determinato un'adenopatia ilomediastinica, è spesso possibile riscontrare l'allargamento della carena e/o degli speroni lobari e/o segni di compressione sui bronchi principali; più rara, ma abbastanza peculiare, è l'osservazione di fistole adeno-bronchiali o dei loro esiti cicatriziali, come nella sindrome del lobo medio.

Nella maggioranza dei casi, peraltro, il quadro endoscopico della TB è aspecifico e proteiforme, con ampio spettro di possibilità che vanno da aspetti di semplice bronchite di accompagnamento fino a quadri molto complessi di tipo pseudoneoplastico.

Il ruolo della broncoscopia nella terapia della TB è molto limitato e quasi esclusivamente occupato dall'endoscopia operativa per il trattamento di fistole e stenosi post cicatriziali a livello dei bronchi principali.

7.2.6 La terapia ex iuventibus

La terapia ex iuventibus rappresenta uno degli elementi che possono concorrere alla formulazione della diagnosi clinica, assieme ai test basati sulla risposta immunitaria, all'istologia e alla diagnostica per immagini. [diagnosi clinica \[^\]NI 1.2.2](#) La decisione di intraprendere una terapia ex iuventibus della TB va sempre preceduta, ove possibile, dalla raccolta di materiale suscettibile di essere sottoposto alle indagini batteriologiche e/o istologiche. Se il sospetto clinico - strumentale di TB attiva è alto, la terapia va iniziata subito; in caso contrario si potrà attendere l'esito delle indagini.

Il concetto stesso di "terapia ex iuventibus" implica la riserva che la patologia in oggetto possa avere cause diverse dalla TB. In considerazione della potenziale tossicità e della durata della terapia antitubercolare e delle implicazioni psicologiche e sociali inerenti alla relativa diagnosi, il primo passo sarà quello di escludere un'infezione non specifica tramite un'adeguata terapia antibiotica che non contempli l'uso di farmaci attivi contro la TB. [\[I farmaci antitubercolari\]par. 9.1.](#)

La risposta clinica alla terapia antitubercolare (regressione della sintomatologia, ripresa del peso corporeo e miglioramento del quadro radiologico) deve manifestarsi entro due mesi.

8. La gestione del caso

8.1. La presa in carico

Ogni caso di TB deve essere preso in carico dal DF dell'ASL di residenza, che segue il follow-up di tutti i pazienti e di tutte le forme di TB, secondo due possibili modalità:

8.1.1. follow-up diretto

Si realizza quando il paziente si trova sotto il controllo diretto del DF dell'ASL di residenza. Il Dispensario Funzionale è l'istituto deputato alla gestione totale e quindi anche al trattamento di qualsiasi caso di TB (fatte salve le condizioni di cui al par. seguente). Il nucleo operativo del DF si attiva coordinando le competenze specifiche dei due poli che lo costituiscono, clinico e preventivo – epidemiologico, per porre in essere tutti gli adempimenti atti a ridurre al minimo le cause di perdita del paziente o di fallimento terapeutico imputabili al sistema.

8.1.2. follow-up indiretto

Si realizza quando il paziente è temporaneamente ricoverato presso un reparto o quando, come nel caso dei pazienti HIV, è seguito presso un reparto specialistico per tutta la durata della malattia.

I reparti interessati informeranno tempestivamente il DF dell'ASL di residenza di ogni caso di TB diagnosticato o preso in cura e trasmetteranno, con la periodicità stabilita nei protocolli operativi, le informazioni utili all'aggiornamento del follow-up. [All. 2 pag. 6 \[gestione del caso\]](#)

Qualora, alla dimissione, il paziente venisse seguito da un DF diverso da quello della ASL di residenza, quest'ultimo concluderà il follow-up con esito di "trasferito" e trasmetterà al DF prescelto copia del fascicolo del paziente. [Sorveglianza dell'esito del trattamento]R par. 12.1.C

8.1.3. Informazione e counselling

La presa in carico del caso va preceduta da una serie di informazioni da impartirsi in modo da rendere il paziente e gli eventuali famigliari e assistenti consapevoli del complesso iter della malattia.

Il paziente verrà informato:

- sulla totale gratuità del servizio
- sulla malattia e sulla sua modalità di trasmissione
- sulla finalità dell'isolamento respiratorio e sulle sue modalità di attuazione in regime di ricovero e/o a domicilio
- sulla durata della terapia e sulla modalità di assunzione dei farmaci
- sui rischi di insorgenza della farmacoresistenza, e quindi di mancata guarigione, derivanti da una non corretta assunzione dei farmaci
- sui possibili effetti collaterali degli stessi
- su come produrre un espettorato valido
- sull'obbligo di sottoporsi ai trattamenti in caso di forma contagiosa
- sulla necessità di collaborare col personale addetto all'identificazione dei contatti

La comprensione e l'accettazione di quanto sopra è condizione preliminare del trattamento e rappresenta anche una relativa garanzia di adesione.

Al momento della presa in carico, e, in caso di iniziale insuccesso durante il follow-up, si informerà separatamente il paziente sull'opportunità di sottoporsi al test HIV, spiegando le peculiarità di gestione clinica della malattia in caso di doppia infezione.

8.1.4. Il paziente bacillifero

Le forme tubercolari contagiose o che presentano un quadro clinico e radiografico suggestivo per TB polmonare, richiedono l'adozione di procedure speciali:

Circolare n° 4 del 13 marzo 1998 - Protocollo 400.3/26/1189 [\[All. 21\]](#)

8.1.4.A L'isolamento respiratorio

L'isolamento respiratorio consiste in un insieme di pratiche finalizzate a prevenire la trasmissione dell'infezione.

I soggetti affetti da forme bacillifere o sospette tali vanno sottoposti ad isolamento respiratorio fino a quando non si abbia evidenza di un risultato negativo dell'esame microscopico dell'escreato.

A seconda della situazione, l'isolamento respiratorio può essere effettuato in ambiente ospedaliero o a livello domiciliare.

Disposizioni generali, qualunque sia l'ambito di isolamento, sono:

- Il paziente deve essere informato sui motivi per cui è posto in isolamento, anche per facilitare l'adesione.
- Il paziente in isolamento deve rimanere nella sua stanza con la porta chiusa. La porta della stanza deve rimanere chiusa anche se il paziente esce.
- Il paziente può lasciare la stanza di isolamento per inderogabili procedure diagnostiche o terapeutiche. Durante il tempo di permanenza all'esterno della stanza, che deve essere ridotto al minimo indispensabile, il paziente deve indossare una maschera chirurgica che copra la bocca e il naso.
- Il paziente deve essere istruito sulla necessità di starnutire o tossire coprendo la bocca ed il naso con un fazzoletto anche nella stanza di isolamento per ridurre il numero di droplet espulsi nell'ambiente.

- Il numero di persone che entrano nella stanza di isolamento deve essere limitato al minimo indispensabile.
- Tutti coloro che entrano nella stanza di isolamento devono indossare una maschera respiratoria di tipo FFP2.

ISOLAMENTO OSPEDALIERO

I reparti che accettano, anche solo in fase diagnostica, forme tubercolari aperte o sospette tali, devono disporre di zone di isolamento confacenti alle disposizioni di legge e porre in atto un corretto utilizzo dei Dispositivi Individuali di Protezione. [Dispositivi di protezione individuale]NI 14.

Si raccomanda che il malato affetto da TB bacillifera, accertata o sospetta, sia ricoverato in stanze singole con ventilazione artificiale senza ricircolo, pressione negativa rispetto ai locali circostanti, e almeno 6 (possibilmente 12) ricambi d'aria per ora. La stanza deve essere dotata di bagno separato e di anticamera.

Ogni presidio ospedaliero dovrà produrre, d'intesa tra Direzione Sanitaria, Comitato per le Infezioni Ospedaliere, Medico Competente e Responsabile del Personale Infermieristico, adeguati protocolli interni che regolamentino il movimento e la permanenza di pazienti affetti da TB bacillifera (o sospetta tale) in aree critiche quali il P.S., le sale operatorie, le terapie intensive, la sala parto, ecc...

La stesura di tale documenti deve essere demandata ai singoli ospedali, così che sia possibile tenere nel dovuto conto le esigenze e le peculiarità locali.

ISOLAMENTO DOMICILIARE

Prima di disporre l'isolamento domiciliare è necessario valutare:

- ⇒ le condizioni cliniche del paziente
- ⇒ l'assenza di persone ad alto rischio nell'ambito familiare
- ⇒ i requisiti dell'abitazione, che devono consistere in:
 - ✓ camera da letto ad uso esclusivo, con finestra
 - ✓ bagno separato
 - ✓ disponibilità di un telefono
 - ✓ possibilità di raggiungere ed essere raggiunto dai servizi di assistenza
- ⇒ la presenza di almeno una persona in grado di assicurare assistenza e seguire le indicazioni del Servizio di Sanità Pubblica

Compiti del Servizio di Sanità Pubblica:

- ⇒ decide l'attuazione e l'interruzione dell'isolamento su proposta del clinico
- ⇒ dà le indicazioni per il corretto isolamento
- ⇒ fornisce dispositivi di protezione e le indicazioni per un loro corretto utilizzo
- ⇒ effettua l'informazione del malato, delle persone che eseguono l'assistenza e dei familiari

pratiche di isolamento, monitoraggio, informazione del malato e degli assistenti, trattamento dei materiali NI 11.[0]

8.1.4.B Le procedure assistenziali di sicurezza

Contemplano le norme precauzionali da adottare nell'assistenza dei pazienti infettivi a domicilio, nel reparto di degenza e in ambiti lavorativi peculiari quali: Soccorso Urgente per Emergenze Mediche, Pronto Soccorso, Terapia Intensiva, Sala Operatoria, Centro Trapianti, Lungodegenza, Hospice, ecc.

Le procedure assistenziali di sicurezza devono essere formalmente adottate in tutte le strutture sanitarie e prevedere l'assegnazione di responsabilità e la preparazione di protocolli scritti.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei Dispositivi di Protezione Individuale, le maschere FFP2 devono essere indossate tassativamente da tutti coloro che:

- entrano nella stanza d'isolamento del paziente;
- sono presenti mentre il paziente effettua procedure che generano tosse o producono aerosol, compresa l'irrigazione di ascessi o altre lesioni tubercolari aperte;

- assistono il paziente in situazioni in cui le protezioni ambientali e procedurali non siano in grado di escludere l'inalazione di "droplet nuclei":
 - trasporto in ambulanza;
 - interventi chirurgici urgenti

Poiché, fuori dalla stanza di isolamento, il paziente indossa la mascherina chirurgica, le persone che lo trasportano non necessitano di protezione respiratoria.

[Dispositivi di protezione individuale]NI 14.

8.1.4.C Il trattamento dei materiali

- Le secrezioni respiratorie e gli oggetti da esse visibilmente contaminati devono essere trattati come "materiale a rischio biologico".
- Non è necessario alcun particolare trattamento di superfici ambientali, oggetti di uso personale del paziente (stoviglie, ecc.), effetti lettereschi, se non visibilmente contaminati.
- Non è necessaria la disinfezione terminale della stanza.

Per la decontaminazione, disinfezione e sterilizzazione delle superfici e dello strumentario, vedi [\[All. 19\]](#).

8.1.4.D La terapia direttamente osservata

Le indicazioni alla pratica della terapia direttamente osservata (DOT) sono:

- MDR
- recupero dopo abbandono
- recidiva
- precedente fallimento terapeutico
- scarsa compliance accertata o presunta
- paziente HIV positivo
- adozione di schemi terapeutici a somministrazione intermittente (bi/trisettimanale)

Nelle forme bacillifere la DOT andrebbe sempre praticata durante la fase di terapia intensiva e comunque fino alla negatività microscopica e colturale.

DOT in regime di ricovero ospedaliero

Il regime di ricovero ospedaliero realizza le condizioni ottimali per il controllo diretto della terapia. L'ospedalizzazione rappresenta tra l'altro il ricorso d'obbligo per i casi in cui la DOT non è praticabile a domicilio o in ambulatorio. Durante la degenza la certezza di una pratica corretta è perciò imperativa: i farmaci non possono essere lasciati sul comodino del paziente, ma la loro assunzione deve essere controllata direttamente dal personale sanitario addetto.

DOT in regime di trattamento ambulatoriale

In ambulatorio, come in regime di ricovero, la supervisione è affidata al personale sanitario, per cui la corretta assunzione dei farmaci deve essere garantita.

A domicilio, l'osservazione diretta va praticata da una persona affidabile per il servizio sanitario e, data la peculiarità del compito, allo stesso tempo ben accetta al paziente e dotata di sufficiente autorevolezza. Per tale ragione, di regola, per un paziente adulto, non è indicato un familiare.

La supervisione periodica è competenza del DF, che può avvalersi di servizi territoriali anche volontari, purché debitamente formati.

8.1.4.E Il trattamento sanitario obbligatorio

Il Trattamento sanitario obbligatorio (TSO) è un procedimento amministrativo, legittimato dall'art. 32 della Costituzione, disciplinato dalle Leggi 180/78 e 833/78, che permette di operare un ricovero per l'effettuazione di terapie di medicina generale o psichiatrica, contro la volontà del paziente. Al TSO si può ricorrere, una volta verificata la impraticabilità di tutte le misure alternative, per pazienti affetti da una forma tubercolare contagiosa che non accettino di sottoporsi alla terapia.

[Il Trattamento Sanitario Obbligatorio]NI 12. - disposizioni di legge e modalità di esecuzione

8.1.4.F La riammissione in comunità

La decisione di riammettere un soggetto con tubercolosi inizialmente bacillifera in ambiti di lavoro che comportino contatto stretto o abituale con altri o in collettività (casa di riposo, centro di prima accoglienza, ecc.) viene presa dal medico di Sanità Pubblica che opera all'interno del Dispensario Funzionale e si basa sulla verifica contemporanea delle seguenti condizioni:

- a) un netto miglioramento clinico e sintomatologico e in particolare la cessazione della tosse
- b) la certezza che una terapia adeguata è stata correttamente assunta per almeno un mese
- c) la negatività dell'esame microscopico dell'espettorato

Se si sospetta una farmacoresistenza, per disporre la riammissione in comunità è necessario un test di sensibilità negativo. [Sospetta resistenza ai farmaci]par 9.2.2

Condizioni in cui oltre al miglioramento clinico e alla corretta condotta terapeutica è richiesta la conversione batteriologica: [Conversione batteriologica]NI 1.6.C

- soggetti che hanno dimostrato una farmacoresistenza. In caso di MDR, prima della riammissione sono necessarie tre colture negative prelevate in giorni diversi
- soggetti che frequentano o risiedono o lavorano in ambienti ad alto rischio di infezione o che si occupano di persone ad alto rischio (persone HIV positive, bambini con meno di 5 anni d'età, pazienti ospedalizzati, senzatetto o detenuti)

8.1.5. Il ricovero in ospedale

La TB non è di per sé patologia che comporti il ricovero ospedaliero, condizione che deve cessare col venir meno dei criteri che l'hanno determinata.

Il principale criterio di ricovero in caso di TB deve essere, ovviamente, la gravità della forma clinica e delle condizioni generali del paziente. Il ricovero può essere giustificato anche in caso di recidiva, fallimento terapeutico con i farmaci di prima linea e di recupero dopo abbandono, quando lo schema terapeutico è ancora in fase di definizione.

Infine, il ricovero e l'isolamento ospedaliero sono indicati quando ci sia rischio di trasmissione dell'infezione nei casi di pazienti che vivano in comunità o in caso di convivenza con minori non allontanabili dal caso indice.

8.2. La cartella clinica

Nella cartella clinica, tutti gli elementi essenziali per la diagnosi, per il follow-up e per la produzione dei report epidemiologici devono essere facilmente reperibili e confrontabili, possibilmente organizzati sotto forma di tabelle aventi struttura simile tra loro, atta a facilitarne la compilazione e la lettura. Oltre agli elementi clinici fondamentali, quali la tipizzazione del malato, la localizzazione della malattia, i risultati delle indagini diagnostiche, la presenza di eventuali resistenze ai farmaci, la terapia adottata e il suo esito e l'iter del follow-up, per la valutazione della funzionalità del DF è importante che siano evidenziate le date di inizio sintomi, di accesso al servizio sanitario, di diagnosi, di inizio terapia, di richiesta di accertamenti e della relativa refertazione.

A titolo di esempio faremo riferimento alle tabelle del software per la gestione del DF:

- ✓ dati anagrafici All. 6 Tab. [11]
- ✓ anamnesi All. 6 Tab. [3a]
- ✓ esame obiettivo All. 6 Tab. [3c]
- ✓ analisi Lab di routine All. 6 Tab. [16-18]
- ✓ TST / IGRA All. 6 Tab. [4-5]
- ✓ esami microscopici e colturali, antibiogrammi, test di biologia molecolare All. 6 Tab. [6-8]
- ✓ diagnostica per immagini della sede interessata e del torace All. 6 Tab. [9]
- ✓ esami strumentali e istologici, consulenze e il referto di eventuale autopsia All. 6 Tab. [10-12b]

- ✓ quadro della terapia con schema adottato ed eventuali variazioni, completo di controlli routinari di peso e obiettività ed eventuali commenti All. 6 Tab. [13]
- ✓ classificazione del paziente [In base al tipo di caso]NI 1.5.1
- ✓ l'iter della malattia All. 6 Tab. [14] con diagnosi iniziale e diagnosi accertata (con relative date); date di inizio terapia e di eventuali modifiche con relativi schemi di trattamento;
- ✓ classificazione della diagnosi:
 - [In base alla localizzazione] NI 1.2.1 All. 6 Tab. [15]
 - [in base agli strumenti diagnostici] NI 1.2.2 (privilegiando il grado di certezza superiore)
- ✓ classificazione in base all'esito del trattamento [L'esito della terapia]par. 8.3.3

8.3. Il follow-up

Il follow-up contempla una serie di procedure di routine, indispensabili per la gestione di qualsiasi caso di TB, volte a guidare la condotta terapeutica e a monitorare l'evoluzione della malattia:

8.3.1 Valutazione iniziale e monitoraggio del paziente

La malattia tubercolare 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 della terapia.

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 riconosce momenti comuni a tutte le forme cliniche, ma anche peculiarità relative allo schema terapeutico adottato e alla localizzazione della malattia. L'esistenza di una tabella di controlli di routine non esclude quindi il ricorso ad esami straordinari motivati da valutazioni cliniche.

Tabella controlli di routine

settimana	microbiologia	radiologia	laboratorio	clinica
0	Esami microbiologici (1)	Esame Rx (2)	Sangue(3), Urine, Feci(4)	Obbiettività (5) Peso (6)
1 ^a				Obbiettività (5) Peso (6)
2 ^a	microscopico (7) se positivo al punto 0		Sangue(3)	Obbiettività (5) Peso (6)
3 ^a	microscopico (7) se positivo alla 2 ^a sett.			Obbiettività (5) Peso (6)
4 ^a	microscopico (7) se pos. alla 3 ^a sett.	Esame Rx (2)	Sangue(3) Urine	Obbiettività (5) Peso (6)
5 ^a	microscopico (7) se pos. alla 4 ^a sett.			Obbiettività (5) Peso (6)
6 ^a	microscopico (7) se pos. alla 5 ^a sett.			Obbiettività (5) Peso (6)
7 ^a	microscopico (7) se pos. alla 6 ^a sett.			Obbiettività (5) Peso (6)
8 ^a	Esami microbiologici (1)	Esame Rx (2)	Sangue (3), Urine	Obbiettività (5) Peso (6)
12 ^a	Esami microbiologici (1), se batteriologia positiva alla 8 ^a settimana			Obbiettività (5) Peso (6)
16 ^a (§)	Esami microbiologici (1), se batteriologia positiva alla 12 ^a sett.	Esame Rx (2)	Sangue(3), Urine	Obbiettività (5) Peso (6)
17 ^a			Feci (4) se coltura 16 ^o sett. pos.	
20 ^a				Obbiettività (5) Peso (6)
24 ^a	Esami microbiologici (1), se batteriologia positiva alla 16 ^a sett.		Sangue (3), Urine	Obbiettività (5) Peso (6)
26 ^a (6 mesi)		Esame Rx (2)		Obbiettività (5) Peso (6)
32 ^a			Sangue (3), Urine	
39 ^a (9 mesi)		Esame Rx (2) se Rx 16 ^a sett. non normalizzato		Obbiettività (5) Peso (5)

(1) Comprendono:

- Esame microscopico, Coltura e Antibiogramma. Esame microscopico e Coltura, quando negativizzati, vanno controllati dopo un mese per sancire la conversione batteriologica [Conversione batteriologica]NI 1.6.C
 - DATs, come da indicazioni: [Test di amplificazione degli acidi nucleici]par. 7.2.2.D
- (2) Esame radiologico ed eventuale TAC della sede interessata. L'esame radiologico del torace in due proiezioni va sempre eseguito all'inizio del follow-up, indipendentemente dalla localizzazione. Il controllo alla 16^o sett. va praticato nelle forme cavarie: se persistono cavità, portare la fase di continuazione a 7 mesi e controllare RX torace al termine del ciclo terapeutico (39^a sett.), saltando il controllo di fine trattamento standard (26^a sett.).
- (3) - VES, Emocromo con piastrine; Transaminasi; Bilirubina; γ -GT; Fosfatasi alcalina; Creatinina; Uricemia, Elettroliti.
- HIV test, previo consenso informato, all'inizio e, se esiste l'indicazione, nel corso del follow-up.
- Test di gravidanza nelle donne in età fertile all'inizio e, se esiste l'indicazione, nel corso del follow-up.
- (4) Per ricerca di segni microscopici e chimici di malassorbimento e parassitosi intestinali nei casi sospetti e in soggetti a rischio.
- (5) All'esordio, esame obiettivo completo. Ai controlli, monitoraggio dell'evoluzione in relazione a:
- organi o apparati sede di localizzazione della TB
 - altri eventuali rilievi anomali in precedenza riscontrati
 - eventuali rilievi anomali di nuovo riscontro
- (6) Il peso va controllato ad ogni consegna della terapia, ma solo settimanalmente se la consegna è giornaliera o intermittente
- (7) Il solo esame microscopico in questa fase della terapia può essere sufficiente per verificare la cessata infettività del paziente ed interrompere l'isolamento respiratorio. Dopo la fase diagnostica, la ripetizione di esami batteriologici prima di 15 giorni dall'inizio della terapia non è giustificata.
- (§) La positività batteriologica alla 16^o settimana dimostra l'inefficacia del trattamento attuato. Il paziente va considerato "non responder" e la causa va possibilmente individuata e rimossa. [La mancata risposta al trattamento]par. 9.4.
Se sono insorte resistenze, applicare lo schema appropriato
[Monoresistenze]par. 9.2.3.A [Poliresistenze diverse dalla MDR]par. 9.2.3.B [Multifarmacoresistenza]par. 9.2.3.C, altrimenti intraprendere un trattamento con schema di Categoria II par. 9.2.1.C[0].

8.3.2 La consegna del farmaco

La consegna del farmaco è un momento critico del follow-up, 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 settimanale in fase intensiva e quella mensile in fase di mantenimento, ma tali termini devono essere abbreviati, con eventuale passaggio alla DOT, se sorge il sospetto di scarsa adesione al trattamento.

Va ricordato che un ritardo di presentazione superiore alle due settimane in fase intensiva e superiore a otto settimane in fase di continuazione può determinare la collocazione del paziente nella categoria "trattamento interrotto", da cui il sospetto di farmacoresistenza e quindi, in attesa dell'esito del test di sensibilità, la ripresa ex novo del trattamento con uno schema di Categoria II.

8.3.3 L'esito della terapia

Il follow-up culmina con l'esito della terapia, indicatore chiave di efficienza del sistema, che va registrato attenendosi a definizioni internazionali condivise:

- ✓ [Guarito:] NI 1.5.2.A
- ✓ [Trattamento completato:] NI 1.5.2.B
- ✓ [Fallimento terapeutico:] NI 1.5.2.C
- ✓ [Trattamento interrotto:] NI 1.5.2.D *
 - per effetti collaterali
 - per mancata adesione alla terapia
- ✓ [Trasferito ad altro Centro:] NI 1.5.2.E **
- ✓ [Perso al follow-up:] NI 1.5.2.F
- ✓ [Deceduto:] NI 1.5.2.G

* Il Trattamento interrotto, benché generalmente catalogato come esito definitivo, andrebbe considerato, almeno in partenza, come un esito intermedio che compare nella storia clinica, ma che dovrebbe essere, al termine dell'iter, sostituito da un esito più confacente con un effettivo controllo della TB. Infatti:

- gli effetti collaterali comportano di norma una modifica di trattamento o una sua sospensione cui fa seguito una ripresa secondo modalità previste [La terapia in particolari situazioni]par. 9.3., L'interruzione definitiva del trattamento per effetti collaterali dovrebbe quindi essere riservata a pochi casi di eccezionale gravità e, nei soggetti bacilliferi, seguita da provvedimenti di isolamento come per i casi cronici. [0]par. 9.5.
- la non compliance può dare luogo ad interruzioni che potranno condizionare la condotta terapeutica [Sospetta resistenza ai farmaci]par. 9.2.2, ma non dovrebbe comportare l'abbandono del trattamento, almeno per i soggetti bacilliferi, per i quali è all'occorrenza previsto il trattamento sanitario obbligatorio. Se poi la non compliance si spinge fino all'irreperibilità del paziente, non si tratta più di un Trattamento interrotto ma di un Perso al follow-up.

