



REGIONE CALABRIA
GIUNTA REGIONALE
DIPARTIMENTO "TUTELA DELLA SALUTE"

DOCUMENTO TECNICO PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DELLA TUBERCOLOSI



Sommario

PREFAZIONE	6
ACRONIMI	7
1. INTRODUZIONE	8
1.1. Definizione e classificazioni	10
1.1.1. Classificazione internazionale standard della tubercolosi	10
1.1.2. Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare	12
1.1.3. Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare	13
1.1.4. Altre definizioni	14
2. NOTE DI EPIDEMIOLOGIA	15
3. EZIOLOGIA DELLA TB	16
4. INFEZIONE DA MTB (<i>M. tuberculosis</i>)	16
5. INFEZIONI DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI	17
6. MALATTIA TUBERCOLARE – ITER DIAGNOSTICO	18
6.1. Il sospetto clinico	18
6.2. La conferma diagnostica	18
6.2.1 Test basati sulla risposta immunitaria	19
6.2.2 Diagnostica microbiologica	22
A) Raccolta, conservazione e invio dei materiali biologici	23
B) Esame microscopico	26
C) Esame colturale	27
D) Test di sensibilità	28
E) Identificazione di MTC da campione biologico.....	28
F) Emocoltura	29
G) Identificazione dei micobatteri	30



H) Programma di valutazione esterna di qualità	30
I) Raccolta dei dati epidemiologici.....	30
6.2.3. Diagnostica per immagini	30
6.2.4. Istologia	30
6.2.5. Indagini endoscopiche	31
6.2.6. Terapia <i>ex iuvantibus</i>	31
7. GESTIONE DEL CASO	31
7.1. Informazione e counselling	31
7.2. Follow-up	32
7.2.1. Follow-up diretto	32
7.2.2. Follow-up indiretto	32
7.3. Gestione del paziente bacillifero	33
7.4. L'isolamento respiratorio	33
A) Isolamento ospedaliero	33
B) Isolamento domiciliare	36
7.5. La terapia direttamente osservata (DOT)	37
7.5.1. DOT in regime di ricovero ospedaliero	37
7.5.2. DOT in regime di trattamento ambulatoriale	38
7.6. Il trattamento sanitario obbligatorio (TSO)	38
7.7. La riammissione in comunità	38
7.8. Il ricovero ospedaliero	38
7.9. La cartella clinica	39
8. IL FOLLOW-UP	39
8.1. Valutazione iniziale e monitoraggio del paziente	39
8.2. La consegna del farmaco	41
8.3. L'esito della terapia	42



9. IL TRATTAMENTO TERAPEUTICO	42
9.1. I farmaci antitubercolari	43
9.2. Gli schemi terapeutici	44
9.2.1. Terapia del caso “nuovo” farmaco sensibile	45
A) Trattamento delle forme non gravi	45
B) Trattamento delle forme gravi	46
C) Caso farmaco-sensibile non rispondente al trattamento	46
10. PREVENZIONE DELLA TUBERCOLOSI	47
10.1. Lo screening dei soggetti a rischio	47
A) Intradermoreazione alla Mantoux (TST)	47
B) I test immunologici in vitro (IGRA)	50
C) TST e IGRA nella diagnosi di infezione tubercolare	50
D) Rx del torace	51
10.2. Soggetti a rischio.....	51
10.2.1. Contatto di persona affetta da TB contagiosa	52
A) Valutazione del rischio di trasmissione	52
B) Metodologia di screening dei contatti	53
10.2.2. Immigrati da Paesi ad alta endemia	55
10.2.3. Soggetti immunodepressi	56
10.2.4. Altri gruppi a rischio	57
10.3. Operatori sanitari	57
10.4. Ricerca della fonte di contagio	58
10.5. La vaccinazione	59
10.6. La terapia dell’ITBL.....	60
11. SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA	62
11.1. I flussi informativi	62
A) Segnalazione	62
B) Notifica	62
C) Sorveglianza dell’esito del trattamento	63
D) Segnalazione isolamento dei micobatteri	63
E) Monitoraggio delle resistenze	63



12. INFORMAZIONE	63
13. FORMAZIONE	64
14. CERTIFICAZIONI MEDICO-LEGALI	64
15. FONTI CONSULTATE	66

ALLEGATI:

Allegato 1 “Scheda di segnalazione di tubercolosi o micobatteriosi non tubercolare (Casse III)”

Allegato 2 “Scheda di valutazione degli esiti del trattamento dei casi di TB”

Allegato 3 “Scheda di segnalazione dell’U.O. di Microbiologia”

Allegato 4 “Scheda di segnalazione dell’U.O. di Anatomia Patologica”

Allegato 5 “Scheda raccolta dati microbiologici”



Prefazione

Il presente documento è stato realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare, che ha visto impegnati - oltre ai componenti del Centro di Riferimento Regionale per il Controllo della Tubercolosi (CRRC-TBC) - alcuni operatori, coinvolti nella gestione di specifiche problematiche concernenti il paziente affetto da TBC.

Hanno preso parte all'elaborazione del documento : il Dr. Luigi Rubens Curia (Dirigente Area LEA Dipartimento Tutela della Salute della Regione Calabria), il Dr. Antonio Zaccone (Funzionario del Dipartimento Tutela della Salute-Regione Calabria, Segretario del Centro di Riferimento Regionale per il controllo della tubercolosi);

i componenti del Centro di Riferimento Regionale per il controllo della Tubercolosi: Dr. Lorenzo Antonio Surace (Infettivologo-Pneumologo ASP Catanzaro), D.ssa Laura Pontoriero (Infettivologa-Pediatra, ASP di Catanzaro), Dr. Sandro Giuffrida (Direttore U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica, ASP Reggio Calabria), D.ssa Cristina Giraldi (Direttore U.O.C Microbiologia e Virologia, A.O. Cosenza), Dr. Franco Romano (Pneumologo, A.O. Cosenza);

collaboratori: il Dr. Giuseppe Foti (Direttore U.O.C Malattie Infettive, A.O. "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria), il Dr. Lucio Cosco (Direttore U.O.C Malattie Infettive, A.O. "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro, il Dr. Franco Cesario (Direttore SSD Malattie Infettive A.O. Cosenza), il Dr. Salvatore Nisticò (Microbiologo, Centro di Riferimento Regionale per la diagnostica avanzata di tubercolosi, ASP Catanzaro, Presidio Ospedaliero di Lamezia Terme).

La necessità di dotarsi di apposite linee guida regionali per la prevenzione e la gestione della malattia tubercolare deriva dall'esigenza di standardizzare le strategie ed i percorsi diagnostico-terapeutici delle singole Aziende Sanitarie, in vista dell'istituzione di una rete regionale di controllo, che ha per fulcro le strutture dei Dispensari Funzionali istituiti e da istituire presso ogni azienda sanitaria.

Dette linee guida hanno lo scopo di limitare la discrezionalità delle azioni intraprese e le difformità operative registrate nelle fasi gestionali della TBC. È indispensabile rendere più omogenei e confrontabili i dati epidemiologici, uniformare i criteri attuativi dell'isolamento respiratorio, i criteri di richiesta degli esami microbiologici e radiologici, i criteri di trattamento (in fase iniziale, in caso di sospetto fallimento terapeutico e sotto osservazione diretta) ed il controllo nel follow-up della malattia.

Gli obiettivi prioritari sono: l'accessibilità al personale sanitario delle procedure diagnostico-terapeutiche da applicare in presenza di soggetti con infezione/malattia tubercolare; l'incremento del grado di consapevolezza dell'utenza circa la tipologia e l'efficacia degli interventi intrapresi; la standardizzazione della prassi clinica; la promozione di prestazioni assistenziali uniformi oltre che qualitativamente appropriate.

Il documento mira - di fatto - al miglioramento continuo della qualità, basato sulla sintesi delle informazioni essenziali (ricavate dalle linee guida e dalle evidenze scientifiche più accreditate e recenti in materia di controllo della TBC), sulla contestualizzazione delle misure preventive e gestionali nella forma più adeguata alle risorse e alla realtà regionali, sul perseguimento del maggiore grado di efficacia di controllo della TBC.

La costante comparsa di nuovi indirizzi preventivi e diagnostico-terapeutici rende auspicabile una puntuale revisione delle procedure diagnostico-terapeutiche ed un adeguamento dei criteri strategici di lotta; la revisione andrebbe effettuata sia in occasione della formulazione del piano regionale triennale, che in presenza di nuove acquisizioni scientifiche o di rilevanti modifiche della situazione epidemiologica, in modo tale da realizzare una guida sempre attuale ed aggiornata.

**Acronimi**

Amk	Amikacina
Amx/Clv	Amoxicillina/clavulanato
ARV	Anti RetroVirus o antiretrovirale
AST	<i>American Thoracic Society</i>
BAAR	Bacillo acido-alcol resistente
CDC	<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
Cfx	Ciprofloxacina
Cfz	Clofazimina
Clr	Claritromicina
Cm	Capreomicina
Cs	Cicloserina
DAT	<i>Direct Amplification Test</i> (test diretto di amplificazione degli acidi nucleici su materiale biologico)
DF	Dispensario Funzionale
DOT	<i>Direct Observed Therapy</i> (terapia controllata direttamente)
Emb (E)	Etambutolo
Eto	Etionamide
FFP	<i>Facial Filter Protection</i> (protezione facciale filtrante)
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> (terapia antivirale fortemente attiva)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Virus dell'immunodeficienza acquisita)
IF-γ	Interferone gamma
IGRA	In-tube Gamma interferon Release Assay (Test immunologico in vitro)
Inh (H)	Isoniazide
IRIS	<i>Inflammatory Reconstitution Immune Syndrome</i>
ITBL	Infezione tubercolare latente
Km	Kanamicina
Lfx	Levofloxacina
Lzd	Linezolid
MC	Medico Competente
MDR	<i>Multi Drug Resistance</i> (multi farmaco resistenza)
Mfx	Moxifloxacina
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTC	<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>