** Il "Trasferito ad altro centro" è un esito intermedio che conclude il rapporto con il DF che ha gestito il paziente fino a quel momento, ma non conclude l'iter terapeutico, il cui esito definitivo verrà stilato dal DF che porterà a termine il follow-up. Possono fare eccezione quei casi trasferiti fuori regione, di cui non sia possibile recuperare l'esito

La gestione del caso – la cartella clinica[R par. 8.2. Il trattamento dell'ITBL [La cartella clinica]R par. 11.1.6

9. La terapia farmacologica della TB

La diagnosi tempestiva e il trattamento efficace di tutti i casi di TB attiva bacillifera, costituiscono i cardini della strategia di controllo della malattia, realizzando una rapida interruzione della catena di trasmissione ed ostacolando l'instaurarsi di resistenze farmacologiche.

Un trattamento efficace richiede:

- la messa in atto, prima di iniziare la terapia, di ogni misura utile ad ottenere il massimo di certezza diagnostica classificazione della diagnosi [in base agli strumenti diagnostici]NI 1.2.2.
- l'esecuzione di un test di farmacosenibilità
- uno schema terapeutico che preveda l'impiego di più farmaci in associazione, alla posologia corretta e per un periodo di tempo sufficientemente lungo
- l'assunzione regolare dei farmaci da parte del paziente per tutta la durata della terapia.

9.1. I farmaci antitubercolari

I farmaci antitubercolari si distinguono in:

- Farmaci di prima linea: per efficacia, esperienza d'uso, maneggevolezza e tollerabilità costituiscono la base degli schemi terapeutici di prima scelta. Essi sono: Etambutolo, Isoniazide, Pirazinamide, Rifampicina, Streptomina (in grassetto nella tabella).
- Farmaci di seconda linea: vengono inseriti negli schemi terapeutici in caso di resistenze o intolleranze nei confronti di quelli di prima linea. I farmaci di seconda linea meglio conosciuti sotto l'aspetto dell'efficacia e della maneggevolezza e di cui è previsto il test routinario di sensibilità in caso di resistenze, sono: Amikacina, Capreomicina, Etionamide, Kanamicina, Rifabutina, PAS, Ofloxacina.

[Farmaci di prima linea] posologia ed effetti collaterali NI 7.1.

[Farmaci di seconda linea] posologia ed effetti collaterali NI 7.2. [Farmaci antitubercolari e loro efficacia relativa]NI 7.3.

Tabella riassuntiva

farmaco	acronimo	farmaco	acronimo	farmaco	acronimo
Amikacina	Am	Gatifloxacina	Gfx	Protionamide	Pto
Amoxiclavulanato	Amx/Clv	Isoniazide	Inh (H)	Rifampicina	Rmp (R)
Ciprofloxacina	Cfx	Kanamicina	Km	Rifabutina	Rb
Clofazimina	Cfz	Levofloxacina	Lfx	Streptomina	Sm (S)
Claritromicina	Clr	Linezolid	Lzd	Thiacetazone	Th
Capreomicina	Cm	Moxifloxacina	Mfx	Terizidone	Trd
Cicloserina	Cs	Ofloxacina	Ofx	Viomicina	Vi
Etambutolo	Emb (E)	Pirazinamide	Pzd (Z)		
Etionamide	Eto	Ac. aminosalicilico	PAS		

[La terapia ex iuvantibus]R par. 7.2.6.

[Monoresistenze]R par.9.2.3.A. [Poliresistenze diverse dalla MDR]R par.9.2.3.B. [Multifarmacoresistenza]R par.9.2.3.C

9.2. Gli schemi terapeutici

La terapia della TB si avvale di schemi collaudati e universalmente accettati, adattati alle varie forme e localizzazioni della malattia, alle differenti condizioni del paziente e all'eventuale resistenza dei bacilli ad uno o più farmaci.

Quello della TB è un trattamento multifarmacologico di durata medio-lunga, suddiviso in due fasi, una di terapia intensiva e una di continuazione o mantenimento.

Per praticità, si conviene di esprimere lo schema con formule dove, per ciascuna fase, un numero è posto prima di una serie di acronimi o simboli di farmaci: i farmaci di seconda linea vengono designati coi rispettivi acronimi, mentre quelli di prima linea sono solitamente indicati coi simboli (E, H, Z, R, S). Il numero indica per quanti mesi verranno somministrati i farmaci di seguito elencati. Nella pratica del follow-up, i tempi della terapia e dei controlli routinari sono scanditi in settimane, più precise perché invariabili, conteggiate in modo da pareggiare sostanzialmente i mesi indicati negli schemi.

Ad esempio, la formula 2HRZE/4HR delinea una fase di attacco di 2 mesi con Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide, Etambutolo, cui fa seguito una fase di mantenimento di 4 mesi con Isoniazide e Rifampicina. L'assunzione dei farmaci è intesa come giornaliera.

Quando l'assunzione anziché essere giornaliera è intermittente, cioè 2/3 volte la settimana, al pedice del farmaco o del gruppo di farmaci interessati si pone una cifra che indica il numero di somministrazioni settimanali. Ad esempio:

- 2HRZE/4H₂R₂ sta ad indicare una fase intensiva di due mesi con terapia giornaliera ed una fase di continuazione di quattro mesi con terapia intermittente due volte la settimana. Quando, come nella maggioranza dei casi, in una terapia intermittente tutti i farmaci vengono dati con la stessa frequenza, i simboli o gli acronimi possono essere chiusi tra parentesi e il numero delle somministrazioni settimanali posto al pedice della parentesi: 2HRZE/4(HR)₂
- 2H₃R₃Z₃E₃/4H₃R₃ o 2(HRZE)₃/4(HR)₃ sta ad indicare una terapia intermittente, questa volta trisettimanale, sia nella fase intensiva che in quella di continuazione.

Nel trattamento di un caso che presenta resistenze, possono trovarsi acronimi dei farmaci di seconda linea affiancati a simboli di quelli di prima linea. Ad esempio:

6ZKm(Cm)OfxEtoCs/12ZOfxEtoCs rappresenta uno schema con una fase di attacco di 6 mesi con Pirazinamide (Z), Kanamicina (Km) sostituibile con Capreomicina (Cm), Ofloxacin (Ofx), Etionamide (Eto), Cicloserina (Cs), seguito da una fase di mantenimento di 12 mesi con Z, Ofx, Eto, Cs.

La modalità ottimale di assunzione del farmaco è quella giornaliera. La scelta delle somministrazioni intermittenti, praticabili solo in regime di DOT, è legata a problemi di adesione al trattamento e di tolleranza da parte del paziente.

Qualunque sia lo schema e la posologia adottata, i farmaci vanno possibilmente assunti in unico bolo a stomaco vuoto, allo scopo di assicurare concentrazioni terapeutiche efficaci.

9.2.1 Terapia del caso “nuovo” farmacosensibile

caso “nuovo” definizione [In base al tipo di caso]NI 1.5.1

Un caso “nuovo” si presume sensibile ai farmaci di prima linea se non occorrono le seguenti condizioni:

- una resistenza documentata nel caso indice
- soggiorno in ambienti confinati dove è stata documentata una o più forme di resistenza
- provenienza da paesi ad alta prevalenza di MDR [A118]

Lo schema per il trattamento del caso “nuovo” farmacosensibile prevede:

- fase di attacco: 4 farmaci, Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide, Etambutolo, per 8 settimane (2 mesi)

- fase di continuazione o mantenimento: 2 farmaci, Isoniazide e Rifampicina per 18, 31 o 44 settimane (rispettivamente 4, 7, 10 mesi), a seconda della localizzazione e della gravità della forma

9.2.1.A Trattamento delle forme non gravi

Il caso nuovo, affetto da una forma tubercolare non grave, riceverà una terapia della durata complessiva di sei mesi, secondo una delle seguenti modalità:

fase intensiva		fase di continuazione		formula	n°
farmaci	frequenza e durata	farmaci	frequenza e durata		dosi
HRZE	giornaliera, 8 sett.	HR	giornaliera, 18 sett.	2HRZE / 4HR	182
HRZE	giornaliera, 8 sett.	HR	trisettimanale, 18 sett.	2HRZE / 4(HR) ₃	110
HRZE	giornaliera, 8 sett.	HR	bisettimanale, 18 sett.	2HRZE / 4(HR) ₂	92
HRZE	giornaliera 2 sett. + bisettimanale 6 sett.	HR	bisettimanale, 18 sett.	$\frac{1}{2}$ HRZE / $1\frac{1}{2}$ (HRZE) ₂ / 4(HR) ₂	62
HRZE	trisettimanale, 8 sett.	HR	trisettimanale, 18 sett.	2(HRZE) ₃ / 4(HR) ₃	78

L'Etambutolo, in caso di intolleranza o quando non è possibile la valutazione dell'acuità visiva può essere sostituito dalla Streptomicina (2HRZS) oppure, se si ha la certezza che il paziente è HIV negativo e che non esiste MDR, può essere omissso.

9.2.1.B Trattamento delle forme gravi

forma clinica	fase intensiva	fase continuaz.	altre terapie	commenti
Disseminata	2HRZE	7HR		continuazione di 10 mesi se coinvolto il SNC
Genito / Urinaria	2HRZE	4HR		
Intestinale	2HRZE	4HR		
SNC / Meningea	2HRZE	10 HR	Cortisone	Desametasone 2-4 mg i.m. ogni 6/8 h per 3-4gg. + Prednisone per os 1-2 mg/Kg per 1 mese
Ossea / Spinale	2HRZE	7HR		
Pericardica	2HRZE	4HR	Cortisone	Prednisolone per os 60 mg/die per 1 mese + 30 mg/die per 1 mese + 15 mg/die per 15 gg.*
Peritoneale	2HRZE	4HR	Cortisone	Prednisolone per os 60 mg/die per 1 mese + 30 mg/die per 1 mese + 15 mg/die per 15 gg.*
Pleurica estesa	2HRZE	4HR	Cortisone	efficacia dubbia: non uso routinario
Polmonare cavitaria	2HRZE	4HR		se al 4° mese la cavità è risolta
	2HRZE	7HR		se al 4° mese la cavità persiste
Polmonare estesa	2HRZE	7HR		

* in alternativa: Prednisone per os 1-2 mg/Kg per 6 sett., poi graduale riduzione fino a sospensione

9.2.1.C Il caso farmacosenibile che non risponde alla terapia

Mentre nelle forme chiuse la condotta terapeutica è fondata sul giudizio clinico e sull'evoluzione della diagnostica per immagini, nelle forme bacillifere l'elemento guida della terapia è rappresentato dall'esito delle indagini batteriologiche.

In assenza di riscontro iniziale di resistenze o di un loro sviluppo in corso di trattamento (condizioni che comportano l'adozione degli schemi appropriati), il risultato delle indagini batteriologiche eseguite al 2° ed eventualmente al 3° mese condiziona i tempi di passaggio dalla prima alla seconda fase.

:Una positività batteriologica alla 16° settimana determina l'adozione di uno schema composto ancora da farmaci di prima linea, ma potenziato, definito di **Categoria II** (o di **Ritrattamento**):

- fase intensiva: 2 mesi con Streptomina, Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide, Etambutolo + 1 mese con Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide, Etambutolo
- fase di mantenimento: 5 mesi con Isoniazide, Rifampicina, Etambutolo o Pirazinamide

sintetizzato dalla formula: **2SHRZE/1HRZE/5HRE(Z)**

Nel frattempo, è necessario ricercare la causa della mancata risposta alla terapia, e tenere il paziente sotto DOT. [La mancata risposta al trattamento]par. 9.4.

Tabella controlli di routine – il paz. “non responder” [0]R par. 8.3.1 [Sospetta resistenza ai farmaci]R par 9.2.2.

9.2.1.D Algoritmo terapeutico in base alla batteriologia

8 ^a settimana	BK –	passare alla fase di mantenimento
	BK +	continuare la terapia di attacco per altre 4 settimane
12 ^a settimana	BK – / colt. (8 ^a sett.)* –	passare fase di mantenimento
	BK + / colt. (8 ^a sett.)* +	schema terapeutico Categoria II
	BK – / colt. (8 ^a sett.)* +	passare al mantenimento e ripetere alla 16 ^a settimana
16 ^a settimana	BK – / colt. (12 ^a sett.)* –	continuare la fase di mantenimento
	BK +	schema terapeutico Categoria II
	BK – / colt. (12 ^a sett.)* +	schema terapeutico Categoria II

* La coltura che si valuta ad ogni scadenza è relativa al campione inviato il mese precedente

Esame microscopico e colturale par.7.2.2.B[0]R

9.2.2 Sospetta resistenza ai farmaci

Il sospetto di una farmacoresistenza sussiste quando:

- il caso indice presentava una resistenza documentata
- il soggetto risiede in ambienti confinati dove è stata documentata una o più forme di resistenza farmacologica
- il soggetto proviene da paesi ad alta prevalenza di MDR [\[A118\]](#)
- si tratta di una recidiva

- si tratta di un soggetto recuperato dopo interruzione del trattamento *
- un precedente trattamento ha dato come esito un fallimento terapeutico

La situazione si presta a differenti approcci terapeutici:

- a) di fronte a una resistenza farmacologica accertata nel caso indice, si realizza un'alta probabilità che la stessa resistenza sia presente anche nel caso in oggetto, per il quale si consiglia fin dall'inizio lo schema previsto per la resistenza documentata
- b) I casi che insorgono in ambienti confinati possono essere affrontati con lo stesso criterio se si è in grado di identificare un pattern di resistenza prevalente, altrimenti si inizierà una terapia di attacco con schema di Categoria II o di Ritratamento par. 9.2.1.C1[0].
- c) negli altri casi, si consiglia una terapia di attacco con schema di Categoria II*

Accorgimento comune, indipendentemente dal motivo del sospetto, è l'adozione della terapia giornaliera sotto DOT.

Nelle forme bacillifere, il sospetto verrà chiarito entro 15-30 giorni dall'invio del materiale al laboratorio, consentendo l'arretramento ad uno schema base nei casi farmacosensibili o un appropriato adattamento dello schema terapeutico in caso di resistenze.

* I pazienti che hanno interrotto il trattamento secondo i criteri temporali, ma non secondo quelli batteriologici previsti dalla definizione [Trattamento interrotto:]NI par. 1.5.2.D, non riprenderanno con uno schema di Ritratamento, ma completeranno il trattamento iniziale purché questo si compia entro il tempo previsto aumentato di tre mesi; in caso contrario, rimarranno sotto osservazione semestrale per due anni.

[La riammissione in comunità]R par. 8.1.4.F [L'esito della terapia]R par. 8.3.3

9.2.3 Terapia del paziente che presenta resistenze ai farmaci

9.2.3.A Monoresistenze

A seconda del farmaco di prima linea verso cui se è accertata la resistenza, si prevedono i seguenti schemi terapeutici (non è stata considerata la resistenza alla Streptomina che non è inclusa nello schema base):

[I farmaci antitubercolari] Acronimi e simboli par.9.1.

resistenza a:	attacco	mantenimento
Isoniazide	2RZES	7RE
	2RZE	10RE
Rifampicina	2HZES	7HZMfx*
	2HZE	12HE
Pirazinamide	2HRE	7 HR
Etambutolo	2 HRZS	4RH

* o altro chinolonico (Lfx, Cfx, Ofx)

Nelle forme gravi, aggiungere un chinolonico nel primo mese di trattamento

Se vi è intolleranza all'Etambutolo, sostituirlo con un chinolonico

[Farmaci antitubercolari e loro efficacia relativa]NI 7.3. [Criteri di selezione dei farmaci]NI 7.4.

Tabella controlli di routine – il paz. “non responder” [0]R par. 8.3.1.

9.2.3.B Poliresistenze diverse dalla MDR

resistenza a:	attacco	mantenim.	commenti
Isoniazide Streptomicina	2RZE	10RE	forma grave: aggiungere Mfx* in fase di attacco
Isoniazide Pirazinamide	2RES	10RE	se la forma è grave: fase di mantenimento di 13-15 mesi
Isoniazide Pirazinamide Streptomicina	2REMfx*		
Isoniazide Etambutolo	2RZMfx*S**+1RZMfx	10RZ	
Isoniazide Etambutolo Streptomicina	3RZMfx*		
Rifampicina Pirazinamide	2HEMfx*S** + 1HEMfx	15HE	se la forma è grave: prolungare fino a 6 mesi il farmaco per via iniettiva
Rifampicina Pirazinamide Streptomicina	3HEMfx*Cm***		
Rifampicina Etambutolo	2HZMfx*S** + 1HZMfx	15HZ	
Rifampicina Etambutolo Streptomicina	3HZMfx*Cm***		
Rifampicina Pirazinamide Etambutolo	3HMfx*C _s (PAS)S** (Cm***)	15HMfx	se la forma è grave: prolungare fino a 6 mesi il farmaco per via iniettiva
Isoniazide Pirazinamide Etambutolo	3RMfx*C _s (PAS)S** (Cm***)	15RMfx	

farmaci alternativi: * Lfx, Cfx, Ofx; ** Km/Am; *** Vi;

[I farmaci antitubercolari] Acronimi e simboli par. 9.1. [Farmaci antitubercolari e loro efficacia relativa]NI 7.3.

[Criteri di selezione dei farmaci]NI 7.4. Tabella controlli di routine – il paz. “non responder” [O]R par. 8.3.1

9.2.3.C Multifarmacoresistenza

Nelle forme non bacillifere la multifarmacoresistenza (MDR) può essere solo sospettata in base ad elementi anamnestici o epidemiologici, nel qual caso ci si attiene a quanto già descritto nel par. 9.2.2.

Ogni volta che sia possibile un isolamento e un'identificazione, lo schema applicato sarà sempre personalizzato sulla base del referto del test di sensibilità.

Gli schemi terapeutici e la durata complessiva del trattamento della TB MDR, 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 4 farmaci a cui si sia documentata la sensibilità.
- utilizzare sempre tutti i farmaci di prima linea risultati efficaci al test di sensibilità
- Includere sempre, se efficace, un chinolone (anche in età pediatrica, valutando attentamente il rischio di danno alle cartilagini di accrescimento)

- evitare l'impiego di farmaci che presentano resistenza crociata con quelli risultati non efficaci
- usare un farmaco iniettabile (aminoglicosidico o capreomicina) per almeno 6 mesi e comunque almeno 4 mesi dopo la conversione batteriologica
- se è necessario completare la serie dei 4 farmaci o ampliarne il numero a causa della gravità della forma, introdurre un farmaco del 4° gruppo (vedi sotto, link NI 7.3.)
- se le resistenze sono plurime e non è possibile raggiungere altrimenti un numero adeguato di farmaci attivi, includere un farmaco del 5° gruppo (vedi sotto, link NI 7.3.)
- qualora sia possibile scegliere fra più farmaci, basarsi su criteri di efficacia e tollerabilità. (vedi sotto, link NI 7.3. e NI 7.4.)
- 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 3 mesi e, comunque, fino alla conversione batteriologica
- la durata complessiva del trattamento va da 18 a 24 mesi (almeno 12 mesi dopo la conversione nei soggetti HIV negativi e 18 mesi in quelli HIV positivi)
- quando vi è farmacoresistenza anche a Emb o Pzd, oltre che a Inh e Rfm, il trattamento non deve durare mai meno di 24 mesi
- il trattamento va praticato in regime DOT per tutta la sua durata
- i trattamenti con somministrazione bi-trisettimanale sono sconsigliati

L'approccio chirurgico in situazioni selezionate di TB MDR (quali la presenza di lesioni localizzate nei casi di fallimento terapeutico, soprattutto quando i farmaci a cui il ceppo è sensibile siano solo due o tre di seconda scelta), dopo adeguata valutazione dell'estensione della malattia e della capacità polmonare funzionale residua, va sempre considerato. In questi casi, il momento più opportuno per l'intervento coincide con quello in cui si può presumere che la carica bacillare sia più bassa, e quindi dopo almeno 2-3 mesi di trattamento. Dopo l'intervento chirurgico, il trattamento deve essere comunque proseguito per almeno 18 mesi.

La decisione se curare una TB MDR in ambito ospedaliero o ambulatoriale dovrà basarsi non solo sulle caratteristiche della forma clinica e le condizioni generali del paziente ma anche tenendo conto di:

- possibili effetti indesiderati di una terapia pesante e complessa
- "affidabilità" del paziente
- esistenza di un domicilio
- presenza di una rete di persone che possano aiutare/supervisionare la gestione della terapia e dei suoi effetti collaterali

[I farmaci antitubercolari] Acronimi e simboli par.9.1.

[Farmaci antitubercolari e loro efficacia relativa]NI 7.3. [Criteri di selezione dei farmaci]NI 7.4.

Tabella controlli di routine – il paz. "non responder" [0]R par. 8.3.1

9.3. La terapia in particolari situazioni

Gli schemi terapeutici necessitano di essere adattati nelle condizioni sotto elencate:

- [Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica] NI 8.1.
- [Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta] NI 8.2.
- [Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare] NI 8.3.
- [Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale] NI 8.4.
- [Trattamento della TB in gravidanza e nel puerperio] NI 8.5.
- [Trattamento della TB nei bambini.] NI 8.6.
- [Il trattamento della TB nel paziente HIV positivo] NI 8.7.
- [Reazione allergica grave in corso di terapia antitubercolare] NI 8.8.
- [Terapia corticosteroidica nella TB] NI 8.9.

[L'esito della terapia]R par. 8.3.3

9.4. La mancata risposta al trattamento

Le ragioni di una possibile mancata risposta sono svariate e spesso possono essere individuate preventivamente con un'attenta anamnesi, o prevenute con una buona informazione e una confacente organizzazione del servizio. Tra le possibili cause ricordiamo:

- Mancata o errata assunzione dei farmaci, riconducibile a due ordini di motivi:
 - cause riconducibili ad insufficiente efficienza del servizio (disponibilità, accessibilità, accettabilità, qualità dell'informazione, insufficiente controllo sulla compliance; schema terapeutico non adeguato al caso, carente gestione dello stock farmaceutico)
 - cause legate al paziente (scarsa compliance, intolleranza ad uno o più farmaci, difficoltà di trasporto, eccessiva mobilità)
- Patologie gastro-intestinali che possono causare un ridotto assorbimento dei farmaci, condizione che va di routine anamnesticamente indagata e, se è il caso, approfondita tramite un esame delle feci per ricerca di segni fisici e chimici di malassorbimento e parassiti intestinali nei soggetti a rischio. In mancanza di farmacoresistenza provata e in presenza di insufficiente risposta alla terapia, è indicato il dosaggio e il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci.
- Interazioni farmacologiche [Interazioni farmacologiche]NI 9.
- Situazione anatomopatologica nella sede dell'infezione, che ostacoli la penetrazione del farmaco.
- Resistenza ad uno o più farmaci

Di fronte ad una mancata risposta, la corretta individuazione della causa in gioco e la sua rimozione precoce permette di ridurre le probabilità di un fallimento terapeutico.

Tabella controlli di routine – il paziente “non responder” [0]R par. 8.3.1

[Il caso farmacosensibile che non risponde alla terapia]R par. 9.2.1.C

9.5. Il malato cronico

Il malato cronico è un paziente nel quale si ha evidenza del fallimento di trattamenti correttamente condotti con ogni schema terapeutico possibile, sulla scorta di test di sensibilità ripetuti.

Secondo questo criterio, è alquanto improbabile che si giunga ad un fallimento definitivo in un paziente che non presenti una MDR, soprattutto se le cause di un fallimento iniziale in un caso farmacosensibile sono state indagate ed eventualmente rimosse (vedi par. precedente).

Vi sono due importanti considerazioni che portano alla sospensione della terapia:

- la qualità di vita del paziente è deteriorata, oltre che dalla patologia in atto, anche dagli importanti effetti collaterali dei farmaci, soprattutto quelli usati nelle forme resistenti
- la preoccupazione per la salute pubblica, in quanto insistere su un trattamento inefficace può facilitare la selezione – e conseguente possibilità di diffusione - di ceppi resistenti ad ogni farmaco noto (ceppi super resistenti)

Indicazioni alla sospensione del trattamento

Segni indicativi del fallimento di ogni intervento terapeutico sono:

- persistenza di un esame colturale positivo dopo 8-10 mesi di terapia controllata, guidata dal test di sensibilità
- ampio raggio di resistenza ai farmaci, senza possibilità di aggiungere alla terapia due farmaci efficaci
- progressiva forma polmonare estesa e bilaterale, senza possibilità di ricorso alla chirurgia
- grave deterioramento delle condizioni cliniche (calo ponderale progressivo, insufficienza respiratoria, ecc.)

Non tutti questi segni devono essere necessariamente presenti per stabilire il fallimento definitivo dell'intervento terapeutico. La decisione va presa all'interno dello staff e adottata dopo che paziente

e ai familiari hanno compreso e accettato le ragioni dell'abbandono della terapia specifica e il passaggio a cure di supporto, volte ad alleviare il dolore, la tosse, l'insufficienza respiratoria, ecc.

Le misure di supporto da offrire al paziente cronico non sono compito del DF, ma da questo devono essere concordate coi medici di famiglia e con le strutture territoriali di assistenza che verranno opportunamente attivate.