NI	Note integrative
NTM	Non Tuberculous Mycobacteria (micobatteri non tubercolari)
Ofx	Ofloxacina
PAS	Acido p-aminosalicilico
PPD	<i>Purified Protein Derivative</i>
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	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
Trd	Terizidone
TSO	Trattamento sanitario obbligatorio
TST	<i>Tuberculosis Skin Test</i> (Intradermoreazione alla tubercolina secondo Mantoux)
Vi	Viomicina



1. INTRODUZIONE

La tubercolosi costituisce un importante problema di Sanità Pubblica, per la cui soluzione si rende indispensabile un intervento sistematico di controllo della diffusione della malattia nella popolazione.

È importante, perciò, che ciascun operatore sanitario conosca con esattezza il proprio ruolo nella *gestione del paziente*, in modo da favorire una diagnosi quanto più precisa e precoce dello stato di malattia e in modo da evitare procedure inappropriate, che possono facilitare la diffusione della malattia ad altri soggetti.

Solo attraverso la partecipazione di tutti gli operatori a vario titolo coinvolti, le misure di controllo possono concorrere a raggiungere - come traguardo finale - la salute collettiva.

Le presenti *Linee Guida* sono pertanto destinate, non solo al personale direttamente impegnato nei Dispensari Funzionali, ma a tutti gli operatori sanitari e sociali, a qualsiasi titolo implicati nella sequenza di interventi (prevenzione, diagnosi e cura, assistenza, ecc.), che contribuiscono al controllo della malattia tubercolare.

Uno dei cardini fondamentali su cui si basa il controllo della TBC, consiste nella diagnosi tempestiva ed il trattamento efficace di tutti i casi di tubercolosi attiva, con particolare riguardo alle forme polmonari con esame dell'espettorato positivo per *Mycobacterium tuberculosis*.

Un secondo cardine consiste nella prevenzione della *progressione dell'infezione tubercolare latente (ITL) a TBC attiva*.

La notifica dei nuovi casi di TBC è fondamentale per dare inizio a quelle attività di sanità pubblica volte alla ricerca dei contatti e alla sorveglianza degli esiti del trattamento nei casi di TBC attiva e latente.

La valutazione dei contatti dei casi di TBC contagiosa rappresenta il metodo più produttivo per l'identificazione di quelle persone che abbiano contratto l'infezione e siano a rischio di progressione della malattia.

Il *trattamento* ha la duplice finalità di perseguire la guarigione del singolo soggetto ammalato e di ridurre la diffusione dell'infezione nell'ambito della collettività; il trattamento, infatti rappresenta un momento strettamente terapeutico e, contemporaneamente un momento preventivo e quindi di salute pubblica.

Un trattamento inadeguato, oltre ad avere ripercussioni negative sul singolo individuo, favorisce la persistenza di fonti di contagio nella comunità e l'acquisizione di farmaco-resistenza: è quindi evidente l'utilità di un trattamento antitubercolare efficace, sia per il paziente sia per la comunità.

Sul clinico, che ha in cura un paziente con tubercolosi, grava quindi un'importante responsabilità di sanità pubblica: egli infatti deve assicurare non solo la prescrizione di un'adeguata terapia, ma anche accertare l'adesione del paziente al trattamento antitubercolare sino al suo completamento.



1.1. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Si definisce tubercolosi la malattia infettiva provocata da batteri appartenenti al *Mycobacterium tuberculosis complex*, o *complesso tubercolare*, del quale fanno parte il *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, BCG.

1.1.1. Classificazione internazionale standard della tubercolosi

Tabella 1

Classificazione internazionale standard

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

Classe 0 - Non esposto a *M. tuberculosis*, non evidenza di infezione tubercolare latente.

Soggetto con anamnesi negativa per esposizione a *M. tuberculosis* e test tubercolinico e/o immunologico in vitro negativo.

Classe 1 - Esposto a *M. tuberculosis*, non evidenza di infezione tubercolare latente.

Soggetto con anamnesi positiva per esposizione a *M. tuberculosis* e test tubercolinico e/o immunologico in vitro negativo .

Classe 2 - Infezione tubercolare latente (ITBL) o (ITL) .

Soggetto cuti-positivo al test tubercolinico e/o immunologico in vitro, in assenza di segni clinici, batteriologici e radiografici di TB attiva.

**Classe 3 - Tubercolosi clinicamente attiva (TB attiva).**

Caso in atto accertato di TB polmonare ed extrapolmonare, con procedura diagnostica completata, che risponde ad uno dei seguenti criteri:

- ❑ **Diagnosi colturale** (diagnosi certa): Isolamento di *Mycobacterium tuberculosis complex*.
- ❑ **Diagnosi microscopica-clinica** (diagnosi probabile):
presenza di esame microscopico positivo, eventuale preparato istologico con evidenza di bacilli alcool-acido resistenti (BAAR) e/o granulomi tubercolari e segni clinici/radiologici suggestivi di TB attiva e/o decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare standard.
- ❑ **Diagnosi clinica** (diagnosi possibile):
segni clinici suggestivi di TB attiva e decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare standard con risposta alla terapia (ad es. miglioramento clinico/radiologico) entro un limite massimo di 90 giorni, ed almeno uno dei seguenti:
 - indagini strumentali (Rx torace, TAC, ecc.) suggestive di TB attiva;
 - positività dell'intradermoreazione secondo Mantoux o dei test IFN- γ su sangue.
- ❑ **Diagnosi autoptica** (diagnosi certa):
evidenza autoptica di TB attiva non diagnosticata in vita.
Nella diagnosi di TB attiva deve essere inoltre specificato:
 - a) Sede della malattia: polmonare o extrapolmonare e malattia disseminata (coinvolgimento di almeno due apparati/organismi diversi o isolamento da sangue o forma miliare).
 - b) Stato batteriologico: positività o negatività dei test
 - c) Rx torace: normale, anormale, cavitazioni o non cavitazioni, stabile, peggiorato, migliorato.
 - d) Test tubercolinico secondo Mantoux (mm): positivo, negativo.

Classe 4 - Tubercolosi clinicamente non attiva.

Soggetto con anamnesi positiva per pregressa TB trattata oppure TST o IGRA positivo in presenza di reperti radiografici stabilizzati (esiti) suggestivi di pregressa TB, in soggetto con esami batteriologici negativi ed assenza di evidenza clinica e/o radiografica di TB attiva.

Classe 5 - Tubercolosi sospetta (diagnosi in corso)

Soggetto con sospetta TB, in trattamento o meno, in corso di accertamento, *ovvero* :

paziente in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione, con trattamento antitubercolare in atto o meno, fino al completamento delle procedure diagnostiche.

Il sospetto di TB non può protrarsi oltre 2 mesi ¹ (secondo altri AA: 3 mesi) ², tempo massimo per il completamento delle procedure diagnostiche, entro il quale il paziente deve essere riclassificato in una delle quattro classi precedenti.



DEFINIZIONE DI FORTE SOSPETTO CLINICO

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

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

1.1.2. Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare

Nuovo caso: diagnosi di TB in paziente mai trattato in precedenza o comunque trattato per meno di un mese.

Caso già trattato: un paziente in cui in passato è stata diagnosticata una TBC ed è stato trattato con farmaci antitubercolari (ad esclusione del trattamento dell'ITL) per almeno un mese e nel quale viene posta di nuovo una diagnosi colturale o microscopica-clinica di TBC. Comprende i casi di ritrattamento dopo fallimento terapeutico o dopo trattamento interrotto.

Recidiva: paziente dichiarato guarito in passato per qualsiasi forma di TBC dopo un ciclo completo di terapia (con esito guarito o trattamento completato) e nel quale viene posta di nuovo una diagnosi colturale o microscopica-clinica di TBC.

Caso cronico: paziente con persistenza di BAAR nell'espettorato dopo un regime di ritrattamento completo e supervisionato (MDR o XDR).



1.1.3. Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare

Guarito: un paziente è considerato guarito quando ha completato il trattamento antitubercolare e inoltre:

- a) se - nel caso di diagnosi basata sull'esame colturale - esiste in almeno un'occasione, una conversione documentata (coltura negativa) durante la fase di continuazione;
oppure
- b) se - nel caso di diagnosi basata sull'esame microscopico - vi è documentazione di due esami microscopici negativi durante la fase di continuazione, uno dei quali al termine del trattamento.

Nei *casi cronici* il paziente è considerato guarito:

- a) quando ha completato il trattamento antitubercolare e sono documentati 5 esami colturali negativi negli ultimi 12 mesi di terapia raccolti a distanza di almeno 30 giorni uno dall'altro;
- b) nel caso in cui un solo esame colturale risultasse positivo negli ultimi 12 mesi di terapia, sono sufficienti per soddisfare il criterio di guarigione - in assenza di peggioramento clinico - 3 esami colturali negativi sempre raccolti a distanza di almeno 30 giorni uno dall'altro.

Trattamento completato: paziente, notificato come caso accertato, che ha completato il trattamento prescritto e l'episodio assistenziale è stato ufficialmente dichiarato concluso dal medico curante, ma nel quale:

- a) se la diagnosi era colturale, non è stata documentata la conversione batteriologica,
oppure
- b) se la diagnosi era basata sull'esame microscopico, non sono disponibili risultati dell'esame microscopico al termine del trattamento,
oppure
- c) la diagnosi è clinica.
- d)

Fallimento terapeutico: paziente con esami batteriologici ancora positivi dopo almeno 5 mesi (4 mesi secondo ATS/CDC e NICE) di trattamento adeguato o che, dopo una conversione, diventa nuovamente coltura o diretto positivo, e nel quale i farmaci di prima linea vengono sostituiti da farmaci di seconda linea.