Va ricordato che il malato cronico è spesso bacillifero, nel qual caso le misure di isolamento respiratorio sono più che mai raccomandate

[Isolamento Domiciliare]NI 11. [L'esito della terapia]R par. 8.3.3

10. Prevenzione della tubercolosi

La prevenzione della TB prevede tre strategie prioritarie di intervento:

- diagnosi tempestiva e trattamento adeguato di tutti i casi di TB (par. 7, 8, 9 e sottoparagrafi)
- identificazione dei contatti dei casi di TB, screening ed offerta di adeguata terapia ai soggetti infetti;
- screening dei gruppi ad alto rischio per ITBL e offerta di adeguata terapia ai soggetti infetti.

La vaccinazione antitubercolare, in considerazione della scarsa efficacia dell'attuale vaccino, non è da considerarsi quale strumento fondamentale di prevenzione. Il suo utilizzo è limitato a pochi soggetti, come previsto dall'attuale normativa italiana. [La vaccinazione]par. 10.5.

10.1. Lo screening dei soggetti a rischio

Lo scopo dello screening è l'identificazione tempestiva di casi di TB attiva e l'individuazione dei portatori di ITBL finalizzata al loro trattamento per prevenire l'evoluzione dell'infezione in malattia. Lo screening va perciò riservato ai soggetti ad alto rischio di avere o di sviluppare una TB attiva.

Inoltre sono da considerare le finalità dello screening proprie del medico competente: la sorveglianza sanitaria periodica o straordinaria degli esposti al rischio professionale; la valutazione del rischio della struttura sanitaria; la ricerca di fonti di rischio non note [All. 14].

Strumenti dello screening sono:

- A) Intradermoreazione alla Mantoux
- B) Test immunologici in vitro (IGRA)
- C) Radiografia del torace

10.1.A Intradermoreazione alla Mantoux (TST)

Nell'interpretazione del TST, la positività viene definita impiegando 3 distinti cut off: ≥ 5 mm, ≥ 10 mm, ≥ 15 mm.

Un incremento dell'area infiltrata ≥ 10 mm rispetto ad un test precedente eseguito negli ultimi 2 anni, è indicativo di infezione recente e si definisce cuticonversione.

[Indicazioni, esecuzione, lettura]NI 5.[0]

[Controindicazioni]NI5.3.

[Cutipositività e cuticonversione]NI 5.4.

[Il test in due fasi]NI5.5.

[Negativizzazione della Mantoux]NI 5.6.

[Cause di reazione falsamente positiva]NI 5.7.

[Cause di reazione falsamente negativa]NI 5.8.

[Test basati sulla risposta immunitaria]R par. 7.2.1

Le tabelle che seguono riportano, separatamente per gli adulti e per i bambini, i cut off di positività generalmente accettati per i diversi gruppi a rischio.

Cut off negli adulti

Cut off	Gruppo a rischio	Quando eseguire il TST
≥ 5 mm	Infezione da HIV	All'atto della diagnosi; Annualmente se presenti altri fattori di rischio per TB Con l'immunoricostruzione *
	Contatti recenti di TB attiva	Basale e, se negativo, 8-10 settimane dopo il termine dell'esposizione.
	Esiti radiologici di TB.	In occasione dell'Rx torace.
	Persone immunodepresse (trapiantati d'organo o in terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisona per più di un mese o basse dosi per ≥ 6 mesi).	Eseguire un test a due fasi prima del trapianto o dell'inizio della terapia immunosoppressiva.
	Persone in trattamento con farmaci anti-TNF alfa (p.e. infliximab, etanercept, adalimumab, ecc)	Eseguire un test a due fasi prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva.
≥ 10 mm	Immigrati da paesi ad alta endemia nei primi 5 anni di soggiorno in Italia	All'arrivo in Italia
	Tossicodipendenti per via e.v.	Annualmente
	Ospiti di strutture assistenziali	Test a due fasi al momento dell'ingresso.
	Soggetti reclusi in istituti di correzione e pena	All'ingresso e ogni anno
	Soggetti senza fissa dimora	Testare solo se sufficienti garanzie di completamento della terapia per l'ITBL
	Soggetti esposti a rischio professionale **: <ul style="list-style-type: none"> • personale istituti di pena • operatori ospedalieri • operatori case di riposo • personale case di accoglienza dei senza tetto • personale del laboratorio di microbiologia e/o micobatteriologia 	Test a due fasi inizialmente; in seguito con periodicità da stabilire in base alla valutazione del rischio (di solito annualmente).
	Soggetti con condizioni cliniche favorevoli la TB: <ul style="list-style-type: none"> • Silicosi • Diabete mellito • Insufficienza renale cronica • Leucemia, linfomi, cancro della testa e collo o polmone • Malnutrizione/calor ponderale > 10% del peso corporeo ideale • Gastrectomia o by-pass digiuno-ileale 	Al momento della diagnosi
≥ 15 mm	Adulti a basso rischio	Non consigliato

*risalita dei linfociti CD4+ sopra 200/mm³ / aumento dei CD4+ di almeno 200/mm³ dopo HAART).

** Al momento dell'assunzione, utilizzare il cut-off ≥ 15 mm se soggetti a basso rischio

Cut off nei bambini

Cut off	Gruppo a rischio	Quando eseguire il TST
≥5 mm	infezione da HIV	All'atto della diagnosi, Annualmente se altri fattori di rischio per TB Con l'immunoricostruzione*
	Contatti recenti di TB attiva	Basale e, se negativo, 8-10 settimane dopo il termine dell'esposizione.
	Età < 1 anno – a basso rischio	NON RACCOMANDATO
≥10 mm	Bambini > 6 mesi immigrati da o che hanno vissuto per > 12 mesi in paesi ad alta endemia	All'arrivo in Italia.
	Bambini o adolescenti esposti ad adulti ad alto rischio (p.e. contatti regolari con adulti HIV +, senza tetto, carcerati, tossicodipendenti per via e.v.)	Ogni 2 anni
	Bambini con condizioni cliniche favorevoli la TB: <ul style="list-style-type: none"> • Diabete mellito • Insufficienza renale cronica • Leucemia o linfomi • Malnutrizione/calco ponderale > 10 % del peso corporeo ideale 	Al momento della diagnosi
	Età > 1 anno e < 5 anni – a basso rischio	NON RACCOMANDATO
≥15 mm	Età > 5 anni – a basso rischio	NON RACCOMANDATO

*p.e. risalita dei linfociti CD4+ sopra 200 mm³ o aumento dei CD4+ di almeno 200/mm³ dopo HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy - terapia antivirale fortemente attiva)

10.1.B I test immunologici in vitro (IGRA)

Gli IGRA offrono nuove opzioni per la diagnosi dell'ITBL, finora basata prevalentemente sul TST, rispetto al quale presentano alcuni vantaggi:

- maggiore specificità (gli IGRA non sono influenzati da precedenti vaccinazioni con BCG e dalle infezioni della maggior parte dei micobatteri non tubercolari (eccetto *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*).
- standardizzazione delle procedure esecutive e dei reagenti ed interpretazione del risultato svincolata da pratica impropria e dalla soggettività della lettura.
- riduzione dei tempi complessivi di impegno da parte del personale sanitario
- nessun effetto boosting o possibili “false positività” per un effetto di potenziamento provocato da precedenti TST
- non introduzione di materiale biologico esogeno
- il risultato rimane acquisito, anche se il soggetto non torna per la lettura
- presenza di un controllo positivo (CP) che consente di differenziare tra un risultato vero negativo ed un falso negativo. La negatività del controllo positivo, che genera un risultato “indeterminato” del test, indica che il campione presenta una risposta non adeguata o non interpretabile, e questo, nella maggioranza dei casi, dipende dallo stato immunitario del soggetto (anergia / immunodepressione)
- presenza di un controllo negativo (CN) che, in caso di risposta positiva, dà luogo a un risultato “indeterminato” del test dovuto ad errori tecnici o a non corretta manipolazione del campione

Gli attuali limiti degli IGRA comprendono:

- costo elevato del test rispetto al TST, anche caricando su quest'ultimo tutta una serie di costi indiretti (doppia visita, numero elevato di falsi positivi, ecc.)
- necessaria organizzazione dei laboratori con dotazione di attrezzature, personale qualificato e disponibilità economica adeguata in cui concentrare un elevato numero di esami per garantire la razionalizzazione delle risorse e l'esecuzione possibilmente giornaliera delle prestazioni.
- necessità di ulteriori studi sulle performance degli IGRA

10.1.C TST e IGRA nella diagnosi di infezione tubercolare

TST e IGRA hanno dimostrato una elevata sensibilità, tuttavia, un risultato negativo non esclude una LTBI, ma deve essere interpretato considerando anche i dati epidemiologici, anamnestici e clinico-strumentali.

Attualmente non esiste un test considerato come “gold standard” per la diagnosi di infezione tubercolare.

Tra la fine del 2005 e l’inizio del 2006, gli IGRA, il loro confronto con la Mantoux e la loro più appropriata collocazione nell’ambito della diagnosi dell’infezione tubercolare sono stati oggetto di Linee Guida da parte di numerose società scientifiche, in particolare da CDC-ATS, NICE-NHS e AIPO-SIMeR-FIMPST-AMCLI. Esistono significative differenze tra le Linee Guida sopra citate, per lo meno tra quelle americane e le altre. E d’altra parte è ancora troppo scarsa la bibliografia derivante dall’applicazione pratica sul campo delle LG per poter trarre delle indicazioni definitive.

Gli IGRA possono essere utilizzati in tutte le situazioni in cui si usa il TST, ma trovano particolare indicazione nei seguenti casi:

- ⇒ Aumentato rischio di progressione a TB attiva in soggetti immunodepressi noti o presunti
- ⇒ Operatori Sanitari ad alto rischio di infezione perché:
 - a stretto contatto con pazienti bacilliferi o con materiali biologici ad alto rischio (laboratoristi)
 - esposti senza protezione a pazienti con TB bacillifera, prima della diagnosi
- ⇒ Soggetti vaccinati con BCG.
- ⇒ Sospetta infezione da NTM
- ⇒ Soggetti clinicamente dubbi, ma negativi al TST
- ⇒ Soggetti esposti con TST positivo noto
- ⇒ Pregressa reazione avversa al TST

Prima di adottare gli IGRA come test di screening è necessario valutarne attentamente i costi e i problemi di gestione.

Sulla base di quanto sopra, alla luce delle esperienze nel frattempo maturate e pubblicate questo capitolo dovrà sicuramente essere rivisto, aggiornato e adattato in occasione della prossima revisione.

10.1.D Rx del torace

La radiografia del torace trova indicazione come metodo di screening nei soggetti in cui TST o IGRA possono risultare falsamente negativi o non interpretabili. L’esame radiologico non permette di diagnosticare un’ITBL, ma può fornire l’indizio di una TB pregressa che, nei soggetti non trattati, rappresenterebbe un importante fattore di rischio di sviluppare una TB attiva.

L’esame radiologico del torace viene inoltre praticato nei soggetti positivi a TST o IGRA per ricercare/escludere una TB polmonare attiva.

10.2. Soggetti a rischio

Le persone ad alto rischio per lo sviluppo della TB rientrano generalmente in due categorie:

- Soggetti recentemente infettati
- Soggetti con patologie e/o terapie capaci di ridurre le difese immunitarie e aumentare il rischio di progressione da TB latente a malattia conclamata

Un rischio aumentato di sviluppare forme attive di tubercolosi e/o di infezione primaria è associato anche a particolari condizioni di carattere individuale e sociale.

Condizioni favorevoli a carattere individuale:

- età estreme
- abuso di alcool
- uso di droghe i.v.
- post-partum
- tabagismo
- malnutrizione

Condizioni favorevoli a carattere sociale:

- contatti di persone affette da TB contagiosa
- immigrati da Paesi ad alta endemia
- operatori sanitari
- soggetti istituzionalizzati, quali ospiti di case di riposo, reclusi, ospiti in comunità per tossicodipendenti, ecc.
- soggetti senza fissa dimora

[Il sospetto clinico]R par.7.1. [Immigrati da Paesi ad alta endemia]R par.10.2.2

Tra i gruppi a rischio contemplati verranno di seguito trattati con maggiore rilievo, per la particolare importanza che assumono negli interventi di controllo della TB, i contatti di persone affette da TB contagiosa, gli immigrati da Paesi ad Alta Endemia, i soggetti immunodepressi e gli Operatori Sanitari (a cui è dedicato un capitolo a parte). Saranno comunque presi in esame altri gruppi a rischio.

10.2.1 Contatto di persona affetta da TB contagiosa

La ricerca attiva e il controllo dei contatti di un caso di tubercolosi bacillifera sono tra le più importanti misure preventive della tubercolosi ed uno dei più importanti e specifici compiti della Sanità Pubblica.

Approssimativamente il 20-30% di tutti i contatti di un caso di TB bacillifera sviluppa una infezione tubercolare latente e l'1% la malattia attiva.

Pertanto, lo scopo del controllo dei contatti è duplice

- individuare altri casi di tubercolosi attiva
- individuare i soggetti con ITBL con l'obiettivo di portare a termine il trattamento in almeno 85% dei contatti infetti

In seguito alla notifica di un caso di **tubercolosi polmonare, laringea o tracheale** va avviata tempestivamente l'inchiesta epidemiologica, secondo le modalità indicate nell'apposito stampato [\[All. 10\]](#), al fine di valutare il rischio di trasmissione ed individuare i contatti da sottoporre a screening.

Diagramma controllo contatti [\[all. 13\]](#)

10.2.1.A Valutazione del rischio di trasmissione

La valutazione si basa su quattro elementi che devono essere sistematicamente indagati:

a) la contagiosità del caso indice

La contagiosità dipende dal numero di bacilli presenti nell'escreato: è massima quando è positivo l'esame microscopico, bassa se è positiva la sola coltura, minima o nulla se esame microscopico e colturale sono negativi.

A parità di altri fattori, la contagiosità è influenzata dall'intensità e dalla durata della tosse, da particolari espirazioni spontanee (canto, grida, ecc), da alcune manovre diagnostiche (broncoscopia, tracheoaspirazione, induzione dell'espettorato) e da alcune pratiche terapeutiche (aerosol, fisiokinesiterapia).

Nella maggioranza dei casi, la trasmissione dell'infezione si verifica prima dell'inizio della terapia. La contagiosità, infatti, si riduce drasticamente dopo alcuni giorni di trattamento efficace (ma persiste in caso di resistenza ai farmaci impiegati).

b) l'ambiente del contatto

Dal momento che la trasmissione dei bacilli tubercolari si verifica quasi esclusivamente per via aerea, il rischio di trasmissione è proporzionale alla concentrazione dei bacilli nell'aria dei luoghi chiusi condivisi col malato, concentrazione che è inversamente proporzionale al volume e al ricambio d'aria dei locali considerati.

È quindi importante individuare i locali frequentati dal caso indice, con particolare riferimento ai locali di abitazione, lavoro, scuola, ospedale, comunità, carcere, ecc.

c) il tipo di contatto

Gli elementi da valutare sono:

- il tempo trascorso a contatto con il caso indice
- la vicinanza fisica con il caso indice
- l'intensità del contatto

La combinazione dei vari elementi permette di classificare i contatti in

- **contatto stretto:** convivente, o persona che condivide con un caso bacillifero uno spazio chiuso indicativamente per almeno 8 ore al giorno
- **contatto regolare:** persona che condivide con un caso bacillifero uno spazio chiuso regolarmente
- **contatto occasionale:** persona che condivide col caso uno spazio chiuso occasionalmente

L'intensità del contatto, può influire significativamente sul rischio di trasmissione all'interno di ogni classe di contatto e va attentamente investigata.

d) il numero di contatti infettati

[Terapia dell'ITBL]R par.11.1.

10.2.1.B Metodologia di screening dei contatti

I contatti da indagare vanno tempestivamente sottoposti a screening (tempo 0) e ricontrollati dopo 8-10 settimane, se il risultato del test è negativo o indeterminato (IGRA). Se sono passate più di 8-10 settimane dall'ultima esposizione, è sufficiente un solo controllo.

Vanno sempre sottoposti a screening i contatti di casi affetti da forme polmonari, tracheali, laringee accertate o sospette che presentano:

- ⇒ Esame microscopico positivo
- ⇒ Esame microscopico negativo, ma con lesione cavitaria polmonare
- ⇒ Esame microscopico negativo, ma coltura positiva

Il metodo da seguire nello screening è quello di procedere per cerchi concentrici attorno al caso.

Accettato che i conviventi sono sempre classificati come contatti stretti, a titolo indicativo, ci si può riferire alla seguente tabella per la pianificazione delle attività di screening:

Ambiente Contatto	Scuola	Luogo di lavoro	Collettività
Stretto	Studenti e insegnanti della stessa classe	Dividono lo stesso ufficio	Compagni di camera, di stanza di degenza
Regolare	Frequentano regolarmente spazi comuni (palestra, mensa, laboratori, mezzi di trasporto ecc.)	Dividono regolarmente i pasti con il caso	Frequentano regolarmente spazi comuni (mensa, luoghi di relax, laboratori, ecc.)
Occasionale	Altri (es. aule della stessa sezione o piano)	Altri (es. uffici dello stesso piano)	Altri (es. stesso reparto)

Se il caso non frequenta comunità, lo screening sarà limitato alle persone che condividono l'abitazione, altrimenti si allargherà l'indagine ai contatti stretti non conviventi.

Se gli accertamenti tra i contatti stretti risultano negativi, l'indagine può essere limitata a questo gruppo. In caso contrario saranno esaminati i contatti regolari e, analogamente, se si evidenzia una trasmissione tra i soggetti di questa seconda categoria, l'indagine verrà estesa anche ai contatti occasionali.

Indipendentemente dalla categoria di contatto di appartenenza, va considerata l'opportunità di effettuare lo screening nei riguardi di soggetti particolarmente vulnerabili: bambini < 5anni; soggetti immunocompromessi; operatori sanitari esposti nel corso di alcune procedure diagnostiche e cliniche (ad es. broncoscopia, espettorato indotto e autopsia); soggetti viventi in collettività.

algoritmo screening contatto caso TST [All.11] algoritmo screening contatto caso IGRA [All.11bis]

10.2.2 Immigrati da Paesi ad alta endemia

L'immigrazione da un Paese ad alta endemia tubercolare (l'OMS definisce come alta una incidenza ≥ 100 casi / 100.000) rappresenta un importante fattore di rischio di riattivazione di una preesistente infezione latente. Questo rischio si riduce con il tempo e tende a diventare uguale a quello della popolazione autoctona entro 5 anni di soggiorno nel paese ospitante. Tuttavia, se le condizioni socio-economiche dell'immigrato rimangono precarie, il rischio si mantiene comparabile a quello del Paese di provenienza anche dopo i primi 5 anni.

La valutazione del rischio di sviluppare la TB in un soggetto immigrato deve quindi tenere conto di:

- Paese di provenienza OMS – Incidenza della TB nel mondo [All. 9]
- tempo trascorso dall'arrivo in Italia
- situazione socio-economica

Sulla base di queste caratteristiche i cittadini immigrati possono essere classificati in:

- Soggetti ad alto rischio se:
 - provengono da Paesi ad alta endemia tubercolare, nei primi 5 anni di soggiorno in Italia
 - continuano a vivere in precarie condizioni socio-economiche anche dopo i primi 5 anni di soggiorno in Italia
- Soggetti con livello di rischio comparabile a quello della popolazione residente se:
 - provengono da Paesi a bassa prevalenza di tubercolosi;
 - pur provenendo da Paesi ad alta endemia, vivono in Italia da almeno 5 anni e non si trovano in condizioni di vita precarie

Vanno in ogni caso considerati i fattori di rischio di ordine sanitario, individuale e sociale che possono sommarsi, aggravandoli, a quelli specifici legati all'immigrazione. [Soggetti a rischio]par. 10.2.

Strategia di controllo:

Nei gruppi dove la malattia occorre principalmente come una progressione di una forma latente, la migliore strategia di controllo della TB consiste nel trattamento preventivo dei portatori di ITBL. Lo screening degli immigrati deve quindi essere eseguito il più presto possibile.

Algoritmo screening immigrati TST [All. 12] Algoritmo screening immigrati IGRA [All. 12bis]

Il DF dovrà promuovere contatti e accordi con enti pubblici e privati, sanitari e non, allo scopo di facilitare il contatto con l'immigrato:

- valorizzando occasioni di approccio, quali:
 - il rilascio della tessera sanitaria al momento della regolarizzazione. *Modalità: lettera all'interessato e/o al MMG scelto, con l'invito a recarsi presso il Dispensario Funzionale per l'esecuzione del test*
 - l'accesso all'ambulatorio preventivo per immigrati STP. *Modalità: proposta ed esecuzione immediata del test o invio al Dispensario Funzionale*
 - un ricovero ospedaliero per qualsiasi patologia *Modalità: effettuazione in reparto;*

- l'accesso al Pronto Soccorso *Modalità: lettera all'interessato e/o al MMG scelto, con l'invito a recarsi presso il Dispensario Funzionale per l'esecuzione del test*
- promuovendo campagne di promozione e sensibilizzazione presso:
 - Rappresentanze delle varie comunità
 - Associazioni attive in ambito sociale
 - Servizi Sociali del Comune
 - Questura

10.2.3 Soggetti immunodepressi

Soggetti HIV positivi: L'infezione da HIV rappresenta il più importante fattore isolato di rischio di progressione da ITBL a malattia.

La ricerca dell'ITBL deve essere parte della valutazione clinica di tutti i soggetti HIV positivi, che poi andranno periodicamente sottoposti a screening e sorveglianza clinica presso i reparti di infettivologia cui afferiscono per il controllo e il trattamento dell'infezione da HIV.

Nei soggetti negativi al TST o con un risultato indeterminato per Mitogeno negativo degli IGRA, ma con evidenza d'immunoricostruzione dopo terapia antiretrovirale (p.e. risalita dei linfociti CD4+ sopra 200/mm³ o aumento dei CD4+ di almeno 200/mm³ dopo HAART), è necessaria la ripetizione del test.

Nei soggetti HIV positivi il trattamento dell'ITBL è raccomandato se:

- c'è una storia documentata di positività dei test immunologici (TST / IGRA) e non è già stato praticato il trattamento dell'ITBL;
- ci sono segni radiologici di lesioni tubercolari inattive e storia di trattamento antitubercolare inadeguato, anche se i test immunologici sono negativi o l' IGRA indeterminato per Mitogeno negativo;
- sono contatti stretti di pazienti affetti da TB polmonare escreato-positiva anche se i test immunologici sono negativi o l' IGRA indeterminato per CP negativo o se in precedenza è già stato effettuato un trattamento antitubercolare.

Soggetti candidati al trapianto: sia nei trapianti di organo solido che di midollo osseo, l'ITBL va ricercata ed eventualmente trattata prima del trapianto stesso.

Soggetti trattati con farmaci antireattivi (Corticosteroidi, Anti-TNF- α): i candidati all'uso prolungato di questi farmaci, se portatori di ITBL, dovrebbero praticare la terapia preventiva prima di iniziare il trattamento antireattivo. Se questo non è possibile, attenersi allo schema terapeutico consigliato per i soggetti immunodepressi. Nei contatti stretti di pazienti bacilliferi, il trattamento di questi soggetti è consigliato anche in presenza di TST negativo o IGRA negativo o indeterminato per CP negativo.

Altre condizioni che si accompagnano a deficit immunitario: l'opportunità di praticare la terapia dell'ITBL nelle altre situazioni che possono accompagnarsi a deficit immunitario di vario grado, vanno valutate in base al rischio di esposizione ((contagiosità del caso indice, tempo e intensità di contatto, numero di altri contatti infetti, caratteristiche dell'ambiente del contatto) e alla presenza e gravità di eventuali ulteriori fattori di rischio.

[Altre condizioni che si accompagnano a deficit immunitario]NI 2.4.

10.2.4 Altri gruppi a rischio

➤ Soggetti con esiti fibrotici

I soggetti che non sono mai stati trattati con farmaci antitubercolari e presentano un quadro radiologico di esiti fibrotici polmonari hanno un rischio di riattivazione correlato alla dimensione degli esiti radiologici. In questi casi è necessario un approfondimento clinico per escludere che il quadro non nasconda una forma di TB attiva paucisintomatica. Si valuterà poi, a seconda dell'età del paziente e dell'entità del quadro clinico documentato, se proporre la terapia preventiva o il controllo clinico periodico.

➤ **Soggetti reclusi in istituti di correzione o pena**

Costituiscono una popolazione ad elevata incidenza di TB e spesso presentano ulteriori fattori di rischio. E' quindi fortemente raccomandato uno screening all'ingresso che preveda: TST / IGRA, Rx Torace, esame clinico con eventuale approfondimento diagnostico dei soggetti sintomatici ed una sorveglianza continua dei sintomi suggestivi per TB. Il trattamento preventivo andrebbe praticato in regime di DOT. Se un detenuto viene rilasciato prima di aver ultimato il trattamento, va affidato al DF di residenza (o di domicilio) per portare a termine la terapia.

Algoritmo screening TST [All. 12] Algoritmo screening IGRA [All. 12bis]

➤ **Soggetti senza fissa dimora, frequentatori di dormitori, rifugiati, baraccati**

Sono gruppi ad elevata incidenza di TB con frequente contemporanea presenza di più fattori di rischio. La ricerca attiva dei casi può realizzarsi presso i centri di accoglienza temporanea e attraverso una sorveglianza continua dei sintomi suggestivi per TB da parte del personale delle strutture di accoglienza, adeguatamente formato.

Algoritmo screening TST [All. 12] Algoritmo screening IGRA [All. 12bis]

➤ **Anziani ospiti in case di riposo, RSA**

L'indagine tubercolinica in questi soggetti è scarsamente utile, per cui è necessario che al momento dell'ingresso nella struttura ciascun nuovo ospite disponga di una radiografia del torace di recente esecuzione e venga effettuato un'indagine anamnestica mirata ad appurare eventuali pregresse manifestazioni TB.

➤ **Bambini**

Nei bambini con meno di 5 anni, il rischio di infezione e della progressione da infezione a malattia tubercolare attiva, è molto più elevato rispetto agli adulti. Di conseguenza, nei bambini con meno di 5 anni contatti stretti di casi di TB attiva, si raccomanda di iniziare il trattamento dell'ITBL anche con TST negativo o IGRA negativo / indeterminato per CP negativo. Il trattamento dell'ITBL verrà portato a termine se il test ripetuto dopo 8-10 settimane risulterà positivo o indeterminato per CP negativo, mentre verrà interrotto in caso di esito negativo.

10.3. Operatori Sanitari

L'operatore sanitario (OS) occupa una posizione particolare nel processo di prevenzione e sorveglianza della tubercolosi, in quanto:

- per ragioni professionali ha un rischio di malattia tubercolare maggiore rispetto alla popolazione normale essendo potenzialmente esposto a fonti di contagio note (soprattutto se l'assistenza al paziente contagioso è prestata senza adottare tutte le Procedure Assistenziali di Sicurezza), 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 della malattia tubercolare in un OS rappresenta un importante fattore di rischio per i degenti, soprattutto quelli che, per la propria patologia di base o per condizione fisiologica (per es., soggetti in età estreme) siano particolarmente vulnerabili.

La prevenzione e sorveglianza della TB negli OS è oggetto di linee guida molto autorevoli, dettagliate ed aggiornate (CDC di Atlanta, 2005) a cui conviene fare riferimento.

Nel nostro Paese il controllo del rischio lavorativo di infezione da TB deriva espressamente da obbligo di legge (D.Lgs. 626/94) ed è affidato al Medico Competente della struttura sanitaria, che può avvalersi del DF.

In considerazione della peculiarità e specificità dell'argomento, è stato predisposto un apposito allegato sulla prevenzione e sorveglianza della TB negli OS, dove tutti gli aspetti rilevanti vengono approfonditi:

- Rischio per l'OS di contrarre l'infezione All. 14 [pag. 1]
- Procedure assistenziali di sicurezza All. 14 [pag. 1]
- Ruolo del Medico Competente All. 14 [pag. 1]

- Valutazione del rischio della struttura sanitaria All. 14 [pag. 2]
- Attività assistenziali e diagnostiche a maggior rischio All. 14 [pag. 4]
- Sorveglianza sanitaria degli OS All. 14 [pag. 4]
 - Assunzione o trasferimento da altre strutture All. 14 [pag. 4]
 - Accertamenti periodici All. 14 [pag. 4]
 - Sorveglianza sanitaria straordinaria dopo esposizione accidentale All. 14 [pag. 5]
- Gestione dell'OS immunoconvertito All. 14 [pag. 6]
 - Provvedimenti medico legali All. 14 [pag. 6]
 - Vaccinazione con BCG All. 14 [pag. 6]
 - Valutazione dell'idoneità lavorativa dell'OS nelle UO a maggior rischio All. 14 [pag. 7]
- Schema Grafico della Sorveglianza della TB negli OS All. 14 [pag. 8]

10.4. Ricerca della fonte di contagio

La fonte di contagio deve essere ricercata quando sussiste la probabilità che una TB sia dovuta ad una prima infezione recente e quando c'è alto rischio di diffusione di bacilli resistenti:

- bambino con meno di 5 anni
- adolescente
- portatore di bacillo MDR, mai trattato in precedenza
- persona severamente immunocompromessa o HIV positiva

Anche la ricerca della fonte di contagio va condotta seguendo il principio dei cerchi concentrici, iniziando dai membri della famiglia o, nelle collettività, dalle persone a stretto contatto col malato.

Qualora venga individuato il caso fonte, oltre al suo tempestivo trattamento, si apre la ricerca dei relativi contatti.

10.5. La vaccinazione

Il vaccino antitubercolare attualmente in uso è costituito dal Bacillo di Calmette Guérin (BCG), un ceppo vivo attenuato di *Mycobacterium bovis*. Il vaccino viene somministrato per via intradermica.

La vaccinazione con BCG non è in grado di prevenire l'infezione tubercolare, di conseguenza la capacità di riduzione dell'incidenza e della trasmissione della malattia nella popolazione generale è limitata.

Gli studi condotti a livello mondiale e le loro metanalisi confermano:

- l'efficacia superiore all'80% nel prevenire la malattia grave nei bambini (forme disseminate – meningea)
- l'enorme variazione nella stima dell'efficacia verso le forme polmonari, che va da 0 a 80%

La vaccinazione antitubercolare è subordinata alla verifica della risposta negativa al TST o agli IGRA, effettuati da non oltre 30 giorni. L'esecuzione dei test non è richiesta per i neonati vaccinati entro le 12 settimane di vita.

Non essendoci evidenze di efficacia di dosi booster l'indicazione generale è di non somministrare rivaccinazioni.

La protezione dopo vaccinazione, secondo alcune evidenze, si ridurrebbe significativamente dopo 10 anni.

In Italia la vaccinazione antitubercolare con BCG è regolamentata dal D.P.R. 7.11.2001 n° 465, in base al quale le categorie a rischio nelle quali la vaccinazione riveste carattere di obbligatorietà sono:

- neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio;

- personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmaco-resistenti oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

L'efficacia del vaccino nella prevenzione delle forme disseminate dell'infanzia ne può estendere l'indicazione anche a neonati e bambini di età < 5 anni, TST negativi, appartenenti a gruppi ad alto rischio di infezione (ad esempio figli di immigrati provenienti da Paesi ad alta endemia con difficoltà di accesso ai servizi sanitari e in disagiate condizioni di vita o con previsione di soggiorni prolungati nei Paesi di origine).

La vaccinazione va differita in caso di malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre e in caso di gravidanza.

Controindicazioni e reazioni avverse alla vaccinazione [NI 13] [Prevenzione della tubercolosi]R par. 10

11. Infezione Tuberculare Latente (ITBL)

L'ITBL è costituita dalla presenza *del M. Tuberculosis* nell'organismo di un soggetto ospite, in assenza di sintomi clinici o di evidenze batteriologiche o radiologiche di malattia tubercolare.

Approssimativamente il 90-95% dei soggetti infetti è in grado di sviluppare una risposta immunitaria che contrasta la progressione da ITBL a malattia tubercolare. La terapia dell'ITBL ha l'obiettivo di prevenire tale progressione: metanalisi di studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del trattamento dell'ITBL con Isoniazide nel ridurre significativamente lo sviluppo di forme tubercolari attive nei soggetti infetti.

11.1. Terapia dell'ITBL

I criteri basilari per l'ammissione al trattamento dell'ITBL sono:

- appartenenza a gruppi ad alto rischio di evoluzione verso la malattia
- alta probabilità di condurre a termine la terapia
- non avere già praticato in precedenza un ciclo terapeutico completo per TB o per ITBL

L'indicazione al trattamento si fonda sull'esito del TST o dell'IGRA, di cui si richiamano gli elementi basilari di interpretazione:

TST: considerando il cut off valido per ciascun gruppo in esame, può fornire due risultati:

- positivo
- negativo, che apre due campi di ipotesi: a) il soggetto non è infetto; b) il soggetto è infetto ma è anergico

IGRA: può dare luogo a tre risultati utili : I test immunologici in vitro NI 6.[0]

- positivo
- indeterminato per CP (Mitogeno) negativo anche dopo ripetizione del test, indice di una grave immunodeficienza
- negativo. Sebbene i test IGRA abbiano dimostrato una buona sensibilità, un risultato negativo non esclude la possibilità che il soggetto in esame possa avere una infezione latente o una TB attiva qualora presenti segni o sintomi compatibili.

Sulla base di tali risultati ed in relazione alla categoria di rischio della persona testata, il trattamento della ITBL è indicato per:

- ⇒ i soggetti con risultato positivo
- ⇒ i contatti stretti di un caso bacillifero appartenenti ai seguenti gruppi:
 - soggetti con IGRA indeterminato per CP negativo
 - soggetti HIV-positivi o in terapia immunosoppressiva, anche se presentano TST/IGRA negativo
 - soggetti immunodepressi per cause diverse da quelle sopra contemplate che presentino TST negativo, qualora il rischio di trasmissione risulti particolarmente elevato
- ⇒ i contatti non stretti di un caso bacillifero con risultato dell'IGRA indeterminato per CP negativo, se, ad un riesame del rischio di trasmissione, questo risultasse particolarmente elevato

[Valutazione del rischio di trasmissione]par.10.2.1.A

Indipendentemente dal risultato del primo test, i contatti stretti di un caso bacillifero appartenenti a gruppi particolarmente vulnerabili (immunodepressi e bambini con meno di 5 anni) iniziano tempestivamente la terapia. La terapia sarà sospesa se il risultato del test effettuato dopo 8-10 settimane dal primo sarà negativo; sarà proseguita, invece, per i soggetti HIV positivi o in terapia immunosoppressiva e per coloro che presentano un risultato del test IGRA indeterminato per CP negativo

La terapia dell'ITBL va preceduta da un esame radiologico del torace per escludere una tubercolosi attiva o gli esiti di una forma pregressa.

L'indicazione al trattamento della ITBL in relazione alle varie categorie di rischio ed in base al risultato dei test TST e IGRA è schematicamente riportata nelle due tabelle che seguono.

11.1.1. Indicazione al trattamento dell'ITBL in base all'esito del TST

Tabella tratta dalle LG "TB Prevention and Control Program" MDH, Giugno 2006, modificata

CATEGORIE DI PERSONE TESTATE	ESITO TST			
	< 5 mm	≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 15 mm
Contatti recenti stretti bambini di età < 5 anni ^{a)}	trattare ^{a1)}	trattare	trattare	trattare
Contatti recenti stretti HIV positivi; trattati con anti-TNF- α o in terapia immunosoppressiva per trapianto d'organo ^{a)}	trattare ^{a2)}	trattare	trattare	trattare
Contatti recenti stretti immunodepressi per altra causa ^{a)}	trattare ^{a3)}	trattare	trattare	trattare
Altri contatti recenti ^{a)}	non trattare	trattare	trattare	trattare
HIV positivi	non trattare	trattare	trattare	trattare
Immunodepressi o trapiantati d'organo	non trattare	trattare	trattare	trattare
Rx torace suggestiva di pregressa TB mai trattata	non trattare	trattare	trattare	trattare
Stranieri provenienti da Paesi ad alta prevalenza ^{b)}	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Permanenze prolungate in Paesi ad alta prevalenza	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Tossicodipendenti per via iniettiva	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Residenti/lavoratori in ambienti ad alto rischio; operatori sanitari ^{c)}	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Personale del laboratorio di microbiologia ^{c)}	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Condizioni cliniche ad alto rischio ^{d)}	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Bambini o adolescenti esposti ad adulti ad alto rischio	non trattare	non trattare	trattare	trattare
Assenza di fattori di rischio (test non consigliato)	non trattare	non trattare	non trattare	trattare

Gravidanza: dovrebbero essere trattate solo le donne HIV -positive o recentemente infette.

- a) Nei contatti recenti con TST < 5mm al tempo "0", il test va nuovamente praticato 8-10 settimane dopo l'ultima esposizione.
- a1) Il test della 8^a-10^a settimana risulta < 5 mm: interrompere il trattamento.
- a2) Il test della 8^a-10^a settimana risulta < 5 mm: opportuno completare il ciclo terapeutico.
- a3) Il test della 8^a-10^a settimana risulta < 5 mm: la decisione di continuare il trattamento deve basarsi su una rivalutazione dell'effettivo rischio di trasmissione (contagiosità del caso indice, tempo e intensità di contatto, caratteristiche dell'ambiente del contatto, numero di altri contatti infetti).
- b) Le persone immigrate negli ultimi 5 anni da paesi ad alta endemia sono considerate ad alta priorità: valutare l'opportunità di trattare in relazione al tempo trascorso dal loro arrivo.
- c) Nei casi in cui viene ripetuto il TST (in casi diversi dal contatto) un aumento nel risultato del TST di 10 mm negli ultimi 2 anni è considerata una conversione indicativa di infezione recente.
- d) Tossicodipendenza; alcolismo; diabete mellito; silicosi; cancro della testa, del collo o del polmone; malattie del sangue o reticoloendoteliali; insufficienza renale avanzata; gastrectomia o by-pass digestivo; sindromi da malassorbimento cronico; basso peso corporeo ($\geq 10\%$ sotto del peso ideale)

ITBL [Schemi terapeutici] par. 11.1.4.

11.1.2. Indicazioni al trattamento dell'ITBL in base all'esito dell'IGRA

A differenza del TST, un IGRA può dar luogo a tre esiti: positivo, negativo o indeterminato.

L'esito "indeterminato" può essere dovuto a:

- 1) una risposta negativa del Controllo Positivo (CP), o "Mitogeno", che può dipendere:
 - ⇒ da un'assente o ridottissima attività linfocitaria nel campione dovuta a fattori iatrogeni o a depressione immunitaria severa (maggioranza dei casi);
 - ⇒ dalla presenza di linfociti non più vitali per errori tecnici nella manipolazione o conservazione del campione.
- 2) elevati livelli di IF- γ nel Controllo Negativo (CN) o "NIL", condizione sempre riconducibile o ad errori tecnici nell'esecuzione del test, o ad una non corretta gestione del campione.

La refertazione di laboratorio deve riportare a quale delle due evenienze sopra citate si riferisce un IGRA indeterminato. Un risultato indeterminato va in ogni caso subito controllato ripetendo il test su un secondo campione di sangue venoso, e poiché l'esito "indeterminato per NIL positivo" non è utilizzabile a nessun fine clinico, eventualmente ripetuto fino a quando questa risposta viene sostituita da uno degli altri tre esiti possibili (positivo, negativo, indeterminato per Mitogeno negativo).

La tabella seguente considera quindi i tre risultati utili per valutare l'indicazione al trattamento.

CATEGORIE DI PERSONE TESTATE	ESITO IGRA		
	NEGATIVO	POSITIVO	<u>INDETERMINATO</u> CP negativo
Contatti recenti stretti Bambini di età < 5 anni ^{a)}	trattare ^{a1)}	trattare	trattare ^{a3)}
Contatti recenti stretti HIV positivi; trattati con anti-TNF- α o in terapia immunosoppressiva per trapianto d'organo ^{a)}	trattare ^{a2)}	trattare	trattare ^{a3)}
Contatti recenti stretti immunodepressi per altra causa ^{a)}	trattare ^{a1)}	trattare	trattare ^{a3)}
Altri contatti recenti ^{a)}	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{a4)}
HIV positivi	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Immunodepressi o trapiantati d'organo	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Rx torace suggestiva di pregressa TB mai trattata	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Stranieri provenienti da Paesi ad alta prevalenza ^{c)}	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Permanenze prolungate in Paesi ad alta prevalenza	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Tossicodipendenti per via iniettiva	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Residenti / lavoratori in ambienti ad alto rischio; operatori sanitari	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Personale del laboratorio di microbiologia	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Condizioni cliniche ad alto rischio ^{d)}	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Bambini o adolescenti esposti ad adulti ad alto rischio	non trattare	trattare	valutazione rischio ^{b)}
Assenza di fattori di rischio (test non consigliato)	non trattare	trattare	non trattare

Gravidanza: andrebbero trattate solo le donne con IGRA positivo, HIV positive o recentemente infette

a) Nei contatti recenti con test negativo o indeterminato per CP negativo al momento "0", il test va nuovamente praticato 8-10 settimane dopo l'ultima esposizione.

a1) Il test della 8a-10a settimana risulta negativo: interrompere il trattamento.

a2) Il test della 8a-10a settimana risulta negativo: opportuno completare il ciclo terapeutico.

a3) Il test della 8a-10a settimana risulta indeterminato per CP negativo: opportuno completare il ciclo terapeutico.

a4) Il test della 8a-10a settimana risulta indeterminato per CP negativo: rivalutare il rischio di esposizione (contagiosità del caso indice, tempo e intensità di contatto, caratteristiche dell'ambiente del contatto, numero di altri contatti infetti). Trattare se il rischio di esposizione risulta elevato.

b) Valutare il rischio di progressione di una possibile ITBL a malattia attiva, in base al rischio di esposizione (vedi nota a4), allo stato immunitario del soggetto e alla presenza e gravità di eventuali ulteriori fattori di rischio individuali (vedi nota d)). Trattare se il rischio di progressione risulta elevato.

c) Le persone immigrate negli ultimi 5 anni da paesi ad alta epidemia anni sono considerate ad alta priorità: valutare l'opportunità di trattare in relazione al tempo trascorso dal loro arrivo.

d) Tossicodipendenza; alcolismo; diabete mellito; silicosi; cancro della testa, del collo o del polmone; malattie del sangue o reticoloendoteliali; insufficienza renale avanzata; gastrectomia o by-pass digestivo; sindromi da malassorbimento cronico; basso peso corporeo ($\geq 10\%$ al di sotto del peso ideale).

11.1.3. Controindicazioni al trattamento dell'ITBL

- pregresse reazioni da ipersensibilità a Inh e/o Rfm
- presenza di una grave epatopatia o comunque di transaminasi tre volte superiori alla norma
- gravidanza (vedi tabelle par. 11.1.1 e 11.1.2)
- assunzione di altri farmaci epatotossici
- trombocitopenia se lo schema prevede la Rfm

Particolare cautela va prestata nelle seguenti condizioni:

- a) età superiore a 35 anni
- b) assunzione di elevate quantità di alcolici, anche se l'assunzione viene sospesa nel corso della terapia
- c) pregressa epatopatia o assunzione di altri farmaci potenzialmente epatotossici
- d) terapia con farmaci anticonvulsivanti, benzodiazepine, anticoagulanti orali, vitamina D, acido valproico
- e) malnutrizione
- f) diabete e insufficienza renale cronica

Le condizioni di cui ai punti a), b) e c) comportano un aumentato rischio d'epatite fulminante da INH; i farmaci di cui al punto d) interferiscono con il metabolismo dell'INH; le condizioni di cui al punto b), e) ed f) sono associate ad un rischio aumentato di neuropatia periferica da Isoniazide.

11.1.4. Schemi terapeutici

Attualmente il farmaco accettato universalmente per la chemioterapia preventiva è l'Isoniazide per la sua efficacia, maneggevolezza, tollerabilità ed economicità, pur essendo in corso numerosi studi per valutare la possibilità di utilizzare altri schemi per la chemioterapia preventiva.

La somministrazione di vitamina B6 riduce il rischio di neuropatia periferica nei soggetti che assumono Isoniazide ed è quindi raccomandata, in particolare nelle situazioni di particolare rischio (vedi par. precedente)

Trattamento standard dell'ITBL

farmaco	dosaggio mg/Kg	dose massima	frequenza	durata	dosi totali	indicazione
Isoniazide	5	300	giornaliera	6 mesi	180	terapia raccomandata
Isoniazide	5	300	giornaliera	9 mesi	270	raccomandata negli immunodepressi
Isoniazide	5 - 15	300	giornaliera	6 mesi	180	bambini

Schemi alternativi di trattamento dell'ITBL

farmaco	dosaggio mg/Kg	dose massima	frequenza	durata	dosi totali	indicazione
Isoniazide	15	900	bisettimanale (DOT)	6 mesi	52	alternativo, se scarsa compliance
Rifampicina +Isoniazide	10 5	600 300	giornaliera	3 mesi	90	schema alternativo in pazienti HIV negativi
Rifampicina	10	600	giornaliera	4 mesi	120	resistenza a Inh
Rifampicina	10	600	giornaliera	2	60	sconsigliato per
Pirazinamide	15-20	2.000		mesi		epatotossicità

[Indicazione al trattamento dell'ITBL in base all'esito del TST]R par. 11.1.1

[Indicazioni al trattamento dell'ITBL in base all'esito dell'IGRA]R par. 11.1.2

11.1.5. Informazione e counselling

Il trattamento dell'ITBL comporta tempi lunghi e non è esente da rischi: il paziente deve quindi essere accuratamente informato su:

- scopo, durata e modalità del trattamento
- gratuità dell'iter diagnostico terapeutico
- necessità di portare a termine il trattamento e rischi legati alla sua interruzione
- rischio di effetti collaterali/complicazioni e indicazioni se compaiono sintomi suggestivi di epatite acuta (astenia, nausea, vomito, dolore addominale, inappetenza, ittero)
- norme igienico-alimentari da osservare durante il trattamento

11.1.6. La cartella clinica

Il soggetto sottoposto a terapia preventiva verrà seguito con l'ausilio di una cartella o scheda clinica nella quale dovranno comparire:

- ✓ l'appartenenza ad un gruppo a rischio (se si tratta di un contatto anche la classificazione in base all'ambiente e al tipo di contatto)
- ✓ gli elementi identificativi di un eventuale caso indice ed eventuali resistenze farmacologiche accertate
- ✓ i risultati dei procedimenti diagnostici che hanno condotto alla diagnosi di ITBL, escludendo quella di TB attiva
 - TST e/o IGRA
 - Es. radiologico
 - Anamnesi ed Es. obiettivo
- ✓ analisi di routine
- ✓ quadro della terapia con schema adottato ed eventuali variazioni
- ✓ classificazione in base all'esito del trattamento che prevede le stesse definizioni di quello della TB attiva, escluso "guarito" [L'esito della terapia]par. 8.3.3.

11.1.7. Il follow-up

11.1.7.A Valutazione iniziale e monitoraggio

- ✓ prima dell'inizio della terapia:
 - esame clinico
 - transaminasi e bilirubina
 - test di gravidanza se è il caso
 - HIV test
- ✓ dopo due settimane: transaminasi e bilirubina
- ✓ dopo quattro settimane: controllo clinico, transaminasi e bilirubina
- ✓ successivamente, ogni mese fino a termine terapia
 - controllo clinico
 - transaminasi e bilirubina solo se i valori precedenti erano alterati o se insorgono segni clinici di sospetta sofferenza epatica: valori di transaminasi e bilirubina 5 volte superiori alla norma o sintomi di epatite acuta, indipendentemente dai valori riscontrati di bilirubina e transaminasi, impongono la sospensione del trattamento qualunque sia lo schema adottato. L'opportunità di riprendere il trattamento dopo la normalizzazione del quadro clinico e laboratoristico, verrà valutata caso per caso.

Terminato il trattamento si prevedono, nei successivi due anni, controlli ogni 4 mesi per i contatti di casi MDR e ogni 6 mesi per i bambini

I soggetti portatori di ITBL in cui la terapia non viene eseguita per controindicazioni o rifiuto dell'interessato andranno valutati clinicamente ogni 6 mesi per 2 anni.

11.1.7.B La consegna del farmaco

Nei casi in cui l'aderenza al trattamento appare buona, la consegna potrà seguire la cadenza dei suddetti controlli clinico-laboratoristici. Anche in questo caso, il DF dovrà mettere in atto accorgimenti per controllare la regolare assunzione del farmaco e accorciare i tempi di consegna e intensificare l'attività educativa quando si avessero indizi di scarsa aderenza.

12. Sorveglianza epidemiologica

12.1. I flussi informativi

Il sistema di notifica della tubercolosi attiva rappresenta uno degli elementi indispensabili per un programma di controllo della malattia. Disporre di dati utili a descrivere l'andamento epidemiologico della malattia è infatti importante per pianificare, sviluppare e valutare le attività di controllo.

L'incidenza di tubercolosi, anche se non riflette la circolazione attuale del *Mycobacterium tuberculosis* nella comunità, è l'indicatore principale per la sorveglianza epidemiologica, rappresentando l'effetto cumulativo di quanto avviene oggi e di quanto è avvenuto nel passato.

Gli obiettivi della sorveglianza sono descrivere l'andamento temporale dell'endemia tubercolare e identificare l'eventuale presenza di gruppi ad alto rischio, al fine di indirizzare più efficacemente 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:

12.1.A la segnalazione:

Qualsiasi caso di TB attiva, **anche sospetto**, deve essere segnalato da parte del medico **entro 48 ore** al **SISP o al Dispensario Funzionale** utilizzando l'apposita scheda di segnalazione di malattia infettiva in uso nella Regione Veneto [\[All. 15\]](#)

12.1.B la notifica:

I casi accertati di TB vanno notificati come malattia infettiva di classe III[^] attraverso un apposito modello di notifica finalizzato a raccogliere informazioni più complete sul malato, sull'agente eziologico, gli strumenti diagnostici, i fattori di rischio, ecc., che deve essere trasmesso al SISP o al DF non appena ottenute le informazioni ivi contemplate.

Scheda di notifica [\[All.16\]](#) Guida alla compilazione della scheda di notifica di TB e NTM [All.16\[pag3\]](#)

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). Vanno notificati anche i casi individuati con diagnosi autoptica.