Nei casi cronici il fallimento è definito come la positività di 2 o più esami colturali tra i 5 (o un esame tra i 3) raccolti negli ultimi 12 mesi di terapia.

Trattamento interrotto: paziente che interrompe un trattamento per almeno 2 mesi (trattamento durato almeno 1 mese) e torna a controllo con espettorato positivo (oppure con espettorato negativo ma con evidenza clinico/radiologica di TBC attiva) o che non ha completato il trattamento entro 9 mesi se il paziente era in trattamento con un regime di 6 mesi, oppure entro 12 mesi se il paziente era in trattamento con un regime di 9 mesi, oppure il paziente nel quale l'assunzione dei farmaci è stata inferiore all'80% della dose prescritta.

Trasferito ad altro Centro: paziente con TBC attiva 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.*

Perso al follow-up: mancanza di contatti durante il trattamento antitubercolare da parte del paziente con il Dispensario Funzionale per un periodo superiore ai 2 mesi.



Ancora in trattamento: paziente ancora in trattamento dopo 12 mesi e che non rientra in una delle precedenti categorie rispetto all'esito del trattamento.

Questa categoria comprende pazienti con:

- a) trattamento iniziale modificato a causa di farmaco-resistenza riscontrata sul ceppo iniziale;
- b) trattamento prolungato a causa della comparsa di effetti collaterali/complicanze o trattamento deciso inizialmente dal clinico di durata superiore a 12 mesi (p.e. ceppi MDR);
- c) mancanza di informazioni sulle motivazioni dell'essere ancora in trattamento.
- d)

Deceduto: paziente che muore nel corso del trattamento antitubercolare o, se non trattato, con diagnosi autoptica di TBC. N.B.: *va sempre specificato - ai fini del computo della mortalità dovuta a TBC - se si tratta di un decesso causato dalla TBC, oppure determinato da altre patologie in corso di trattamento antitubercolare.*

1.1.4. Altre definizioni

RESISTENZA:

Monoresistenza: 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 contemporanea ad almeno Rifampicina e Isoniazide.

XDR: *M. tuberculosis* resistente a Isoniazide e Rifampicina (MDR), ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, kanamicina, amikacina) ed ai fluorchinolonici.

RESISTENZA PRIMARIA: "Nuovi casi" - "Farmacoresistenza in paziente che non ha mai ricevuto trattamento per TB o che ha ricevuto meno di un mese di terapia.

RESISTENZA SECONDARIA: "Casi precedentemente trattati" – Farmacoresistenza in paziente che ha ricevuto almeno un mese di terapia anti-TB

DOT

Per DOT si intende l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia antitubercolare, ossia l'osservazione del paziente da parte di un operatore sanitario (o, come nel caso della pratica domiciliare, di persona appositamente istruita, incaricata e supervisionata dal DF), mentre assume materialmente i farmaci antitubercolari.

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 dall'osservazione di tre campioni prelevati in giorni diversi).



2. NOTE DI EPIDEMIOLOGIA

Tubercolosi nel mondo

Secondo il TB global report WHO 2010 le stime dell'impatto globale della tubercolosi relativamente al 2009 sono le seguenti: 9.4 milioni di casi incidenti, 14 milioni di casi prevalenti, 1.3 milioni di morti tra le persone HIV negative, 0.38 milioni di morti tra gli HIV positivi.

La maggior parte dei casi sono concentrati nel Sud-Est asiatico, Africa, regioni del Pacifico occidentale (rispettivamente 35%, 30%, 20%). Nell'11-13% coesiste coinfezione HIV; nel caso dell'Africa la coinfezione con HIV interessa approssimativamente l'80% dei casi.

Tra i pazienti segnalati nel 2009 sono stati stimati 250.000 casi (range 230.000 – 270.000) di MDR-TB

La tubercolosi in Europa (dati ECDC-OMS)

Secondo il rapporto ECDC 2009, relativo alle osservazioni del 2008, sono stati segnalati in Europa 461.654 casi di TB (52.2 per 100.000 persone) rappresentando il 6% dei casi di tubercolosi riportati nel mondo secondo i dati WHO; l'80% dei casi risultava concentrato in 8 Paesi (Romania, Regno Unito, Spagna, Polonia, Francia, Germania, Italia, Bulgaria).

La tubercolosi MDR risultava più diffusa nei Paesi Baltici (15,6%-21,3%) e in Romania (14.7%); negli altri Paesi risultava generalmente poco diffusa (0-5%) ed in prevalenza limitata a pazienti immigrati. 13 Paesi Europei avevano segnalato casi di XDR-TB; la maggiore concentrazione di tali casi veniva segnalata in Lettonia ed Estonia.