Se il paziente è ricoverato in ospedale la segnalazione/notifica di tubercolosi va indirizzata **anche alla Direzione Medica** di Presidio Ospedaliero e, tramite questa, **al Medico Competente** della Struttura socio-sanitaria. [\[All. 17 Flussi Notifica\]](#)

Il SISP segnala il caso alla ASL di competenza se il paziente è residente o domiciliato in altra ASL.

12.1.C 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.

La scheda di sorveglianza sull'esito del trattamento della tubercolosi polmonare va compilata dal medico curante nell'ambito del DF, solo per i **soggetti con tubercolosi polmonare**. I reparti che

hanno in cura i pazienti TB per tutta la durata del trattamento, devono inoltrare la scheda al DF, analogamente alle informazioni periodiche relative al follow-up. [follow-up indiretto]par. 8.1.2

La scheda è suddivisa in due parti. La prima va compilata all'inizio del trattamento e la seconda alla conclusione dello stesso. [All. 18 Scheda esito trattamento]

Con cadenza trimestrale le schede vanno trasmesse alla Direzione Regionale per la Prevenzione.

12.1.D Segnalazione di isolamento dei micobatteri

I laboratori di Chimica Clinica e Microbiologia trasmettono tempestivamente al **SISP/Dispensario Funzionale** copia del referto di tutti i riscontri positivi per la ricerca di bacilli alcool-acido resistenti e/o di micobatteri tubercolari.

I Servizi di Anatomia e Istologia patologica, segnalano i casi per i quali sia da loro posta diagnosi di tubercolosi attiva, su reperti biotipici o autotipici. Devono essere notificati non solo i casi accertati, ma anche quelli per i quali sia stata posta diagnosi sospetta di tubercolosi (es. rilievi istologici compatibili con malattia tubercolare, in assenza di bacilli alcool acido resistenti - BAAR).

Il SISP/DF ricevuta la segnalazione:

- ⇒ avvia l'inchiesta epidemiologica e la procedura già descritta.
- ⇒ Se si tratta di segnalazioni per le quali non è stata trasmessa la notifica di tubercolosi contatta il reparto o servizio che ha richiesto l'esame, richiedendo la compilazione della scheda di notifica ed informazioni sul caso.
- ⇒ Se il soggetto è residente o domiciliato abituale in altra AULSS trasmetterà la segnalazione al SISP competente.

12.1.E Monitoraggio delle resistenze

Tutti i Laboratori che eseguono test di sensibilità per *M. tuberculosis* complex devono annualmente (fine Gennaio per l'anno precedente) far pervenire i dati relativi a tali test al Centro di Riferimento della Regione Veneto che provvederà, dopo averli assemblati, a farli pervenire alla Direzione per la Prevenzione della Regione Veneto. Questo consentirà il monitoraggio annuale dei ceppi farmaco-resistenti circolanti sul territorio regionale e permetterà in tempi rapidi di adottare tutte le necessarie misure di controllo e di prevenzione.

13. Informazione

Devono essere resi disponibili presso il Dispensario funzionale materiali informativi (possibilmente multilingua) con lo scopo di fornire agli utenti semplici nozioni su:

- caratteristiche della malattia
- importanza della terapia
- importanza del follow-up

Deve essere inoltre fornita la più ampia informazione a tutti i medici operanti nell'Azienda sulle modalità organizzative e di accesso al Dispensario Funzionale.

14. Formazione

E' necessario predisporre un'attività di formazione e informazione degli operatori sanitari specificamente mirata alla conoscenza dell'infezione e della malattia tubercolare. La formazione degli operatori sanitari, infatti, costituisce un nodo cruciale per la corretta gestione di questo problema.

Le attività di formazione ed informazione devono coinvolgere tutte le figure professionali che a vario titolo intervengono o possono intervenire nella gestione di un caso di TB accertato o sospetto (personale del comparto, medici, ecc.).

I contenuti generali e le modalità di realizzazione dei corsi sono uniformi per tutte le strutture socio-sanitarie pubbliche e private della Regione Veneto e rientrano nel "Programma di Formazione

Regionale per la prevenzione della trasmissione del *MTB* nei luoghi di cura” che prevede specifiche articolazioni a seconda della tipologia dei destinatari (formatori, MC e Responsabili SPP, Dipartimenti di Prevenzione, Direzioni Mediche ospedaliere, reparti di Malattie Infettive e di Pneumologia, Pronto Soccorso, Laboratori, eccetera).

In particolare, nei confronti degli OS che più frequentemente possono venire a contatto con casi di infezione TB l'accento va posto soprattutto sulla comunicazione del rischio e sulle Procedure Assistenziali di Sicurezza. Nei confronti invece degli OS che abitualmente non sono direttamente coinvolti nel trattamento della TB è opportuno concentrare l'attenzione soprattutto sulla "cultura del sospetto" e sulla diffusione del concetto di "gruppi a rischio" e ricerca attiva dei sintomi in tali gruppi e *sulle Procedure Assistenziali di Sicurezza*.

Infine ogni struttura socio-sanitaria pubblica e privata integra i contenuti dei corsi di formazione in base alla situazione epidemiologica locale e in particolare mette a punto un rapporto annuale sulla TB basato sui diversi flussi informativi esistenti.

La formazione va periodicamente ripetuta soprattutto nelle UO in cui si sono verificate esposizioni non protette.

15. 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 TB. 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 da compilare sono:

Modello 22: relazione clinica [\[All. 22\]](#)

Modello 36: dimissione e affido alla cura ambulatoriale [\[All. 24\]](#)

Modello 37: per diagnosi ambulatoriale [\[All. 23\]](#)

Per i casi di tubercolosi negli operatori sanitari il Medico Competente redige anche le certificazioni medico-legali riportate in allegato All. 14 [\[pag. 6\]](#).

➤ Schede INAIL, SPISAL, ISPELS

Note Integrative (NI)

NI 1. Definizioni

NI 1.1. Classificazione internazionale standard della Tuberculosis

Classe 0	Non esposto a M. tuberculosis, non evidenza di infezione tubercolare latente
Classe 1	Esposto a M. tuberculosis, non evidenza di infezione tubercolare latente
Classe 2	Infezione Tubercolare Latente (ITBL)
Classe 3	Tuberculosis clinicamente attiva (TB attiva)
Classe 4	Tuberculosis clinicamente non attiva
Classe 5	Tuberculosis sospetta (diagnosi in corso)

Note:

- **Classe 0:** anamnesi negativa per esposizione a M. tuberculosis e test tubercolinico e/o immunologico in vitro negativo (se eseguiti).
- **Classe 1:** anamnesi positiva per esposizione a MTB e test tubercolinico e/o immunologico in vitro negativo.
- **Classe 2:** positività al test tubercolinico e/o immunologico in vitro, in assenza di segni clinici, batteriologici e radiografici di TB attiva.

N.B.: rispetto al trattamento dell'infezione tubercolare latente, specificare lo stato del soggetto:

- non trattato
- in trattamento
- trattamento completato
- trattamento non completato

- **Classe 3:** infezione tubercolare in atto accertata
- **Classe 4:** anamnesi positiva per pregressa TB

oppure

TST o IGRA positivo ed esiti radiologici suggestivi di TB, in assenza di evidenza batteriologica, clinica e/o radiologica di TB attiva.

- **Classe 5:** sospetta TB, in trattamento o meno, in corso di accertamento.

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

[Definizioni e classificazioni]R par. 1.3.

NI 1.2. Classificazione della Tuberculosis

NI 1.2.1 In base alla localizzazione

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 e Disseminata. Si considerano come disseminate le forme miliari, quelle caratterizzate da più di due localizzazioni e quelle dove si è avuto un'emocoltura positiva.

La cartella clinica [-]R par.8.2.

NI 1.2.2 in base agli strumenti diagnostici

➤ **Diagnosi colturale (diagnosi certa):**

Isolamento di *Mycobacterium tuberculosis complex*.

➤ **Diagnosi autoptica (diagnosi certa):**

Evidenza autoptica di TB attiva non diagnosticata in vita.

➤ **Diagnosi microscopica-clinica (diagnosi altamente probabile):**

Segni clinici e/o radiologici suggestivi di TB attiva

e

Esame microscopico di materiale biologico con evidenza di bacilli alcool-acido resistenti

oppure

Positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici

oppure

Preparato istologico (biopsia linfonodale, epatica, ecc.) con evidenza di bacilli alcool-acido resistenti e/o granulomi tubercolari

➤ **Diagnosi clinica (diagnosi probabile):**

Segni clinici di TB attiva

e almeno due dei seguenti:

- indagini strumentali (Rx. torace, TAC, ecc.) suggestive di TB attiva;
- TST o IGRA positivo
- risposta alla terapia antitubercolare con miglioramento clinico/radiologico entro un limite massimo di 60 giorni; [La terapia ex iuvantibus]R par.7.2.6

Note: la diagnosi di TB attiva va completata specificando:

- Sede della malattia
- Stato batteriologico: data e risultato (Positivo / Negativo / Non eseguito) di:
 - Esame microscopico
 - Coltura
 - Test di amplificazione degli acidi nucleici
 - Antibiogramma (indicando la metodica utilizzata e, se “Positivo”, le resistenze riscontrate)
- Esito dell’Rx. torace:
 - Segni radiologici di TB attiva (descrivere)
 - Non segni radiologici di TB attiva
- Esito del TST: Positivo (*mm di infiltrato*)/ Negativo / Non eseguito
- Esito del IGRA (*specificare tipo di test*): Positivo / Negativo / Indeterminato per Mitogeno neg. / Non eseguito

[Definizioni e classificazioni]R par. 1.3. [Test basati sulla risposta immunitaria]R par. 7.2.1

La cartella clinica[-]R par. 8.2. [La terapia farmacologica della TB]R par. 9.

NI 1.3. Gravità della malattia

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

L’OMS definisce gravi le seguenti forme di TB:

Polmonari: lesioni con estensione maggiore di due terzi del volume di un polmone o l’equivalente in entrambi i polmoni

Extrapolmonari: meningea, spinale, disseminata, pericardica, peritoneale, pleurica estesa o bilaterale, intestinale, urinaria, genitale.

[Definizioni e classificazioni]R par .1.3.

NI 1.4. Categorie OMS

- **Categoria I:** forme polmonari bacillifere (nuovi casi); forme polmonari non bacillifere estese (nuovi casi); forme extrapolmonari gravi (nuovi casi). Regime base consigliato: 2HRZE / 4RH (la fase di mantenimento può essere prolungata in base alla localizzazione e all'evoluzione)
- **Categoria II:** forme polmonari bacillifere: fallimento terapeutico di categoria I; recidiva; trattamento interrotto. Regime consigliato: 2HRZES / 1HRZE / 5HRE
- **Categoria III:** forme polmonari non estese non bacillifere (nuovi casi); forme extrapolmonari meno gravi (nuovi casi). Regime consigliato: 2HRZE / 4RH
- **Categoria IV:** casi cronici (ancora BK positivi dopo un ciclo supervisionato di ritrattamento [o di Categoria II]); casi MDR sospetti o accertati. Regime terapeutico personalizzato sulla base dell'antibiogramma.

NI 1.5. Classificazione OMS rispetto al trattamento antitubercolare

NI 1.5.1 In base al tipo di caso

Caso nuovo:

TB attiva in paziente mai trattato in precedenza o comunque trattato per meno di 1 mese.

[Terapia del caso "nuovo" farmacosenesibile]R par. 9.2.1

Recidiva:

TB attiva in paziente già trattato in precedenza con esito di "guarito" o "trattamento completato"

Caso cronico:

paziente con espettorato che resta o ridiventa positivo dopo un regime di ritrattamento completo e supervisionato.

NB. Nella nostra realtà dove il test di sensibilità viene sempre eseguito in caso di fallimento terapeutico, possiamo definire "cronico" il paziente che rimane o torna ad essere batteriologicamente positivo dopo un ciclo completo supervisionato di ritrattamento guidato dal test di sensibilità.

La cartella clinica]R par. 8.2.

NI 1.5.2 in base all'esito del trattamento

A) Guarito:

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. [Conversione batteriologica]NI 1.6.C

B) Trattamento completato:

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.

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. [Definizioni e classificazioni]R par. 1.3. [L'esito della terapia]R par. 8.3.3

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

Sospetta resistenza ai farmaci par. 9.2.2 [0]R

E) Trasferito ad altro Centro:

paziente TB 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.

[Definizioni e classificazioni]R par. 1.3. [L'esito della terapia]R par. 8.3.3

NI 1.6. Altre definizioni

A) Resistenze batteriche:

Isolamento di ceppi di *M. tuberculosis* resistenti in vitro a uno o più farmaci antitubercolari:

- Mono-resistenza: resistenza a un solo farmaco di prima linea
- Poliresistenza: resistenza a più di un farmaco di prima linea, esclusi Rifampicina e Isoniazide contemporaneamente
- MDR: resistenza a più farmaci antitubercolari fra i quali figurano contemporaneamente Rifampicina e Isoniazide.

Note:

Sono da considerare ad aumentato rischio di TB MDR:

- tutti i soggetti precedentemente trattati per almeno un mese con farmaci antitubercolari;
- i soggetti con TB attiva o sospetta insorta in seguito ad esposizione di un caso MDR;
- i soggetti con espettorato ancora positivo dopo 3-4 mesi di trattamento adeguato.

Secondo le linee guida BTS anche i soggetti con infezione da HIV rientrano in questo gruppo. Analogamente vi rientrano anche tutti i soggetti con deficienza immunitaria di qualsiasi natura.

B) DOT:

Per DOT si intende l'assunzione da parte del paziente dei farmaci antitubercolari sotto osservazione diretta del personale sanitario (o, come nel caso della pratica domiciliare, di persona appositamente istruita, incaricata e supervisionata dal DF).

C) Conversione batteriologica

Per "conversione batteriologica" si intende l'evidenza, in un soggetto precedentemente positivo, di due esami microscopici e/o colturali negativi consecutivi distanziati di 30 giorni (ricordando che ogni referto di esame microscopico deriva dell'osservazione di tre campioni prelevati in giorni diversi)

Secondo queste LG, in base alle quali nei momenti critici del follow-up l'esame microscopico deve sempre essere accompagnato dalla coltura, la definizione si applica agli esami colturali.

[Definizioni e classificazioni]R par.1.3. [La riammissione in comunità]R par. 8.1.4.F Tabella controlli di routine [0]R par. 8.3.1 NI1.5.2.A [Guarito:]R

NI 2. Cause più comuni di deficienza immunitaria**NI 2.1. AIDS:**

Mentre le persone negative al test HIV ma positive al test tubercolinico hanno un rischio di progressione variabile dal 5 al 10% nell'arco della vita, le persone HIV + risultate positive al test tubercolinico hanno un rischio annuo di sviluppare la malattia tubercolare calcolato tra il 7 e il 10%.

Nei paesi in via di sviluppo, metà delle persone affette da HIV svilupperà una forma di TB attiva.

La TB è la principale causa di morte fra le persone affette da HIV, essendo responsabile, a seconda delle fonti, dall'11 al 33% dei decessi AIDS correlati nel mondo.

Sia il rischio di malattia tubercolare che la sua manifestazione clinica sono strettamente correlati al numero di linfociti CD4+ nel sangue del paziente. Se il numero dei CD4+ è relativamente alto, la forma più frequente è quella polmonare. Con il progredire della immunodepressione, aumenta l'incidenza delle forme linfonodale, sierose e meningee, mentre le forme disseminate prevalgono in presenza di CD4+ molto ridotti.

L'HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), ricostituendo l'immunità dei pazienti HIV, ha ridotto la mortalità dei coinfezioni, anche se, in misura inferiore, ha posto il problema della riattivazione della TB durante la restaurazione immunitaria (IRIS; Inflammatory Reconstitution Immune Syndrome).

Prevenzione della TB [Soggetti a rischio]R par. 10.2.

NI 2.2. Uso di farmaci antireattivi

Nei soggetti con indicazione al trattamento dell'ITBL che debbano assumere anche farmaci antireattivi è opportuno che l'inizio della terapia anti-TNF avvenga dopo il trattamento dell'ITBL o almeno dopo due mesi dall'inizio della profilassi.

Cortisonici:

Si considera capace di indurre immunodepressione:

- una terapia equivalente a 15 mg. al giorno di Prednisone per almeno 1 mese
- una terapia a basse dosi \geq 6 mesi

Antagonisti del TNF- α

Il TNF- α ha un ruolo cruciale nell'immunità cellulare ed è essenziale per la formazione e il mantenimento dei granulomi.

L'uso di anti-TNF- α in Reumatologia (artrite reumatoide) e Gastroenterologia (morbo di Crohn) è stato associato ad una maggiore frequenza di evoluzione di una ITBL in TB attiva.

Le due molecole di questa classe maggiormente studiate ed utilizzate sono Infliximab e Etanercept. Il rischio di sviluppare TB durante i primi 90 giorni di trattamento è di 95 casi /100.000 con Infliximab, e di 11 casi / 100.000 con Etanercept.

Nei casi di TB attiva in soggetti candidati all'impiego di anti-TNF, si raccomanda di non iniziare tale trattamento prima di aver completato il ciclo di terapia antitubercolare.

Tutti i soggetti che assumono farmaci anti-TNF, soprattutto se non già trattati per ITBL, devono essere strettamente monitorati per la possibile insorgenza di una TB attiva.

NI 2.3. Trapianti

Trapianto di organo solido

La riattivazione di malattia tubercolare nei soggetti sottoposti a trapianto d'organo solido avviene più frequentemente tra il primo e il sesto mese dal trapianto.

Fattore di rischio principale di riattivazione di una infezione tubercolare latente in questi pazienti è la terapia immunosoppressiva richiesta per impedire un possibile rigetto.

I trapiantati di organo solido portatori di ITBL andrebbero trattati con Isoniazide per 9 -12 mesi iniziando il trattamento dopo che sia stabilizzato il regime immunosoppressivo. Preferibile sarebbe eseguire il test prima del trapianto ed effettuare in anticipo la terapia.

La terapia per ITBL con Isoniazide andrebbe considerata anche per ricevitori di trapianto da donatore con storia di tubercolosi o di reattività alla tubercolina.

Trapianto di midollo

Data l'immunodepressione dovuta alla malattia di base, il trattamento va offerto non solo alle persone già trapiantate, ma anche ai TST / IGRA positivi candidati al trapianto. La terapia dell'ITBL va inoltre proposta, a prescindere dal risultato di TST o IGRA, ai trapiantati di midollo che abbiano avuto stretto contatto con un caso di tubercolosi respiratoria bacillifera.

NI 2.4. Altre condizioni che si accompagnano a deficit immunitario

- Leucemie e Linfomi
- Carcinoma della testa, del collo e del polmone
- Malattie reticoloendoteliali
- Diabete mellito scarsamente compensato
- Insufficienza renale cronica e emodialisi
- Gastrectomia e by-pass digestivo
- Malnutrizione e denutrizione (sottopeso >10% del peso ideale)
- Alcolismo

[Soggetti immunodepressi]R par 10.2.3 Altre condizioni che si accompagnano a deficit immunitario [0]R par. 10.2.3

NI 3. Segni e sintomi guida di sospetta TB non polmonare

In questo capitolo verranno omessi i sintomi di carattere generale comuni all'infezione tubercolare, ma sarà fatto cenno ai segni e sintomi di sospetto diagnostico caratteristici delle forme più gravi e frequenti di TB extrapolmonare, rinviando ad appositi trattati le informazioni relative alle molteplici localizzazioni della malattia.

Pleurite tubercolare

La tubercolosi è la causa più frequente di pleurite. Il micobatterio raggiunge la pleura da focolai polmonari preesistenti, anche se i focolai polmonari sottostanti non sempre sono dimostrabili.

- Pleurite secca o fibrinosa

- dolore puntorio toracico, esacerbato dai movimenti respiratori e dal decubito sul lato interessato
- reperto ascoltorio di sfregamento
- non costanti e attenuati i sintomi generali, quali astenia, febbre, sudorazioni, ecc.
- Pleurite essudativa o sierofibrinosa
 - importanti i sintomi generali
 - dolore puntorio in fase iniziale che scompare con l'aumentare del versamento
 - ipomobilità dell'emittoace colpito
 - riduzione o scomparsa del fremito vocale tattile; ipofonesi od ottusità alla percussione (tipicamente disposte secondo la linea di Damoiseau-Ellis); soffio bronchiale (in caso di versamento a camicia) o, viceversa, silenzio ascoltorio (se il versamento è massiccio).

[Il sospetto clinico]R par. 7.1

Tubercolosi delle ossa e delle articolazioni

- dolore sordo di intensità variabile, esacerbato dal movimento se c'è interessamento articolare
- tumefazione dei tessuti circostanti
- ascesso ossifluente con fistolizzazione a distanza (il fluido segue i piani di clivaggio dei fasci muscolari)
- nella localizzazione spinale in fase avanzata, deformazione angolare della colonna

Tubercolosi del sistema nervoso centrale

La disseminazione di tubercoli nel cervello e nelle meningi e la loro successiva possibile apertura nello spazio subaracnoideo possono essere causa di un corredo di sintomi variamente combinati.

Nel bambino l'inizio è generalmente brusco e l'evoluzione rapida con precoci segni moderati di meningismo, crisi convulsive subentranti, torpore psichico e paralisi dei nervi cranici.

Nell'adolescente e nell'adulto, la fase conclamata è preceduta da 2-3 settimane prodromiche caratterizzate da malessere; astenia; apatia; irritabilità; inappetenza; febbre intermittente.

Poi subentrano, grossomodo, ma non obbligatoriamente, in ordine di tempo:

- cefalea severa; vomito;
- sindrome meningea (rigidità nucale; contrattura dei muscoli addominali, alterazione dei riflessi [Babinsky, Brudzinsky, Kernig, ecc.]
- alterazioni del visus, ptosi palpebrale, strabismo, anisocoria, ipoacusia; movimenti involontari; deficit funzionale di uno o più arti
- obnubilamento della coscienza; delirio; convulsioni; coma

Edema papillare e tubercoli della coroide possono essere osservati con l'ispezione del fondo oculare.

Pericardite tubercolare

- Pericardite secca
 - dolore acuto retrosternale più evidente quando il soggetto è seduto
 - reperto ascoltorio di sfregamento
- Pericardite essudativa
 - dispnea da sforzo – ma talora anche a riposo
 - toni cardiaci ovattati; tachicardia / polso frequente e paradossale (pause di pari durata)
 - ipotensione arteriosa
 - turgore delle giugulari; epatomegalia da stasi; edemi da stasi venosa

- Pericardite costrittiva: rappresenta l'esito di una pericardite fibrinosa o sierofibrinosa non trattata o trattata tardivamente e i sintomi, a parte il reperto acustico di sfregamento, sono quelli del tamponamento cardiaco: dispnea in assenza di edema polmonare e non esacerbata dal decubito, edemi da stasi venosa, epatomegalia, turgore delle giugulari in inspirazione, polso paradossale.

[Il sospetto clinico]R par. 7.1

Tubercolosi uro-genitale

- dolore in regione lombare, generalmente gravativo, a volte acuto (colica)
- pollachiuria; stranguria; piuria (con pH urinario acido); ematuria (frequente anche nel tumore renale o vescicale e nella bilarziosi per i soggetti provenienti da paesi ad alta endemia)

Nel maschio, la TB del rene e delle vie urinarie si complica spesso con l'interessamento dell'epididimo, delle vescicole seminali e della prostata, causando tumefazione spesso dolorosa dell'epididimo e prostata ipertrofica con superficie irregolare

Nella femmina la TB genitale ha di solito origine ematogena e decorre isolata, colpendo prevalentemente:

- le salpingi, con dolori vaghi dei quadranti inferiori dell'addome e, in caso di estensione al peritoneo, ascite
- l'endometrio, causando turbe mestruali.

Tubercolosi intestinale/peritoneale

- inappetenza; diarrea; perdita di peso marcata
- dolore addominale indeterminato oppure localizzato al quadrante inferiore destro nella forma ileo-cecale; masse addominali; episodi subocclusivi
- ascite

Tubercolosi linfonodale

Più frequente nel genere femminile e nelle popolazioni africane e asiatiche. Può interessare qualsiasi stazione linfonodale, ma i linfonodi più frequentemente e interessati sono quelli laterocervicali destri, con predilezione della catena anteriore e i sottomandibolari.

- all'esordio si apprezzano linfonodi tumefatti, poco o per nulla dolenti alla palpazione, isolati, liberi sui piani superficiale e profondo e di consistenza parenchimatosa
- successivamente la consistenza diventa molle, i linfonodi tendono a fondersi in pacchetti e ad aderire ai piani superficiali
- da ultimo si ha la fistolizzazione

[Il sospetto clinico]R par. 7.1

NI 4. Algoritmo di interpretazione dei DATs

(CDC Centers for Disease Control and Prevention of Atlanta)

- Invia i tre campioni di espettorato per microscopia e coltura, raccolti in 3 giorni diversi
- Esegui il DAT sul primo campione di espettorato, il primo campione di espettorato microscopico positivo, e campioni di espettorato addizionali come indicato sotto:
 - Primo campione microscopico positivo con DAT positivo** → paziente con presunta TB. Non esecuzione di ulteriori DATs
 - Primo campione microscopico positivo e DAT negativo** → valutare la presenza di inibitori nel campione testato.
 - In assenza di inibitori → eseguire DAT su altri 2 campioni di espettorato. Se i risultati sono negativi, i micobatteri visti al diretto sono presumibilmente non tubercolari (NTM).

- In presenza di inibitori il DAT non può essere di alcun ausilio diagnostico. Eseguire DAT anche sugli altri 2 campioni di espettorato
- c) Primo campione microscopico negativo e DAT positivo → eseguire DAT sugli altri 2 campioni di espettorato.**
 - Se un successivo campione risulta DAT positivo → paziente con presunta TB.
 - Se nessun campione successivo risulta DAT positivo → il criterio diagnostico rimane esclusivamente clinico
- d) Primo campione microscopico negativo e DAT negativo → eseguire DAT su un ulteriore campione di espettorato.**
 - Se i campioni successivi risultano microscopicamente negativi e DATs negativi → paziente presumibilmente non infettivo
 - Poiché i risultati DATs negativi non escludono la possibilità di una TB polmonare attiva, il medico deve basarsi sul suo giudizio clinico nella decisione riguardante la necessità di terapia antitubercolare, ulteriori indagini diagnostiche e l'isolamento del paziente.

[Test di amplificazione degli acidi nucleici]R par. 7.2.2.D

NI 5. Intradermoreazione secondo Mantoux

Il TST è indicato:

- per indagare un'infezione latente (la dimensione della reazione al test è correlata al futuro rischio di malattia)
- per rilevare un'infezione recente
- per valutare l'opportunità di vaccinare soggetti con più di 6 mesi d'età
- nei potenziali donatori di organi
- nei soggetti che devono soggiornare a lungo in Paesi ad alta endemia
- come componente nella diagnosi clinica di TB attiva

Il TST si esegue mediante l'iniezione intradermica di una soluzione contenente 5 U.I. di PPD-S nella superficie volare dell'avambraccio.

La soluzione si prepara trasferendo sterilmente **0,3 ml** della soluzione tampone nel flacone della tubercolina liofilizzata: da ogni flacone si ricaveranno due dosi da **0,1 ml** di soluzione a **5 UI**.

NI 5.1. Somministrazione del test

Preparazione

- Far accomodare la persona da testare seduta a braccio esteso con la faccia interna dell'avambraccio rivolta verso l'alto
- Scegliere un punto di inoculo libero da abrasioni, edemi, vasi superficiali e lesioni che potrebbero confondere la lettura della reazione
- Pulire la parte con alcol e lasciar asciugare
- Verificare che la soluzione tubercolinica non sia scaduta, sia stata correttamente diluita e conservata

Modalità di iniezione

- Utilizzare un ago di lunghezza 7-13 mm e con gauge 26-27
- Tendere la cute dell'avambraccio ed inserire l'ago con un angolo di 10 -15 gradi; senza aspirare, effettuare lentamente un'iniezione intradermica di 0,1 ml di soluzione
- Estrarre l'ago rapidamente dopo aver osservato la comparsa di un'area pallida e sollevata in corrispondenza del sito di iniezione di circa 6-10 mm di diametro. Se questa non compare, è necessario eseguire nuova iniezione in altra sede
- Non massaggiare e non coprire l'area

NI 5.2. Lettura del test

Il test va letto entro 48 – 72 ore dalla sua esecuzione. Se sono trascorsi più di tre giorni, va ripetuto, a meno che il soggetto presenti una reazione positiva; in questo caso la lettura può avvenire fino a 7 giorni dopo l'iniezione. Va rilevata palpatariamente l'area di indurimento, che viene misurata trasversalmente all'asse lunga dell'avambraccio e registrata in millimetri. L'assenza di reazione va riportata come "0 mm".

La presenza di aree di arrossamento o di vescicole non modifica il criterio di lettura.

Il Valore Predittivo del test è proporzionale alla prevalenza di infezione TB..

Il test va praticato da personale esperto e deve essere refertato dal medico.

È opportuno che vengano predisposti dei moduli cartacei dove registrare la data di esecuzione del test e la data di lettura, il nome dell'operatore che ha praticato il test e del medico responsabile.

Lo screening dei soggetti a rischio, [Intradermoreazione alla Mantoux (TST)]R par. 10.1.A

NI 5.3. Controindicazioni

- TB attiva documentata

- anamnesi personale documentata di ITBL o di TB trattate
- RX torace positiva per TB pregressa
- precedenti TST ≥ 15 mm
- precedente severa reazione cutanea al TST (vescicole, ulcere, necrosi)
- bambini < 12 settimane di vita e soggetti anziani*, a causa del basso valore predittivo del test
- soggetti con CD4+ < 200/ μ l
- soggetti con storia di infezioni virali maggiori (morbillo, varicella, parotite herpes zoster) o di vaccinazione con virus vivi, nei 30 giorni precedenti**
- soggetti in terapia immunosoppressiva**
- pazienti con ustioni estese no eczema

* La definizione di “anziano”, in questo testo accettata come “persona ≥ 70 anni”, deve comunque essere valutata clinicamente in base alle condizioni generali del soggetto.

** In questi casi, il test può essere praticato a distanza di 30 giorni dalla cessazione dell’episodio morboso o del trattamento immunosoppressivo

Non costituiscono controindicazione al test tubercolinico:

- la gravidanza
- la precedente vaccinazione con BCG
- una storia non documentata di precedente positività al test tubercolinico

NI 5.4. Cutipositività e cuticonversione

Cutipositivo è un soggetto in cui l’infiltrato è \geq al cut off relativo alla categoria di rischio di appartenenza.

Si intende per **cuticonversione** lo sviluppo di una nuova o potenziata ipersensibilità ritardata dovuta ad infezione micobatterica recente. E’ caratterizzata da un aumento del diametro dell’infiltrato ≥ 10 mm rispetto ad un precedente test eseguito nei 2 anni precedenti. Se il risultato del test eseguito nei 2 anni precedenti era negativo, si considera conversione il passaggio ad una reazione “positiva”

NI 5.5. Il test in due fasi

Nel soggetto con una debole memoria immunitaria del pregresso contatto con il bacillo tubercolare, il test tubercolinico può risultare falsamente negativo.

In questa situazione, che è più frequente nei soggetti di età superiore ai 55 anni, nei vaccinati o nei soggetti esposti a micobatteri non TB, un primo test tubercolinico può servire a risvegliare la memoria immunologica del soggetto e la sua ripetizione può consentire di svelare la presenza di un’effettiva positività (fenomeno booster). *N.B. i test ripetuti non danno sensibilizzazione.*

Il test tubercolinico in due fasi è quindi indicato nel soggetto con test negativo, ma che si sospetti essere stato esposto al *M. tuberculosis*, ed è particolarmente raccomandato nelle persone non testate nei due anni precedenti che possano in futuro essere sottoposte a test tubercolinici ripetuti, al fine di avere il valore di reattività basale il più attendibile possibile (è il caso, per esempio, degli operatori sanitari).

Le persone che siano state sottoposte a test tubercolinico da meno di un anno, non dovrebbero essere sottoposte alla procedura in due fasi. Il secondo test non va somministrato nella medesima area cutanea del primo. Poiché il boosting è massimo se il secondo test viene effettuato tra 1 e 5 settimane dopo il primo, ma può essere osservato fino a 2 anni dopo, il secondo test andrebbe ripetuto da una a tre settimane dopo il primo. Sempre per sfruttare al massimo il fenomeno booster, la lettura della reazione andrebbe effettuata dopo **48 ore**.

Una positività tubercolinica dimostrata attraverso il test a due fasi non va considerata come espressione conversione tubercolinica, ma va interpretata in base alla dimensione del pomfo riscontrato.

NI 5.6. Negativizzazione della Mantoux

Il test può negativizzarsi in circa il 10% dei soggetti sani, più frequentemente se:

- soggetti anziani (≥ 70 anni) (8% per anno)
- quando il test iniziale è < 15 mm
- in soggetti con positività emersa al test “a due tempi”

NI 5.7. Cause di reazione falsamente positiva

- Infezione da micobatteri non tubercolari
- vaccinazione con BCG

La reattività nei vaccinati con BCG è variabile tra 0 e 15 mm (la reattività può scomparire nel tempo). Un infiltrato ≥ 15 mm non dovrebbe essere attribuito alla vaccinazione.

La vaccinazione con BCG non controindica l'esecuzione del TST, anche se può produrre una reazione falsamente positiva. L'interpretazione del test tubercolinico deve prescindere dalla storia di vaccinazione con BCG e i criteri di lettura rimangono quelli descritti nell'apposita tabella.

Non c'è relazione tra risultato del TST post BCG e livello di protezione verso la TB

NI 5.8. Cause di reazione falsamente negativa

A) legate a condizioni della persona testata:

- infezioni virali maggiori (morbillo, varicella, parotite, Herpes zoster) fino a 4 settimane dopo la comparsa dell'infezione
- HIV positività
- TB severa
- alcune infezioni batteriche (tifo, brucellosi, pertosse, lebbra)
- dismetabolismi (in particolare insufficienza renale e diabete)
- patologie sistema linfatico (linfomi, leucemie, sarcoidosi)
- terapie immunosoppressive
- età (neonati ed anziani)
- stress (interventi chirurgici, ustioni, malattie importanti)

B) legate al test:

- conservazione impropria (luce, calore, prodotto scaduto)
- diluizione errata
- denaturazione, contaminazione o adsorbimento alla parete della siringa

C) legate alla modalità di somministrazione:

- iniezione di scarso antigene
- fuoriuscita di antigene dal foro intradermico

D) legate alla lettura

- modalità di lettura non corretta
- variabilità di lettura, anche tra operatori formati

Lo screening dei soggetti a rischio, [Intradermoreazione alla Mantoux (TST)]R par. 10.1.A

NI 6. I test immunologici in vitro

Due nuovi test immunologici sono attualmente disponibili sul mercato europeo (dotati di marchio CE): il QuantiFERON-TB Gold (QFT-G, Cellestis Ltd, Carnegie, Victoria, Australia), approvato nel maggio del 2005 dalla Food and Drug Administration (FDA) a cui si aggiunge la successiva versione “In Tube”, ed il T-SPOT TB (Oxford Immunotec, Abingdon, Gran Bretagna). Questi due test si differenziano tra loro per alcuni aspetti metodologici, ma sono entrambi eseguibili su campioni di sangue venoso, e si basano sul principio che, nei soggetti infettati dal *Mycobacterium*

tuberculosis, i linfociti T effettori circolanti producono IF- γ specifico se stimolati “in vitro” da specifici antigeni micobatterici [ESAT-6 (early secretory antigen target-6) e CPP-10 (culture filtrate protein-10)]; la versione QFT-G “In Tube” contiene anche un peptide denominato TB7. 7]. I due test possono essere utilizzati come ausilio nella diagnosi di infezione da *M. tuberculosis*.

Le principali differenze tra i due test sono:

- l’iniziale preparazione del campione: a) QFT-G: test eseguito direttamente su sangue venoso intero; b) T-SPOT TB: test eseguito su linfociti purificati da sangue venoso periferico.
- la modalità di rivelazione della quantità di IF- γ prodotto: a) QFT-G: su plasma mediante metodica ELISA; b) T-SPOT TB: mediante tecnica ELISPOT (enzyme-linked immuno-SPOT) e lettura con apposito lettore o con microscopio.

I dati finora forniti dalla letteratura non evidenziano significative differenze in sensibilità e specificità tra i due IGRA attualmente commercializzati in Europa, che devono essere considerati equivalenti dal punto di vista delle performance, pur differenziandosi per alcuni aspetti di complessità metodologica che possono influenzare la scelta del tipo di test da adottare.

Un risultato positivo di un IGRA deve condurre alle stesse valutazioni cliniche e di sanità pubblica di un TST positivo. Non c’è alcun motivo per confermare un IGRA positivo con un TST.

Sebbene i test IGRA abbiano dimostrato una elevata sensibilità, un risultato negativo non esclude la possibilità che il soggetto in esame possa avere una LTBI, e non deve mai essere utilizzato da solo per escludere l’infezione tubercolare in persone con sintomi o segni compatibili con una TB attiva. Un risultato negativo dovrebbe essere interpretato considerando tutti i dati epidemiologici, anamnestici, clinici, fisici, diagnostici e quelli riguardanti i possibili contatti di caso.

Nei casi di recente contatto con soggetti affetti da TB attiva bacillifera, la negatività degli IGRA, come quella del TST, deve essere confermata con un ulteriore test ripetuto dopo 8-10 settimane dal termine dell’esposizione.

Un valore Indeterminato degli IGRA non significa che il test ha fallito, ma indica che il campione presenta una risposta non adeguata o non interpretabile. Il valore indeterminato si ha quando:

- a) il Controllo Positivo (Mitogeno) del test dà un risultato negativo. Il Controllo Positivo valuta la funzionalità linfocitaria e la sua negatività può essere dovuta a:
 - assente o ridottissima attività linfocitaria nel campione, dovuta a immunodepressione severa (maggior parte dei casi)
 - presenza di linfociti non più vitali per errori tecnici nella manipolazione o nella conservazione del campione (infrequente).
- b) Il Controllo Negativo (Nil) del test presenta elevati livelli di IF- γ , condizione che può verificarsi per:
 - errori tecnici nell’esecuzione del test
 - non corretta gestione del campione (raccolta e conservazione del campione, tempi e temperature di incubazione, reagenti non correttamente conservati o scaduti)

Gli errori tecnici nell’esecuzione del test e nella manipolazione dei campioni sono molto rari, per cui ogni IGRA indeterminato va subito ripetuto su un nuovo campione di sangue venoso. La ripetizione del test, minimizzando la probabilità dell’errore tecnico, dovrebbe condurre ad uno dei tre risultati utili all’indagine clinica e alla valutazione dell’indicazione al trattamento dell’ITBL:

- ⇒ **positivo**
- ⇒ **negativo**
- ⇒ **indeterminato per Mitogeno negativo**, indice di una grave deficienza immunitaria.

I laboratori devono riportare la ragione per la quale l’IGRA è risultato indeterminato (alti livelli di IF- γ nel controllo negativo [Nil] o inadeguata risposta al controllo positivo [Mitogeno]). I referti di laboratorio devono inoltre fornire l’interpretazione del test ed indicare le concentrazioni di IF- γ in ogni campione.

Se si utilizzano gli IGRA per il test di base per gli operatori sanitari nuovi assunti, o per quelli che operano in settori a basso rischio, un risultato negativo del test è sufficiente a dimostrare che quel lavoratore non è infetto da MTC, mentre un risultato di base positivo dovrebbe essere valutato per ITBL o, in alternativa, per malattia tubercolare attiva.

Terapia dell'ITBL par. 11.1.[0]R

Necessità di ulteriori studi sulle performance degli IGRA:

1. nei soggetti con severa immunodepressione iatrogena
2. nei soggetti in età pediatrica, specialmente in quelli di età inferiore ai 5 anni
3. nel monitoraggio del follow-up terapeutico (variazione del risultato del test da positivo a negativo) sia nei casi di ITBL che di malattia tubercolare
4. nelle re-infezioni dopo trattamento sia nei casi di ITBL che di malattia tubercolare
5. sul tempo medio necessario per ottenere una positività del test tra il momento dell'esposizione e l'infezione tubercolare
6. su una corretta valutazione del costo/beneficio sulla base dei diversi scenari epidemiologici e dei diversi gruppi di popolazioni interessate.
7. nella valutazione comparativa dei due diversi IGRA nei diversi gruppi di popolazioni (bambini, anziani, immunodepressi, ecc.) su numeri significativamente elevati di soggetti.

Modalità di richiesta: la richiesta degli IGRA deve essere limitata, in ambito clinico, ai medici che routinariamente hanno in carico pazienti con TBC, e, in ambito preventivo, ai medici di Sanità pubblica del Dispensario Funzionale e ai Medici Competenti.

Laboratori: È opportuno che l'esecuzione degli IGRA sia concentrata nel Centro di riferimento regionale e nei laboratori di terzo livello diagnostico. La concentrazione dei campioni consente l'esecuzione di un elevato numero di test in tempi brevissimi (giornaliera/settimanale) da parte di personale dedicato altamente qualificato nell'ottica di un giusto rapporto costo-beneficio. Questo consente inoltre di raccogliere facilmente dati epidemiologici completi (poche fonti affidabili da consultare) che rappresentano una base indispensabile per un ottimale controllo dell'infezione tubercolare.

[Test basati sulla risposta immunitaria]R par.7.2.1 Screening, [I test immunologici in vitro (IGRA)]R par.10.1.B

NI 7. I Farmaci antitubercolari

NI 7.1. Farmaci di prima linea

posologia negli Adulti (A) e nei Bambini <12 (B).

Farmaco	Dose giornaliera 1) 2)	Dose bi-settimanale 1) 2)	Dose tri-settimanale 1) 2)	Effetti collaterali
Isoniazide	A:5 mg/Kg (max:300 mg) B:5-15 mg/Kg (max:300 mg)	A:15 mg/Kg (max:900 mg) B:20-30 mg/Kg (max:900 mg)	A:15 mg/Kg (max:900 mg) B: Dati insufficienti	• Epatite (più frequente > 50 anni) • Neuropatia periferica ³⁾
Rifampicina	A:10 mg/Kg (max:600 mg) B:10-20 mg/Kg (max:600 mg)	A:10 mg/Kg (max:600 mg) B:10-20 mg/Kg (max:600 mg)	A:10 mg/Kg (max:600 mg) B: dati insufficienti	• Epatite (aumenta il rischio di epatite da isoniazide) • Piastrinopenia (rara) • Anemia emolitica (rara)
Pirazinamide ⁴⁾	A:20-35 mg/Kg (max:2 g) B:15-30 mg/Kg (max:2 mg)	A:50-70 mg/Kg (max:4 g) B:50-70 mg/Kg (max:4 mg)	A:50-70 mg/Kg (max:3 g) B: dati insufficienti	• Epatite • Iperuricemia • Artralgie

Farmaco	Dose giornaliera 1) 2)	Dose bi-settimanale 1) 2)	Dose tri-settimanale 1) 2)	Effetti collaterali
Etambutolo ⁵⁾	A:15-25 mg/Kg	A:50 mg/Kg	A:25-30 mg/Kg	• Neurite ottica (rara)
Streptomicina ⁶⁾	A:15 mg/Kg (max 1 g) B:20-40 mg/Kg (max 1 g)	A:25-30 mg/Kg (max 1,5 g) B:20-40 mg/Kg (max 1,5 g)	A:25-30 mg/Kg (max 1,5 g) B: dati insufficienti	• Sordità • Disturbi vestibolari • Insufficienza renale (più frequente nell'anziano)

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

2 Se il paziente è in emodialisi, I farmaci antitubercolari vanno somministrati dopo la seduta di emodialisi.

3 Manifestazioni dovute a carenza di Vitamina B₆. Nel paziente in trattamento con INH, aggiungere alla terapia Vitamina B₆.

4 La PZD va somministrata in gravidanza solo se non esistono alternative, come in caso di MDR (OMS);

5 L'EMB non è raccomandato nei bambini nei quali non è possibile monitorare l'acuità visiva. Può esserne considerato l'utilizzo nei ceppi resistenti ad altri antitubercolari.

6 La SM non va somministrata in gravidanza. Nell'insufficienza renale va usata solo se non si hanno alternative. [I farmaci antitubercolari]R par. 9.1.

NI 7.2. Farmaci di seconda linea

Farmaco	formulazione	dose A / B mg/kg/die	dose max	tossicità	monitoraggio
Amikacina	flac. 500 mg, 1 g	A/B 15-22,5 (i.m.)	1 g	renale uditiva vestibolare	funzionalità renale es. audiometrico funzione vestibolare
Kanamicina	flac. 500 mg, 1 g	A/B 15-30 (i.m.)	1 g	renale uditiva vestibolare	funzionalità renale es. audiometrico funzione vestibolare
Capreomicina	Fiale 1 g	A/B 15-30 (i.m.)	1 g	renale uditiva vestibolare	funzionalità renale es. audiometrico funzione vestibolare
Ofloxacina	cp. 200, 300 mg	A/B 15-20	900 mg	cartilagini di accrescimento	
Moxifloxacina	cp. 400 mg	A/B 7,5-10	400 mg	cartilagini di accrescimento	
Levofloxacina	cp. 250, 500 mg Fiale 500 mg	A/B 7,5-10	500mg /1g	cartilagini di accrescimento	
Etionamide	cp. 250 mg	A/B 15-20	1 g	gastrointestinale epatica ipersensibilità	enzimi epatici
Protionamide	cp. 250 mg	A/B 15-20	1 g	gastrointestinale epatica ipersensibilità	enzimi epatici
Rifabutina	cp. 150 mg	A/B 10 mg	450 mg	epatica	enzimi epatici
Cicloserina	cp. 250 mg	A 15-20 B 10-20	1 g	sindromi psicotiche convulsioni rash	monitoraggio clinico
Ac. <i>p</i> -amino- salicilico	cp. 500 mg, polvere 1 g	A/B 150	12 g	gastrointestinale epatica ipersensibilità Ipersodiemia	enzimi epatici elettroliti

[I farmaci antitubercolari]R par. 9.1.

NI 7.3. Farmaci antitubercolari e loro efficacia relativa

Gruppo	Farmaci
Gruppo 1 ^(a) – orali di 1a linea	Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide, Etambutolo
Gruppo 2 ^(b) – Iniettivi	Streptomicina, Kanamicina, Amicacina, Capreomicina, Viomicina
Gruppo 3 ^(c) – Fluoroquinoloni	Ciprofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina
Gruppo 4 ^(d) – orali batteriostatici di 2a linea	Etionamide, Protionamide, Cicloserina, Terizidone, PAS, Thioacetazone
Gruppo 5 ^(e)	Amoxiclavulanato, Claritromicina, Clofazimina, Linezolid

(a) Battericidi. l'EMB è batteriostatico a basse dosi, ma battericida alle dosi consigliate (25 mg/Kg). La **Rifabutina** può essere usata in alternativa alla **Rifampicina**, con cui presenta di solito resistenza crociata, in caso di interazioni farmacologiche.

(b) Battericidi. Non usati come prima scelta per tossicità e scarsa praticità

(c) Battericidi.

(d) Batteriostatici.

(e) Dati non univoci sull'efficacia.

[I farmaci antitubercolari]R par 9.1.

NI 7.4. Criteri di selezione dei farmaci

Gruppo 1 – Farmaci orali battericidi di prima linea

(Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide, Etambutolo).

Sono i farmaci antitubercolari più potenti e meglio tollerati. Sono i costituenti di prima scelta dello schema di trattamento delle forme non resistenti. I ceppi resistenti a basse dosi di Isoniazide possono trarre beneficio da un trattamento con alte dosi, ma il WHO consiglia di sostituirlo o affiancarlo con un farmaco sicuramente efficace. Nelle forme da ceppi MDR, la Pirazinamide andrebbe usata, se efficace, per tutta la durata del trattamento (nelle forme MDR si ha spesso infiammazione cronica dei tessuti che crea l'ambiente acido in cui è attivo il farmaco).

Gruppo 2 – Farmaci antitubercolari iniettivi

(Streptomycin, Kanamicina, Amicacina, Capreomicina, Viomicina).

I Farmaci di questo gruppo dovrebbero essere somministrati solo in base ad una documentata sensibilità, secondo una scala di priorità basati 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. La Viomicina ha efficacia simile al precedente e i due agenti hanno un alto tasso di resistenza crociata.

Gruppo 3 – Fluorochinoloni

(Ciprofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina)

I fluorochinoloni andrebbero usati quando esiste evidenza della sensibilità del ceppo. In base alle conoscenze attuali di attività in vitro e negli animali, la scala in ordine discendente di efficacia è la seguente:

Moxifloxacina = Gatifloxacina > Levofloxacina > Ofloxacina = Ciprofloxacina.

La sicurezza a lungo termine delle nuove generazioni di fluorochinoloni non è ancora del tutto nota.

Gruppo 4 – Farmaci orali batteriostatici di seconda linea

(Etionamide, Protionamide, Cicloserina, Terizidone, PAS, Thioacetazone)

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 quando uno solo di questi farmaci è necessario. La somministrazione di Etionamide e Protionamide dovrebbe cominciare con dosi giornaliere non superiori ai 250 mg e poi essere aumentata gradualmente ogni 3-5 giorni fino a raggiungere la dose piena. (15-20 mg/kg – max. 1g).

Il PAS, nella sua formulazione gastroprotetta, abbastanza ben tollerata, dovrebbe avere la precedenza se il costo non rappresenta un ostacolo.

La Cicloserina viene comunemente aggiunta ad uno dei precedenti se necessitano due farmaci di questo gruppo, mentre la combinazione Etionamide/Protionamide e PAS, per l'alta incidenza di effetti avversi gastrointestinali, va considerata solo quando è necessario l'uso contemporaneo di tre farmaci del gruppo.

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

Il Thioacetazone, la cui efficacia è considerata relativamente bassa, è limitato dal rischio di scatenare la mortale sindrome di Steven – Johnson, particolarmente nei soggetti HIV positivi.

Gruppo 5 – Altri farmaci

(Amoxiclavulanato, Claritromicina, Clofazimina, Linezolid).

I farmaci di questo gruppo non sono raccomandati dal WHO nella routine del trattamento dei casi MDR, a causa della loro dubbia efficacia. Tuttavia possono essere presi in considerazione quando non è possibile disporre un regime terapeutico adeguato coi farmaci del Gruppo 4.