La tubercolosi in Italia

Secondo il Rapporto 2008 Ministero della Salute – ISS nel 2008 sono stati notificati 4.418 casi di tubercolosi con una diminuzione del 2,4% dei casi rispetto al 2007; le Regioni del nord nel 2008 hanno notificato un maggior numero di casi di TBC rispetto alla media decennale, al contrario delle Regioni del centro, del sud e delle isole; le Regioni del sud e delle isole nel 2008 notificano solo il 10% dei casi totali a livello nazionale; il 73% dei casi totali notificati nel 2008 provengono da Lombardia, Lazio, Veneto, Emilia-Romagna e Piemonte; le province di Roma e di Milano notificano da sole il 25% dei casi totali notificati a livello nazionale nel 2008.

La percentuale di TBC MDR nel 2008 è lievemente aumentata rispetto al 2007 attestandosi al 3,7% del totale dei ceppi analizzati; tra i nuovi casi di TBC la percentuale di ceppi MDR è il 2,7% e dal 2004 è in lieve e costante aumento.

Nell'ultimo decennio, mentre il numero totale di casi di AIDS è notevolmente diminuito per l'introduzione delle terapie antiretrovirali, in proporzione la percentuale di casi di AIDS diagnosticati per insorgenza di TBC è aumentata fino a raggiungere il 10% del totale dei casi di AIDS; ultimamente è aumentata in modo consistente la proporzione di casi di TBC/AIDS negli stranieri: nel 2007, il 70% di tutti i casi di TBC/AIDS si è verificato in persone straniere.



3. EZIOLOGIA DELLA TUBERCOLOSI

Alla famiglia delle *Mycobacteriaceae* appartiene un unico genere, denominato *Mycobacterium*, che comprende la totalità delle specie conosciute.

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

Il *Mycobacterium tuberculosis complex* (o *complesso tubercolare*) comprende: *M. tuberculosis* (M.t.) o *bacillo di Koch* (BK), *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. bovis sub. caprae*, *M. pinnipedii*.

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

4. INFEZIONE DA MTC (*M. tuberculosis complex*)

Il *M. tuberculosis complex* (MTC) si trasmette quasi sempre per contagio interumano, **per via aerea**, attraverso aerosol di piccole particelle di saliva o secrezioni (*droplet nuclei*), emesse nell'ambiente soprattutto attraverso la tosse, ma anche mediante lo starnuto, durante l'eloquio, dall'individuo affetto da tubercolosi bacillifera polmonare, bronchiale, tracheale o laringea.

La trasmissione dell'infezione tubercolare viene determinata da alcune caratteristiche del **caso fonte** (quali la **concentrazione di micobatteri nell'escreato**, la presenza di **lesioni cavitarie**, la frequenza e l'intensità della tosse), dai fattori che incidono sul **grado di suscettibilità** del soggetto che entra in contatto con i micobatteri (quali pregressa esposizione a *M. tuberculosis*, resistenza innata all'infezione, la suscettibilità all'infezione determinata da cause plausibilmente genetiche o immunologiche), dalle **caratteristiche dell'esposizione** (come la frequenza e la durata dell'esposizione, il volume d'aria condiviso con il paziente contagioso, la ventilazione dell'ambiente condiviso, l'esposizione a raggi ultravioletti), la **virulenza dei microrganismi**. 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.

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

Nel soggetto esposto si possono verificare due situazioni:

- A. **l'infezione tubercolare latente (ITBL)**, condizione risultante 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.
- B. 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, dei quali metà entro due anni dall'infezione e metà in un momento successivo della vita.



5. INFEZIONI DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

I *Micobatteri non tubercolari* (NTM) sono patogeni opportunisti ampiamente diffusi in natura. Se ne conoscono attualmente oltre **130 specie** e la loro presenza nell'ambiente ne favorisce la diffusione e la *colonizzazione*. In questi ultimi anni hanno assunto un ruolo importante come causa di malattia, in relazione all'aumentata frequenza di fattori di rischio connessi a condizioni di immunodepressione. Poiché, in alcuni casi, le infezioni provocate dai NTM possono dimostrarsi estremamente gravi, una rapida rilevazione ed una corretta identificazione del ceppo costituiscono fattori essenziali per un tempestivo approccio terapeutico.

Le manifestazioni cliniche più frequenti comprendono:

1) Malattie del polmone

I sintomi 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.

2) Linfadeniti

Si manifestano con assoluta prevalenza nei bambini da 1 a 5 anni. Inizia con tumefazione di uno o più linfonodi sotto-mandibolari, cervicali o pre-auricolari. 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'ago-aspirato o di un linfonodo asportato chirurgicamente.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

6) 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.



6. MALATTIA TUBERCOLARE – ITER DIAGNOSTICO

6.1. 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 Tubercolosi, 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, in genere più accentuati nelle forme polmonari e disseminate, sono:

- tosse produttiva e persistente**
- febbre**, soprattutto serotina;
- sudorazione notturna**;
- calo ponderale**;
- astenia**;
- inappetenza**
- dolore toracico**, spesso dovuto a concomitante interessamento pleurico

La diagnosi precoce (o quantomeno tempestiva), seguita da una terapia adeguata, è il cardine del controllo della malattia ed è necessario richiamare l'attenzione degli operatori delle 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.

6.2. LA CONFERMA DIAGNOSTICA

Il sospetto di malattia tubercolare comporta una serie di accertamenti, che possono realizzare - da soli o variamente combinati tra loro - gradi differenti di accuratezza diagnostica.

Affinché l'accertamento sia il più possibile rapido ed efficace, il processo deve svolgersi secondo un "modello organizzativo" di Dispensario Funzionale, capace di rispondere, mettendo in azione - senza attese e vincoli di competenze specifiche - i percorsi preferenziali formalizzati negli stessi protocolli operativi del DF.

Fatta eccezione per 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 accordo con i tempi e con i modi codificati nei protocolli, in modo da poter ritornare al più presto sotto la gestione diretta o indiretta del nucleo operativo del DF.



6.2.1. Test basati sulla risposta immunitaria

Si tratta di test che hanno lo scopo di saggiare l'esistenza di un'infezione tubercolare.

Intradermoreazione di Mantoux (TST)

Si basa sulla reazione locale all'inoculazione intradermica di 0,1 ml di soluzione contenente 5 U.I. di antigene tubercolinico. Dopo 72 ore dall'inoculazione, verrà misurato in millimetri il diametro principale dell'infiltrato. Il risultato del TST verrà interpretato sulla base del livello di rischio.

Il cut-off di positività verrà ridotto da 10 a 5 mm per i pazienti HIV+, per i pazienti venuti recentemente a contatto con casi di TB attiva, per pazienti con pregressa TB che presentano modificazioni importanti alla radiografia del torace, per pazienti sottoposti a trapianto d'organo o per pazienti con altri fattori di immunodepressione.

Il TST è l'unico test percutaneo utilizzato per saggiare la risposta immunitaria conseguente all'infezione.

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**.

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.

**Tabella 2****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 prednisone 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 **: - 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: - Silicosi - Diabete mellito - Insufficienza renale cronica - Leucemia, linfomi, cancro della testa e collo o polmone - Malnutrizione/calorimetrico > 10% del peso corporeo ideale - Gastrectomia o by-pass digiuno-ileale	Al momento della diagnosi
	≥15 mm	Adulti a basso rischio

* 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.



Tabella 3
Cut-off nei bambini

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.
	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 favorenti la TB:	Al momento della diagnosi
	- Diabete mellito - Insufficienza renale cronica - Leucemia o linfomi - Malnutrizione/calco ponderale > 10 % del peso corporeo ideale	
	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).

□ 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*);
- 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.

Gli attuali **limiti** degli IGRA comprendono:

- costo elevato del test rispetto al TST;
- necessaria organizzazione dei laboratori;
- necessità di ulteriori studi sulle performance degli IGRA.

Attualmente non esiste un test considerato come "**gold standard**" per la diagnosi di infezione tubercolare latente.



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.
-

I test IGRA non discriminano tra infezione latente e tubercolosi attiva, pertanto è necessario mettere in atto tutti i sistemi diagnostici validi, per escludere che il paziente abbia una malattia tubercolare in atto.

6.2.2. La Diagnosi microbiologica

Organizzazione dei Laboratori di diagnosi Micobatterologica e Centro di Riferimento Regionale:

Secondo le Raccomandazioni Ministeriali i laboratori di Micobatterologia devono essere organizzati in livelli a seconda delle attività diagnostiche svolte:

Laboratorio di livello 1

La sua attività consiste nell'eseguire un esame microscopico per la presenza di batteri acido-alcol resistenti. L'esame batterioscopico richiede un controllo di qualità interno ed una procedura operativa standard. Questo laboratorio riferisce il campione ad un laboratorio di livello superiore per il proseguimento delle indagini. Non esegue saggi molecolari e non ha bisogno di particolari attrezzature di sicurezza, ma è raccomandabile almeno la presenza di una cappa biologica di classe II.

Laboratorio di livello 2

La sua attività consiste nell'eseguire sia l'esame microscopico che quello colturale, nonché test standardizzati di diagnostica molecolare. Esso è, pertanto, in grado di identificare il Mycobacterium tuberculosis complex. E' anche in grado di eseguire i test di sensibilità ai farmaci antitubercolari di prima linea. Riceve campioni dal laboratorio di livello 1 ed il bacino di utenza è di circa un milione di abitanti. La sezione di micobatterologia è separata dal resto del laboratorio di microbiologia da una zona neutra dove non si processano campioni biologici (anticamera). Ha un programma di formazione e di aggiornamento periodico degli operatori e partecipa a controlli di qualità esterna. Il livello 2 si qualifica come tale se esegue un certo numero di esami colturali ogni mese, tale da garantire il mantenimento nel tempo del richiesto livello di competenza. Possiede una cappa biologica di sicurezza di classe II ed una centrifuga anti-aerosol.