[Monoresistenze]R par.9.2.3.A [Poliresistenze diverse dalla MDR]R par. 9.2.3.B [Multifarmacoresistenza]R par. 9.2.3.C

NI 8. La terapia della TB in particolari situazioni

NI 8.1. Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica

Nei soggetti con valori di TRANSAMINASI superiori a 3 volte i valori normali va utilizzato uno o al massimo contemporaneamente due farmaci antitubercolari potenzialmente epatotossici. La Pzd in questi casi si utilizza solo se indispensabile (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.

Può essere utilizzato uno dei seguenti schemi terapeutici:

Attacco	Continuazione
2 RHES	6 RH
2 HSE	10 HE (7 RH)
2 REMfx (o altro chinolone)	10 RE
6 RZE	

NI 8.2. Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta

Sm + Emb + fluorochinolone fino a risoluzione dell'epatite (massimo 3 mesi), poi Inh + Rfm per 6 mesi.

NI 8.3. Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare

L'aumento asintomatico delle transaminasi 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, sospendere i farmaci.

Nei pazienti con epatopatia sintomatica, reintrodurre i farmaci dopo la normalizzazione delle transaminasi. Negli altri soggetti reintrodurre i farmaci dopo il ritorno delle transaminasi al di sotto di due volte i valori normali. Se l'epatite è stata grave (transaminasi superiori a 10-20 volte i valori normali) non reintrodurre Pzd ed eventualmente anche Rfm (in questo caso, valutare l'opportunità di prolungare la durata della terapia; esempio: Inh + Emb + Sm + fluorochinolone per 2mesi, poi Inh + Emb per 10 mesi).

Se la malattia tubercolare è grave, durante l'epatite mantenere Emb + Sm + fluorochinolone.

A seconda che il danno sia prevalentemente epatocellulare o colestatico, reintrodurre i farmaci uno alla volta ogni 5-7 giorni, se non aumentano le transaminasi e la bilirubina, secondo il seguente ordine:

- Danno epatocellulare: Emb → Pzd → Rfm → Inh
- Danno colestatico: Emb → Pzd → Inh → Rfm

[La terapia in particolari situazioni]R par. 9.3.

NI 8.4. Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale

Un possibile schema terapeutico nei pazienti con insufficienza renale cronica è: Inh + Rfm + Pzd + Vitamina

B6 per 2 mesi, poi Inh + Rfm per 6 mesi.

Per evitare di avere concentrazioni di picco troppo basse, nei pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento antitubercolare in generale è raccomandato l'aumento dell'intervallo tra le somministrazioni dei farmaci, piuttosto che la riduzione delle dosi. Eventualmente, considerare la misurazione dei livelli ematici dei farmaci (raccomandata nei pazienti in dialisi peritoneale).

Nei pazienti in emodialisi, i farmaci antitubercolari vanno somministrati dopo la seduta emodialitica.

Alcuni esperti consigliano di dimezzare le dosi in caso di clearance della creatinina <10 ml/min.

Nei pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min o in emodialisi si consigliano le seguenti modifiche nella frequenza della somministrazione e/o del dosaggio:

Farmaco	Frequenza e dosaggio
Isoniazide	Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato
Rifampicina	Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato
RIfabutina	Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato
Pirazinamide	Dosaggio standard tre volte alla settimana
Etambutolo	Dosaggio standard tre volte alla settimana
Streptomina	Dosaggio standard due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Amikacina	Dosaggio standard due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Kanamicina	Dosaggio standard due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Capreomicina	Dosaggio standard due-tre volte alla settimana (usare se non alternative)
Ofloxacina	Dosaggio standard due-tre volte alla settimana
Levofloxacina	Dosaggio standard tre volte alla settimana
Moxifloxacina	400 mg al giorno
Cicloserina	500 mg tre volte alla settimana
Etionamide	250-500 mg al giorno
Protionamide	250-500 mg al giorno
PAS	4 gr due volte al giorno

Nei pazienti con clearance della creatinina >30 ml/min non vi sono dati sufficienti per raccomandare variazioni del dosaggio dei farmaci antitubercolari con eliminazione renale.

[La terapia in particolari situazioni]R par 9.3.

NI 8.5. Trattamento della TB in gravidanza e nel puerperio

Somministrare PZD in gravidanza solo se non ci sono alternative (MDR).

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. I fluorochinoloni non devono essere utilizzati durante l'allattamento.

Un possibile schema terapeutico è il seguente: Inh + Rfm + Emb per 2 mesi, poi Inh + Rfm per 7 mesi.

Lo schema terapeutico sopra riportato può essere somministrato durante l'allattamento.

Aggiungere vitamina B6 (Benadon 1 cp da 300 mg tre volte la settimana), da somministrare al neonato anche se non in trattamento con INH.

NI 8.6. Trattamento della TB nei bambini.

Nei bambini nei quali non si possa monitorare l'acuità visiva (< 5 anni), non è raccomandato l'impiego dell'Etambutolo, al posto del quale si può usare la Streptomina. 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.

Si raccomanda la metodica DOT.

Nei soggetti HIV-positivi con TB polmonare, la durata minima raccomandata di trattamento è 9 mesi; per i bambini con forme extrapulmonari che coinvolgono ossa, articolazioni, SNC, o con malattia miliare, la durata minima raccomandata di trattamento è 12 mesi.

NI 8.7. Il trattamento della TB nel paziente HIV positivo

La TB è la principale causa di morte fra le persone affette da HIV, essendo responsabile, a seconda delle fonti, dall'11 al 33% dei decessi AIDS correlati nel mondo.

L'HAART, ricostituendo l'immunità dei pazienti HIV, ha ridotto la mortalità dei coinfeziti, anche se, in misura inferiore, ha posto il problema della riattivazione della TB durante la restaurazione immunitaria (IRIS).

Principi generali

- La terapia antitubercolare nei pazienti HIV si basa su **una fase d'attacco iniziale** (di due mesi) e una **fase di continuazione** di durata variabile, secondo lo stesso principio che guida il trattamento della TB nei pazienti HIV negativi; le differenze stanno negli accorgimenti che devono essere messi in atto per evitare o limitare le interazioni farmacologiche.
- Nei pazienti HIV positivi, infatti, sono quasi inevitabili le interazioni tra gli antitubercolari, in particolare le rifamicine, gli antiretrovirali (ARV) e gli altri antinfettivi assunti dal paziente. Farmacodinamica e farmacocinetica di questi farmaci sono inoltre influenzati dallo stadio dell'infezione. Il problema della interazione farmacologica, assieme a quello degli effetti tossici cumulativi dei farmaci antitubercolari e ARV, alla maggior frequenza di effetti collaterali da farmaci antitubercolari (20-40%) e all'IRIS, rendono il trattamento dei pazienti coinfeziti più complicato rispetto a quello dei pazienti HIV negativi.
- Nei pazienti coinfeziti in cui per problemi d'interazioni o d'intolleranza farmacologica la terapia ARV non si possa somministrare contemporaneamente alla terapia anti-TB, si deve dare la precedenza la terapia antitubercolare. Nei pazienti già in terapia antitubercolare e che devono iniziare una terapia ARV, la scelta della terapia ARV deve essere fatta in modo che non si debba modificare la terapia antitubercolare in atto. La terapia antitubercolare andrebbe modificata solo nei casi d'intolleranza o di resistenze riconosciute sia ai farmaci antitubercolari sia agli ARV che limitino l'impostazione d'una efficace HAART.
- Prima d'iniziare la terapia ARV in un paziente con coinfezione TB-HIV, bisogna valutare i rapporti tra rischio di progressione dell'infezione da HIV, di interazioni farmacologiche, di reazioni avverse dovute all'immunoricostituzione ed eventuali effetti tossici che possono insorgere e portare alla sospensione della terapia.
- Nei pazienti HIV positivi, il rischio di resistenza acquisita ai farmaci antitubercolari è alto per vari motivi, uno dei quali è l'assorbimento non ottimale dei farmaci. Questo fattore è più rilevante nella fase avanzata dell'infezione, anche per l'interazione con i farmaci ARV se è in corso anche l'HAART. I pazienti HIV positivi hanno anche un maggior rischio di resistenza primaria per i loro più frequenti contatti con altre persone dello stesso gruppo di rischio, le quali per vari motivi (scarsa aderenza, ricadute, trattamenti ripetuti) possono sviluppare ceppi di bacilli resistenti. Visto quindi l'elevato rischio di MDR nei pazienti HIV positivi, in attesa di conoscere i test di sensibilità, il trattamento nella fase iniziale dovrebbe sempre comprendere quattro farmaci (Isoniazide, Rifampicina, Pirazinamide e Etambutolo) anche quando la prevalenza della resistenza all' Isoniazide nella popolazione generale è sotto il 4%.
- Eccezione a quanto sopra, è la situazione in cui il test di sensibilità ai farmaci antitubercolari è disponibile prima dell'inizio della terapia e c'è una documentata sensibilità a tutti i farmaci antitubercolari. Con queste premesse si può iniziare con 3 antitubercolari e tralasciare l'EMB, come per i pazienti HIV negativi.
- La durata della terapia antitubercolare nei pazienti coinfeziti senza escavazioni e con coltura dell'escreato negativa, dovrebbe consistere in una fase iniziale di due mesi ed una di continuazione di quattro mesi; la terapia dovrebbe quindi durare complessivamente 6 mesi, come nei pazienti HIV negativi. Nei casi in cui non sia stato possibile includere la PZD nella fase iniziale della terapia (per motivi di epatotossicità o di resistenza), nei casi di TB polmonare con escavazione e coltura dell'escreato positivo dopo 2 mesi di terapia e nei casi di TB

extrapolmonare, la fase di continuazione dovrebbe durare 7 mesi (totale cura 9 mesi), e 10 mesi (totale 12 mesi) se c'è interessamento del SNC.

- La cadenza di somministrazione preferita è quella giornaliera. Gli schemi terapeutici che prevedono la somministrazione 5 o 3 giorni a settimana dovrebbero essere riservati a poche situazioni (tossicodipendenti, disoccupati, senza fissa dimora, etilisti, ecc) con lo scopo di aumentare la compliance. Questi schemi alternativi richiedono tassativamente la DOT. La somministrazione bi-settimanale della terapia antitubercolare è fortemente sconsigliata per l'alta frequenza di resistenze (soprattutto alle rifamicine) e di recidive, soprattutto nei pazienti con CD4 <100/uL.
- La DOT va perseguita in tutti i pazienti con TB HIV-correlata.

Compiti del Dispensario Funzionale

Per le criticità sopra riportate, il trattamento antitubercolare dei pazienti HIV positivi richiede un approccio multidisciplinare da parte di specialisti che si occupano di queste problematiche e si rifà a linee guida sistematicamente e frequentemente aggiornate.

Per le molteplici necessità terapeutiche che coinvolgono questo tipo di pazienti, che esulano dai compiti del Dispensario Funzionale, la cura antitubercolare di un soggetto HIV positivo sarà condotta dal Reparto di Malattie Infettive di riferimento.

I compiti del Dispensario Funzionale nel caso dei pazienti HIV positivi sono invece eminentemente pratici, in particolare:

- assicurarsi che i farmaci vengano effettivamente assunti, attivando, dove necessaria, la DOT;
- controllare i contatti
- tenere le statistiche.

Non si ritiene quindi opportuno riportare in questo documento schemi di terapia che rischiano di essere obsoleti e fuorvianti in breve tempo. Chi fosse interessato a conoscere più approfonditamente gli schemi terapeutici suggeriti per la cura della TB nei soggetti HIV positivi, può trovare le informazioni più aggiornate in numerosi siti, tra i quali si suggerisce di consultare:

www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/toc.html www.who.int/tb/hiv/links/en/index.html
www.bhiva.org www.aidsinfo.nih.gov www.cdc.gov www.idsociety.org www.dhhs.org

[La terapia in particolari situazioni]R LGTB par 9.3.

NI 8.8. Reazione allergica grave in corso di terapia antitubercolare

Sospendere tutti i farmaci, poi reintrodurli secondo questa sequenza: iniziare con Isoniazide; se non si verificano reazioni, dopo 2-3 giorni di dosaggio pieno aggiungere Rifampicina; poi, in assenza di reazioni, aggiungere Pirazinamide; se la reazione non si ripresenta, presumere l'EMB, se precedentemente somministrato, responsabile della reazione e continuare il trattamento senza EMB, sostituendolo.

NI 8.9. Terapia corticosteroidica nella TB

I corticosteroidi in associazione ai farmaci antitubercolari si utilizzano nella meningite tubercolare, nelle localizzazioni sierose (pericardite, peritonite e versamento pleurico), nella TB genito-urinaria, nelle adenopatie ilo-mediastiniche con ostruzione bronchiale e nella IRIS (sindrome infiammatoria da immunoricostituzione).

Metanalisi di studi clinici controllati randomizzati sull'uso dei corticosteroidi su soggetti HIV-hanno evidenziato:

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

- Nella meningite tubercolare l'uso dei corticosteroidi in aggiunta alla terapia specifica è associato ad una riduzione significativa della mortalità (soprattutto nei bambini) e delle sequele neurologiche rispetto alla sola terapia antitubercolare.
- Nella pericardite tubercolare l'uso dei corticosteroidi è associato alla riduzione significativa della mortalità e ad una minore tendenza alla cronicizzazione della pericardite a 24 mesi di follow-up (oltre che riduzione, non significativa, del ricorso a ripetute pericardiocentesi) nei confronti della sola terapia antitubercolare.

[La terapia in particolari situazioni]R par 9.3.

NI 9. Interazioni farmacologiche

La Rifampicina attraverso l'induzione enzimatica epatica riduce la concentrazione plasmatica dei corticosteroidi perché ne determina un aumentato metabolismo, a cui consegue riduzione dell'emivita plasmatica del cortisolo ed aumento dell'escrezione urinaria dei metaboliti del cortisolo stesso. L'interazione della Rifampicina sul metabolismo degli steroidi è tale per cui potrebbe essere necessario triplicare il dosaggio degli steroidi per mantenerne l'efficacia terapeutica.

Con lo stesso meccanismo e per le stesse ragioni, la Rifampicina riduce l'effetto di Ciclosporina e Tacrolimus e determina la necessità di aumentare i dosaggi di questi farmaci quando vengono somministrati assieme agli steroidi. Se si deve somministrare Ciclosporina o Tacrolimus, la Rifampicina dovrebbe venire sostituita dalla Rifabutina.

Per le interazioni tra i farmaci antitubercolari e gli antiretrovirali, si rimanda alle LG internazionali.

[La mancata risposta al trattamento]R par. 9.4.

NI 10. Infezioni da Micobatteri non tubercolari

Approssimativamente 50 differenti specie di NTM sono ritenute patogene per l'uomo. Le affezioni da NTM sono divisibili in sei gruppi differenti:

Malattie del polmone

I sintomi basali di un'infezione polmonare da NTM sono tosse, febbre, brividi, sudorazione notturna, dispnea da sforzo, emottisi, e perdita di peso e tendono a confondersi con quelli della TB, come anche il quadro radiologico. Il decorso è tipicamente cronico e tende a colpire soggetti con sottostanti quadri patologici come, broncopneumopatia cronica ostruttiva, esiti di TB e fibrosi cistica.

Alla radiografia del torace, si rilevano infiltrati, cavitazioni o noduli singoli, mentre la TAC evidenzia bronchiectasie multifocali in presenza o meno di piccoli noduli multipli.

Criteri diagnostici per determinare il significato clinico di un NTM isolato da campioni polmonari, sono stati descritti dall'American Thoracic Society. [\[A15\]](#)

Linfadeniti

Si manifestano con assoluta prevalenza nei bambini da 1 a 5 anni. Inizia con tumefazione di uno o più linfonodi sottomandibolari, cervicali o preauricolari. I linfonodi interessati crescono di volume senza produrre rilevanti sintomi locali, colliquano, fistolizzano e alla fine calcificano. Usualmente mancano sintomi sistemici. La distinzione da una linfadenopatia tubercolare si giova della coltura dell'agoaspirato o di un linfonodo asportato chirurgicamente.

Malattie della pelle e dei tessuti molli

Le infezioni da NTM dei tegumenti si presentano con quadri clinici polimorfi. Usualmente la lesione consiste in una papula, un nodulo o una placca localizzata preferibilmente agli arti, che progredisce lentamente verso l'ulcerazione. Le manifestazioni più comuni sono:

- Granuloma da piscina**, dovuto al *M. marinum*, colpisce prevalentemente gomiti, ginocchia, dorso di mani e piedi. Compare come una papula violacea solitaria, evolve in ulcerazione poco profonda ed esita in cicatrice.

B) Ulcera di Buruli (Africa) o **Ulcera di Bairnsdale** (Australia), causata dal *M. ulcerans*, endemica in molti paesi dell’Africa, dell’Asia, del Sud America e del Pacifico, è, dopo la TB e la Lebbra, la terza più comune malattia da micobatterio nel mondo. È in genere preceduta da un piccolo trauma che inocula il micobatterio sotto la pelle. Si manifesta come un’ulcera della pelle cronica, necrotizzante e progressiva. La malattia esita in cicatrici deformanti, ma anche in amputazione di arti o perdita di organi, quali occhio, mammella, genitali. Vi sono crescenti segnalazioni di forme ossee e disseminate, dovute alla capacità del micobatterio di produrre una tossina in grado di antagonizzare l’immunità dell’ospite.

Malattie dello scheletro

I numerosi NTM coinvolti in queste forme sono spesso veicolati in profondità da traumi, ferite, interventi chirurgici, ma possono giungere allo scheletro per propagazione da processi suppurativi o ulcerativi di tessuti molli, oppure nel corso di una micobatteriosi disseminata.

L’infezione dà luogo ad osteomieliti, artriti suppurative e tenosinoviti indistinguibili da quelle tubercolari, sotto l’aspetto clinico e radiologico.

Infezioni da corpo estraneo

Infezioni da NTM possono essere causate da corpi estranei, quali cateteri venosi, pace-maker, ecc. La rimozione del corpo estraneo porta solitamente a risoluzione la forma, che tuttavia tende a recidivare se si procede ad un successivo reimpianto del dispositivo nella stessa area.

Forme disseminate

Un tempo molto rare, oggi rappresentano un riscontro più comune per il diffondersi dell’AIDS. Ancora una volta, la sintomatologia è aspecifica: Febbre elevata, sudorazioni notturne, astenia, dolori addominali, progressivo e rapido deterioramento clinico.

[Le infezioni da Micobatteri non tubercolari]R par. 6

NI 11. Isolamento Domiciliare

Pratiche di isolamento da seguire

- il paziente posto in isolamento dovrebbe rimanere nella sua stanza con la porta chiusa
- il numero di persone che entrano nella stanza di isolamento deve essere limitato al minimo indispensabile
- tutti coloro che entrano nella stanza di isolamento devono adottare precauzioni adeguate per impedire la trasmissione della malattia, incluso l’uso di Dispositivi di Protezione individuale

Il paziente deve essere trasportato fuori dalla stanza di isolamento per procedure diagnostiche e o terapeutiche solo quando non è possibile fare altrimenti, il tempo di soggiorno fuori dalla stanza deve essere ridotto al minimo e il paziente deve indossare una maschera chirurgica che copra la bocca e il naso.

Monitoraggio e gestione dell’isolamento

Il monitoraggio dell’isolamento è responsabilità del polo epidemiologico del DF e in generale del SISP, che lo può esercitare anche attivando figure di fiducia e debitamente formate, esterne al Servizio.

L’aderenza alle misure di isolamento deve essere monitorata controllando il rispetto delle precauzioni sia da parte del paziente che degli operatori sanitari, compreso il personale addetto alle pulizie ambientali

La gestione del paziente che non aderisce alle pratiche di isolamento:

Se il rinforzo educativo e l’intensificazione dei controlli di osservazione delle pratiche stesse non sortisce il risultato, si passa all’isolamento ospedaliero con DOT.

Informazioni per la persona che assicura assistenza a domicilio

La/le persone che assicurano l’assistenza a domicilio devono essere istruite su:

- modalità di gestione dell'isolamento
- uso di presidi di protezione individuale
- modalità di decontaminazione degli effetti lettereschi, dei vestiti, delle stoviglie e di altri articoli utilizzati dal paziente

Raccomandazioni per il malato

- deve restare nella stanza, utilizzando un bagno e salviette/asciugamani diversi dal resto della famiglia; la porta della stanza deve restare chiusa che il paziente vi sia presente o meno; la stanza deve essere aerata frequentemente, possibilmente più volte al giorno;
- deve portare sempre una maschera chirurgica se esce dalla camera o se un'altra persona è nella camera, anche se questa ha a sua volta indossato una maschera prima di entrare

Raccomandazioni per gli altri componenti della famiglia

- non devono manipolare o condividere oggetti che la persona malata abbia utilizzato, a meno che l'oggetto non sia stato lavato accuratamente con acqua e sapone o un prodotto per la pulizia da parte della persona che assicura le cure
- deve essere limitata la visita di estranei

Il trattamento dei materiali

- lenzuola, asciugamani e vestiti del malato: possono essere lavati con gli abiti degli altri componenti della famiglia, anche in lavatrice. Non devono essere lasciati in attesa all'esterno della camera, dove gli altri componenti della famiglia potrebbero venirci in contatto
- fazzoletti di carta, maschere e altri materiali fortemente contaminati: gettati, possibilmente dallo stesso paziente, in un sacco di plastica che sarà ben chiuso e eliminato con le altre immondizie domestiche
- altri oggetti manipolati dalla persona malata (posate, stoviglie): pulite dalla persona che fornisce assistenza (o poste nella lavastoviglie) immediatamente dopo che sono uscite dalla camera del malato
- Superfici o oggetti contaminati direttamente da goccioline di saliva, da sangue e liquidi corporei: puliti e disinfettati con un valido principio attivo, indossando guanti, con candeggina domestica diluita 1:50, sodio ipoclorito 1.000 ppm,

Non è opportuna e quindi raccomandata alcuna misura di disinfezione particolare delle stanze dove ha soggiornato un caso di tubercolosi.

Isolamento domiciliare LGTB par. 8.1.4.A[0]R [Il malato cronico]R par. 9.5..

NI 12. Il Trattamento Sanitario Obbligatorio

Il Trattamento Sanitario Obbligatorio è un procedimento amministrativo legittimato dall'art. 32 della Costituzione, disciplinato dalle Leggi 180/78 e 833/78, che permette di operare un ricovero per l'effettuazione di terapie di medicina generale o psichiatrica, contro la volontà del paziente, ma nel suo interesse.

Articolo 32 della Costituzione Italiana

"La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana."

Legge 833/78

33. (Norme per gli accertamenti ed i trattamenti sanitari volontari e obbligatori).

"Gli accertamenti ed i trattamenti sanitari sono di norma volontari.

Nei casi di cui alla presente legge e in quelli espressamente previsti da leggi dello Stato possono essere disposti dall'autorità sanitaria accertamenti e trattamenti sanitari obbligatori, secondo l'articolo 32 della

Costituzione, nel rispetto della dignità della persona e dei diritti civili e politici, compreso per quanto possibile il diritto alla libera scelta del medico e del luogo di cura.

Gli accertamenti ed i trattamenti sanitari obbligatori sono disposti con provvedimento del sindaco nella sua qualità di autorità sanitaria, su proposta motivata di un medico.

Gli accertamenti e i trattamenti sanitari obbligatori sono attuati dai presidi e servizi sanitari pubblici territoriali e, ove, necessari la degenza, nelle strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.

Gli accertamenti e i trattamenti sanitari obbligatori di cui ai precedenti commi devono essere accompagnati da iniziative rivolte ad assicurare il consenso e la partecipazione da parte di chi vi è obbligato. L'unità sanitaria locale opera per ridurre il ricorso ai suddetti trattamenti sanitari obbligatori, sviluppando le iniziative di prevenzione e di educazione sanitaria ed i rapporti organici tra servizi e comunità.

Nel corso del trattamento sanitario obbligatorio, l'infermo ha diritto di comunicare con chi ritenga opportuno.

Chiunque può rivolgere al sindaco richiesta di revoca o di modifica del provvedimento con il quale è stato disposto o prolungato il trattamento sanitario obbligatorio.

Sulle richieste di revoca o di modifica il sindaco decide entro dieci giorni. I provvedimenti di revoca o di modifica sono adottati con lo stesso procedimento del provvedimento revocato o modificato.”

I presupposti che giustificano l'adozione del provvedimento sono:

- l'incapacità del paziente di avere coscienza del proprio stato di malattia;
- l'opposizione del paziente alle necessarie cure;

la necessità di un intervento terapeutico urgente, nonché la mancanza delle condizioni e delle circostanze atte a consentire di adottare tempestive ed idonee misure sanitarie di tipo extraospedaliero.

[Il trattamento sanitario obbligatorio]R par. 8.1.4.E

NI 13. Controindicazioni e reazioni avverse alla vaccinazione

NI13.1. Controindicazioni

La vaccinazione è controindicata in caso di:

- patologie o terapie che causano deficienza immunitaria
- affezioni cutanee attive estese incluse le ustioni estese
- test tubercolinico positivo ≥ 5 mm
- storia di pregressa TB
- terapia con farmaci antitubercolari in atto
- alto rischio di infezione da HIV (es. neonato da madre HIV positiva)
- neonati conviventi con soggetti affetti da TB attiva
- reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino

La vaccinazione va differita in caso di:

- malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre
- gravidanza.

NI13.2. Reazioni avverse

Le reazioni avverse più frequenti sono: ascesso localizzato in sede di iniezione, ulcerazione locale, linfadenopatia ascellare, cicatrice cheloide. Molto raramente sono stati riportati osteite e osteomielite, reazione lupoide e disturbi neurologici.

La complicanza più grave è rappresentata dall'infezione da BCG disseminata.

Prima della somministrazione del vaccino i genitori/tutori e i soggetti candidati devono essere adeguatamente informati circa i benefici e i rischi della vaccinazione al fine di ottenere una adesione consapevole.

[La vaccinazione]R par. 10.5.

NI 14. Dispositivi di protezione individuale

Decreto legislativo del 19 settembre 1994 N. 626, con modifiche ed integrazioni del Decreto Legislativo 19 marzo 1996 n. 242

TITOLO IV USO DEI DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE

Art. 40 Definizioni

1. Si intende per dispositivo di protezione individuale (Dpi) qualsiasi attrezzatura destinata ad essere indossata e tenuta dal lavoratore allo scopo di proteggerlo contro uno o più rischi suscettibili di minacciarne la sicurezza o la salute durante il lavoro, nonché ogni complemento o accessorio destinato a tale scopo.

2. Non sono dispositivi di protezione individuale:

- a) gli indumenti di lavoro ordinari e le uniformi non specificamente destinati a proteggere la sicurezza e la salute del lavoratore;
- b) le attrezzature dei servizi di soccorso e di salvataggio;
- c) le attrezzature di protezione individuale delle forze armate, delle forze di polizia e del personale del servizio per il mantenimento dell'ordine pubblico;
- d) le attrezzature di protezione individuale proprie dei mezzi di trasporto stradali;
- e) i materiali sportivi;
- f) i materiali per l'autodifesa o per la dissuasione;
- g) gli apparecchi portatili per individuare e segnalare rischi e fattori nocivi.

Art. 41 Obbligo di uso

1. I Dpi devono essere impiegati quando i rischi non possono essere evitati o sufficientemente ridotti da misure tecniche di prevenzione, da mezzi di protezione collettiva, da misure, metodi o procedimenti di riorganizzazione del lavoro.

Art. 42 Requisiti dei Dpi

1. I Dpi devono essere conformi alle norme di cui al decreto legislativo 4 dicembre 1992 n. 475.

2. I Dpi di cui al comma 1 devono inoltre:

- a) essere adeguati ai rischi da prevenire, senza comportare di per sé un rischio maggiore;
- b) essere adeguati alle condizioni esistenti sul luogo di lavoro;
- c) tenere conto delle esigenze ergonomiche o di salute del lavoratore;
- d) poter essere adattati all'utilizzatore secondo le sue necessità.

3. In caso di rischi multipli che richiedono l'uso simultaneo di più Dpi, questi devono essere tra loro compatibili e tali da mantenere, anche nell'uso simultaneo, la propria efficacia nei confronti del rischio e dei rischi corrispondenti.

Isolamento respiratorio ospedaliero par. 8.1.4.A [0]R [Le procedure assistenziali di sicurezza]R par. 8.1.4.B

Art. 43 Obblighi del datore di lavoro

1. Il datore di lavoro ai fini della scelta dei Dpi:

- a) effettua l'analisi e la valutazione dei rischi che non possono essere evitati con altri mezzi;
- b) individua le caratteristiche dei Dpi necessarie affinché questi siano adeguati ai rischi di cui alla lettera a), tenendo conto delle eventuali ulteriori fonti di rischio rappresentate dagli stessi Dpi;
- c) valuta, sulla base delle informazioni a corredo dei Dpi fornite dal fabbricante e delle norme d'uso di cui all'art. 45 le caratteristiche dei Dpi disponibili sul mercato e le raffronta con quelle individuate alla lettera b);
- d) aggiorna la scelta ogni qualvolta intervenga una variazione significativa negli elementi di valutazione.

2. Il datore di lavoro, anche sulla base delle norme d'uso di cui all'art. 45, individua le condizioni in cui un Dpi deve essere usato, specie per quanto riguarda la durata dell'uso, in funzione di:

- a) entità del rischio;
- b) frequenza dell'esposizione al rischio;
- c) caratteristiche del posto di lavoro di ciascun lavoratore;
- d) prestazioni del Dpi.

3. Il datore di lavoro fornisce ai lavoratori i Dpi conformi ai requisiti previsti dall'art. 42 e dal decreto di cui all'art. 45 comma 2.

4. Il datore di lavoro:

- a) mantiene in efficienza i Dpi e ne assicura le condizioni d'igiene, mediante la manutenzione, le riparazioni e le sostituzioni necessarie;
- b) provvede a che i Dpi siano utilizzati soltanto per gli usi previsti, salvo casi specifici ed eccezionali,

- conformemente alle informazioni del fabbricante;
- c) fornisce istruzioni comprensibili per i lavoratori;
 - d) destina ogni Dpi ad un uso personale e, qualora le circostanze richiedano l'uso di uno stesso Dpi da parte di più persone, prende misure adeguate affinché tale uso non ponga alcun problema sanitario e igienico ai vari utilizzatori;
 - e) informa preliminarmente il lavoratore dei rischi dai quali il Dpi lo protegge;
 - f) rende disponibile nell'azienda ovvero unità produttiva informazioni adeguate su ogni Dpi;
 - g) assicura una formazione adeguata e organizza, se necessario, uno specifico addestramento circa l'uso corretto e l'utilizzo pratico dei Dpi.
5. In ogni caso l'addestramento è indispensabile:
- a) per ogni Dpi che, ai sensi del decreto legislativo 4 dicembre 1992, n. 475, appartenga alla terza categoria;
 - b) per i dispositivi di protezione dell'udito.

Art. 44 Obblighi dei lavoratori

1. I lavoratori si sottopongono al programma di formazione e addestramento organizzato dal datore di lavoro nei casi ritenuti necessari ai sensi dell'art. 43, commi 4, lett. g) e 5.
2. I lavoratori utilizzano i Dpi messi a loro disposizione conformemente all'informazione e alla formazione ricevute e all'addestramento eventualmente organizzato.
3. I lavoratori:
 - a) hanno cura dei Dpi messi a loro disposizione;
 - b) non vi apportano modifiche di propria iniziativa.
4. Al termine dell'utilizzo i lavoratori seguono le procedure aziendali in materia di riconsegna dei Dpi.
5. I lavoratori segnalano immediatamente al datore di lavoro o al dirigente o al preposto qualsiasi difetto o inconveniente da essi rilevato nei Dpi messi a loro disposizione.

Art. 45 Criteri per l'individuazione e l'uso

1. Il contenuto degli allegati III, IV e V costituisce elemento di riferimento per l'applicazione di quanto previsto all'art. 43 commi 1 e 4.
2. Il Ministro del lavoro e della previdenza sociale di concerto con il Ministro dell'industria, del commercio e dell'artigianato, sentita la commissione consultiva permanente, tenendo conto della natura, dell'attività e dei fattori specifici di rischio indica:
 - a) i criteri per l'individuazione e l'uso dei Dpi;
 - b) le circostanze e le situazioni in cui, ferme restando le priorità delle misure di protezione collettiva, si rende necessario l'impiego dei Dpi.

Art. 46 Norma transitoria

1. Fino alla data del 31 dicembre 1998 e, nel caso di dispositivi di emergenza destinati all'autosalvataggio in caso di evacuazione, fino al 31 dicembre 2004 possono essere impiegati:
 - a) i Dpi commercializzati ai sensi dell'art. 15, comma 1, del decreto legislativo 4 dicembre 1992, n. 475;
 - b) i Dpi già in uso alla data di entrata in vigore del presente decreto prodotti conformemente alle normative vigenti nazionali o di altri Paesi della Comunità europea.

Isolamento respiratorio ospedaliero par.8.1.4.A [0]R

[Le procedure assistenziali di sicurezza]R par. 8.1.4.B

NI 15. Raccolta, trasporto e requisiti dei materiali biologici per la ricerca dei micobatteri

Raccolta dei campioni

- Usare contenitori in plastica, sterili, monouso, con tappo a vite, senza aggiunta di sostanze fissanti o conservanti (es.: paraffina).
- I tamponi non sono idonei per la raccolta dei materiali biologici;
- Raccogliere i campioni in modo asettico, minimizzando le contaminazioni con la flora microbica residente;
- Raccogliere una quantità di materiale biologico sufficiente per i test richiesti;
- Disinfettare tassativamente con alcool i tappi delle provette Vacutainer e degli Isolator prima dell'uso.

- ❑ Per evitare l'essiccamento di campioni di piccole dimensioni (es.: frammenti biotici) aggiungere alcune gocce di soluzione fisiologica sterile nel contenitore.

Trasporto dei campioni

- ❑ Inviare i campioni al laboratorio di Microbiologia il più rapidamente possibile, per evitare una eccessiva crescita della flora microbica residente;
- ❑ I campioni devono essere conservati in frigorifero, ma non congelati, quando non è possibile l'invio al laboratorio entro un'ora;
- ❑ Non refrigerare i campioni di sangue. Mantenere a temperatura ambiente il sangue raccolto in Isolator e in provetta Vacutainer con eparina o SPS (Sodio polianetolsulfonato)

[Raccolta, conservazione e invio dei materiali biologici]R par. 7.2.2.A

Tabella riassuntiva

TIPO DI CAMPIONE	REQUISITI DEI CAMPIONI	SPECIALI ISTRUZIONI	CAMPIONI INACCETTABILI
URINE	Prima minzione del mattino (minimo 40 ml) ottenuta anche mediante catetere, raccolta in un contenitore sterile, per 3 giorni consecutivi. Per le raccolte sovrapubiche, inviare una siringa con copriago o altro contenitore sterile.	Accettare un solo campione al giorno. E' possibile inviare alla Microbiologia contemporaneamente i 3 campioni il 3° giorno, conservando tassativamente i campioni del 1° e 2° giorno in frigorifero. Le urine della notte raccolte di primo mattino danno migliori risultati. Campioni raccolti in altri momenti della giornata sono diluiti e non sono ottimali.	Urine delle 24 ore. Urine prelevate dalla sacca del catetere. Campioni di volume inferiore ai 40 ml.
SANGUE	5-10 ml in provetta Vacutainer contenente eparina o SPS e 10 ml in ISOLATOR	Eseguire il prelievo in modo asettico. Invertire la provetta Vacutainer più volte dopo il prelievo. L'SPS è l'anticoagulante preferito, poiché favorisce la crescita dei micobatteri. Anche il sangue eparinizzato è accettabile.	Sangue raccolto in EDTA, che inibisce in modo considerevole, anche in tracce, la crescita dei micobatteri. Sangue coagulato.
MIDOLLO OSSEO	5-10 ml in provetta Vacutainer contenente eparina o SPS e 10 ml in ISOLATOR.	Eseguire il prelievo in modo asettico. Invertire la provetta Vacutainer più volte dopo il prelievo.	
LINFONODO	Linfonodo o porzione di esso in contenitore sterile, senza fissativi o conservanti.	Eseguire il prelievo in modo asettico. Selezionare la porzione caseosa quando possibile. Non immergere in soluzione salina o altri liquidi, e non avvolgere in una garza. Il congelamento riduce le	Campione in formalina.

TIPO DI CAMPIONE	REQUISITI DEI CAMPIONI	SPECIALI ISTRUZIONI	CAMPIONI INACCETTABILI
		possibilità di crescita dei micobatteri.	
ESCREATO	5-10 ml in un contenitore sterile non paraffinato. Raccogliere un campione di primo mattino da espettorazione profonda, per almeno 3 giorni consecutivi. Non mescolare più campioni.	Istruire il paziente su come produrre un campione di escreato, distinto da saliva o secrezioni nasofaringee. Far risciacquare la bocca del paziente con acqua, prima della raccolta dell'escreato, per ridurre la presenza di particelle di cibo, colluttori o farmaci che possono inibire la crescita dei micobatteri. Per indurre l'escreato usare acqua sterile, salina ipertonica. Evitare nebulizzazioni fatte con acqua di rubinetto, i micobatteri saprofiti, in essa presenti, possono dare false positività. Indicare sempre sulla richiesta se il campione è un escreato indotto.	Campioni di 24 ore. Campioni salivari.
ASPIRATO GASTRICO	5 - 10 ml in contenitore sterile. Effettuare il prelievo al mattino al risveglio, per raccogliere l'escreato deglutito durante il sonno.	Raccogliere un campione di primo mattino per 3 giorni consecutivi. Neutralizzare (pH 7) immediatamente il campione, subito dopo la raccolta, con 100 mg di Carbonato di Sodio.	Campioni che non sono stati neutralizzati
BAL o BRONCOASPIRATO	5 ml in contenitore sterile	Evitare di lavare i broncoscopi con acqua di rubinetto, i micobatteri saprofiti, in essa presenti, possono dare false positività.	
SPAZZOLAMENTO BRONCHIALE	contenitore sterile		
ASCESSI e LIQUIDI ASPIRATI	In siringa con copriago.	Disinfettare la cute prima di aspirare il materiale. Raccogliere il campione con uno o più tamponi e porlo in un terreno di trasporto, solo se il volume è insufficiente per l'aspirazione con ago e siringa.	Tamponi secchi.
LIQUIDI ORGANICI: -PLEURICO -PERICARDICO -PERITONEALE -ALTRI	10 -15 ml (minimo) in un contenitore sterile o in siringa con copriago.	Disinfettare la sede del prelievo se questo viene effettuato con siringa. Poiché molti di questi liquidi possono contenere fibrinogeno, è necessario aggiungere un anticoagulante (SPS o	

TIPO DI CAMPIONE	REQUISITI DEI CAMPIONI	SPECIALI ISTRUZIONI	CAMPIONI INACCETTABILI
	Raccogliere i campioni ematici in contenitori con SPS o Eparina.	Eparina) al contenitore.	
LIQUOR CEFALO- RACHIDIANO	> 2 ml in contenitore sterile	Usare il massimo volume ottenibile.	
OSSA	Frammento osseo in un contenitore sterile senza fissativi o conservanti		Campioni in formalina
FECI	>1 gr in un contenitore sterile non paraffinato	Trasferire le feci nel contenitore dalla padella o dal foglio di plastica steso sopra il coperchio del water. La paraffina dei contenitori può produrre esami microscopici falsi positivi	Campioni congelati. Campioni in formalina.
PRELIEVO BIOPTICO DA TESSUTO	1 gr di tessuto, se possibile, in contenitore sterile senza fissativi o conservanti	Eeguire il prelievo in modo asettico. Selezionare la porzione caseosa, se possibile. Non immergere in soluzioni saline o altri liquidi, e non avvolgere in una garza. Il congelamento riduce le possibilità di crescita dei micobatteri.	Campioni in formalina.
MATERIALE DA LESIONE CUTANEA		PRENDERE ACCORDI CON IL LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA	
RICERCA <i>Mycobacterium leprae</i>		PRENDERE ACCORDI CON IL LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA	

[Raccolta, conservazione e invio dei materiali biologici]R par. 7.2.2.A

ALLEGATI

- [1] La TB nel Veneto, dati 1994-2004.
- [2] Piano triennale TB 2005-2007.
- [3] Guida all'accREDITamento del Dispensario Funzionale.
- [4] Ministero della Salute – Manuale tecnico per la diagnosi microbiologica della tubercolosi.
- [5] Criteria for diagnosis of NTM pulmonary disease.
- [6] Campi del software di gestione del DF.
- [7] Facsimile di modulo richiesta indagini per ricerca micobatteri.
- [8] OMS – prevalenza della MDR nel mondo.
- [9] OMS – incidenza della TB nel mondo.
- [10] Inchiesta epidemiologica per TB – procedura e modulo.
- [11] Diagramma screening con TST dei contatti di caso.
- [11bis] Diagramma screening con IGRA dei contatto di caso.
- [12] Diagramma screening con TST di Immigrati da Paesi ad alta endemia, Soggetti senza fissa dimora, Rifugiati, Baraccati, Soggetti reclusi in istituti di correzione e di pena, Tossicodipendenti.
- [12bis] Diagramma screening con IGRA di Immigrati da Paesi ad alta endemia, Soggetti senza fissa dimora, Rifugiati, Baraccati, Soggetti reclusi in istituti di correzione e di pena, Tossicodipendenti.
- [13] Diagramma controllo contatti di caso.
- [14] Prevenzione e sorveglianza della TB negli operatori sanitari.
- [15] Scheda di segnalazione di malattia infettiva.
- [16] Scheda di notifica di tubercolosi.
- [17] Diagramma di flusso della notifica di tubercolosi.
- [18] scheda di esito di trattamento della TB.
- [19] Raccomandazioni per la disinfezione e sterilizzazione degli strumenti utilizzati in endoscopia toracica.
- [20] Regione Veneto – delibera 2824, Agosto 19978: Linee Guida per la organizzazione dei laboratori per la diagnostica dei micobatteri.
- [21] Ministero della Salute – Circolare n° 4 del 13 Marzo 2998: Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica.
- [22] Modulo INPS 22
- [23] Modulo INPS 37
- [24] Modulo INPS 36

BIBLIOGRAFIA

1. Agenzia Sanitaria Regionale Emilia Romagna. *Tubercolosi*. In: Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Dossier 123-2006. Bologna, 2006, pp 224-232.
http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss123.htm
2. American Thoracic Society. *Diagnosis and treatment of diseases caused by Nontuberculous Mycobacteria*. Am J Resp Crit Care 1997; 156: S1-S25
3. Brock, I, M. Ruhwald, B. Lundgren, H. Wessth, L. R. Mathiesen, P. Ravn. Latent Tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* Specific Interferon Gamma test. Respir Res. 2006; 7: 56.
4. Centers for Disease Control - Northern Territory Government. *Guidelines for the control of tuberculosis in the Northern Territory*. Darwin: Department of Health and Community Services, 2002.
http://www.nt.gov.au/health/cdc/treatment_protocol/TB.pdf
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Core curriculum slides. BCG vaccination, 2005*. Division of tuberculosis elimination, 2005.
http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/slidesets/core/html/trans9_slides.htm
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Core Curriculum slides. Community TB control, 2005* Atlanta: Division of tuberculosis elimination, 2005.
<http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/slidesets/core/default.html>
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for Preventing the Transmission of M. tuberculosis in Health-Care Settings, 2005*. Atlanta: Division of tuberculosis elimination, 2005.
<http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/slidesets/InfectionGuidelines/default.htm>
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Infection control in health care settings, 2005*. Division of tuberculosis elimination. http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/slidesets/core/html/trans8_slides.htm
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Nucleic acid amplification tests for tuberculosis*. MMWR 1996; 45: 950-952
<http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/00044313.htm>
10. Centers for Disease Control and Prevention. *Preventing transmission slides. Tuberculosis transmission, 2005*". Division of tuberculosis elimination. <http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/slidesets/transmission/html/>
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Targeted tuberculin testing and interpreting tuberculin skin test results*. Fact sheets TB Elimination; April 2005.
<http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/tbfactsheets/250005.htm>
12. Centers for Disease Control and Prevention. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. MMWR Recomm Rep 2000; 49 (RR-6): 1-71
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm>
13. Centers for Disease Control and Prevention. *Treatment of latent tuberculosis infection: Maximizing adherence*. Fact sheets TB Elimination; May 2005.
<http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/tbfactsheets/250003.htm>
14. Centers for Disease Control and Prevention. *Update: Nucleic acid amplification tests for tuberculosis*. MMWR 2000; 49:593-594
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4926a3.htm>
15. Conferenza Stato Regioni - *"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"*. Roma: Provvedimento del 17 dicembre 1998 pubblicato sul Supplemento ordinario n. 35 alla Gazzetta Ufficiale n. 40 del 18 febbraio 1999 http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_329_allegato.doc
16. Ehrlich R.L., Steele M.S., Sabatini N.J. *Guidelines for prevention and treatment of tuberculosis, 2003*. Baltimore: Maryland Department of Health and Mental Hygiene, 2003.
<http://www.edcp.org/tb/pdf/final2003TBbook.pdf>
17. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, Bergamini BM, D'Amico R, Marchegiano P, Rumpianesi F, Fabbri LM, Richeldi L. *Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 631-635.
18. Gruppo Multidisciplinare Tubercolosi. *Protocollo di gestione clinica della tubercolosi. Revisione n° 1-maggio 2004*".: Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani"- IRCCS, 2004.

19. Legge 23 dicembre 1978, n. 833. *Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale*. Roma: Supplemento Ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 360 del 28-12-1978
20. Master R. N.. *Mycobacteriology - Specimen collection and transport*. In: H. D. Isenberg (ed.). *Clinical microbiology procedures handbook*. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1992 p. 3.2.1–3.2.6.
21. Mazurek G.H, J. Jereb, P. LoBue, M.F. Iademarco, B. Metchock, A.Vernon. *Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States*. MMWR Recomm Rep. 2005; 54 (RR-15), 49-55.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a4.htm>
22. Menzies D; Immigration Subcommittee, Canadian Tuberculosis Committee. *Screening immigrants to Canada for tuberculosis: chest radiography or tuberculin skin testing?* CMAJ. 2003; 169(10):1035-6.
23. Ministero della Salute. *Misure di profilassi per esigenze di Sanità Pubblica. Provvedimenti da adottare nei confronti di soggetti affetti da alcune malattie infettive e nei confronti di loro conviventi o contatti*. Roma: Circolare Ministeriale N. 4 del 13/03/98, prot. 400.3/26/1189
http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_90_allegato.doc
24. Ministero della Salute, Dipartimento della Comunicazione e Prevenzione – Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria: *Manuale Tecnico per la Diagnosi Microbiologica della Tuberculosis*
25. Ministero della Sanità. *Modificazione alla scheda di notifica di caso di tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare*” Roma: Decreto Ministeriale del 29 luglio 1998 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 200 del 28 agosto 1998.
http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_72_allegato.doc
26. Ministero della Sanità. *Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive*. Roma: Decreto Ministeriale del 15 dicembre 1990 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 06 settembre 1998.
<http://www.simi.iss.it/normativa.htm>
27. Minnesota Department of Health. *Recommendations for targeted tuberculin testing and treatment of latent TB infection 2003*. Minneapolis: Tuberculosis Prevention and Control Program, 2003
<http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/tb/tbtesting.html>
28. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. London: Royal College of Physicians, 2006.
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes; approved standard*. Wayne: NCCLS document M24-A (Vol 23 No 18), 2003
<http://www.clsi.org/source/orders/free/m24-aa.pdf>
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. London: National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Clinical Guideline 33, 2006
<http://www.nice.org.uk/guidance/CG33>
31. National Plan for Reliable Tuberculosis Laboratory Services Using a Systems Approach. *Recommendations from CDC and the Association of Public Health Laboratories Task Force on Tuberculosis Laboratory Services*. MMWR Recomm Rep. 2005;54(RR-06):1-12
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5406a1.htm>
32. National Tuberculosis Advisory Committee. *Guidelines for Australian mycobacteriology laboratories*. Commun Dis Intell. 2006;30:116-28.
33. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC*. MMWR Recomm Rep. 2005; 54 (RR-15):1-37.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a1.htm>
34. New Zealand Ministry of Health. *Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand 2003*. Wellington: Ministry of Health. December 2002.
www.moh.govt.nz/cd/tbcontrol
35. Piersimoni C., Olivieri A., Benacchio L., and Scarparo C.. *Current Perspectives on Drug Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis Complex: the Automated Nonradiometric Systems*. [Minireview] J. Clin. Microbiol. 2006; 44: 20-28.
36. Piersimoni C., and Scarparo C. *Relevance of commercial amplification methods for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in clinical samples*. [Minireview] J. Clin. Microbiol. 2002;41:5355–5365.

37. Regione Veneto. *Linee Guida per il controllo della Tuberculosis*. Venezia, 1997
38. Rural and Regional Health and Aged Care Services Division Victorian Government Department of Human Services. *Management, control and prevention of tuberculosis. Guidelines for health care providers (2002-2005)*. Melbourne Victoria: Department of human services, 2002.
http://www.health.vic.gov.au/ideas/diseases/tb_mgmt_guide.htm
39. Russo C, Ranno S, Tozzi A.E., Menichella D. *Evaluation of a new gamma-release assay as a useful strategy in a diagnosis of Tuberculosis in Pediatric Population*. In Abstract book of 106th General Meeting of the American Society for Microbiology, Orlando, FL
40. Senato della Repubblica. *Articolo 32*. In: Costituzione della Repubblica Italiana. Roma, 27 Dicembre 1947.
41. Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM; American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. *Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America*. MMWR Recomm Rep. 2005;54(RR-12):1-81.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5412a1.htm>
42. Tenover, F. C., Crawford J. T., Huebner R. E., Geiter L. J., Horsburgh C. R. and Good R. C.. *The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready?* J. Clin. Microbiol. 1993; 31:767–770.
43. Titolo IV, Decreto legislativo del 19 settembre 1994 N. 626 con modifiche ed integrazioni del decreto Legislativo 19 marzo 1996 N. 242. “Uso Dei Dispositivi Di Protezione Individuale”.
44. World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneve, 2005
45. World Health Organization. *International Standard for Tuberculosis Care – Seventh Draft*. Geneve, 2005
46. World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes – Third edition*. Geneve, 2003