Laboratorio di livello 3

Si tratta di un laboratorio con tutte le prerogative del precedente livello, ma con una più piena expertise di identificazione definitiva di una qualsiasi specie di micobatterio. Esegue i test di sensibilità anche agli agenti antitubercolari di seconda linea ed ha particolare expertise per le diagnosi molecolari. Raccoglie e tipizza ceppi e coordina e gestisce test di proficiency e controlli di qualità a livello regionale o nazionale con particolare riferimento alla raccolta e tipizzazione di isolati di micobatteri da cluster epidemici. Partecipa a test di proficiency internazionali, ha rapporti collaborativi con analoghi laboratori internazionali e coordina/gestisce programmi di formazione e di aggiornamento degli operatori. Le sue attività sono particolarmente indicate in caso di epidemie e per la conoscenza di quadri epidemiologici della tubercolosi e di altre micobatteriosi sostenute da ceppi antibiotico-resistenti. Funziona da Centro di riferimento regionale/nazionale ed ha un bacino di utenza di 5-10 milioni di abitanti. Per questo livello è raccomandabile la presenza di un laboratorio di contenimento di biosicurezza di classe terza. Ha un responsabile con adeguato curriculum professionale nel settore della micobatteriologia.

Il **Laboratorio di Riferimento Regionale per la diagnosi microbiologica avanzata** è stato individuato dalla Regione Calabria presso la Struttura di Microbiologia e Virologia del Presidio Ospedaliero di Lamezia Terme (D.G.R. n. 36/2007 e Circolare prot. 9508/SIAR del 27 Aprile 2011).

Riferimenti telefonici: 0968 208761 – 0968 208024 – 0968 208027

A) RACCOLTA, CONSERVAZIONE E INVIO DEI MATERIALI BIOLOGICI

La ricerca di *Mycobacterium tuberculosis* può essere effettuata su qualsiasi tipo di materiale biologico e permette, in caso di suo reperimento, di fare diagnosi eziologica di malattia tubercolare. Il ritrovamento di *Micobatteri non tubercolari* deve essere invece attentamente valutato, potendo costituire una semplice contaminazione, una colonizzazione o una micobatteriosi.

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

Per la raccolta dei campioni, da sottoporre ad indagini microbiologiche per la ricerca di micobatteri, occorre utilizzare contenitori monouso in plastica, sterili e con chiusura a vite.

Per evitare l'essiccamento dei campioni di piccole dimensioni come i frammenti biotici, si possono aggiungere nel contenitore alcune gocce di soluzione fisiologica sterile. Al momento della raccolta, il personale infermieristico deve verificare l'idoneità del campione.

La raccolta deve avvenire, prima di iniziare la terapia antibiotica specifica per malattia tubercolare o per micobatteriosi. Non devono essere utilizzate sostanze fissative o conservanti.

Per materiali biologici per cui è possibile ripetere la raccolta (urine, espettorato, etc.) si consiglia la processazione di tre campioni raccolti in tre giorni consecutivi.

I campioni devono essere inviati in laboratorio al più presto (idealmente entro mezz'ora, comunque entro 24 ore); fino al trasferimento in laboratorio tutti i campioni devono essere conservati in frigorifero, ad eccezione del sangue che deve essere conservato a temperatura ambiente; laddove non sia possibile l'invio immediato la conservazione è possibile fino ad un massimo di 4 giorni a 4°C.

Le emocolture, se non prontamente inviate, vanno conservate a temperatura ambiente e al riparo dalla luce.



Sospetta TB polmonare, bronchiale, tracheale o laringea: devono essere inviati 3 campioni di espettorato spontaneo (almeno 5 ml), raccolti di primo mattino, prima di colazione, in 3 giorni consecutivi; 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.

L'espettorato indotto deve essere ottenuto per tre mattine consecutive facendo inalare, prima di colazione, con respiri lenti e profondi, soluzione ipertonica per 15-20 minuti.

I campioni di aspirato gastrico devono essere tamponati con bicarbonato di sodio.

Se i campioni sono ritenuti non idonei o comunque non processabili, la motivazione del rifiuto deve essere comunicata ai reparti di provenienza. 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. Per la spedizione di campioni ad altri Centri di diagnosi (p.e. Centro di Riferimento Regionale) esistono regole generali per l'invio di sostanze infette, campioni biologici e diagnostici alle quali può essere fatto riferimento (*v. Manuale di biosicurezza in laboratorio, Annali dell'ISS, Supplemento al n. 2, vol. 31, pagg. 44-49, 1995*).

Tabella 4

Campioni clinici

Materiale	Quantità	N. campioni	Campioni non idonei
Aspirato gastrico	≥ 5/10 ml raccolto al mattino a digiuno	3 in giorni consecutivi	campioni non neutralizzati con carbonato di sodio
Boncolavaggio (BAL) Spazzolatura bronchiale	≥ 5 ml		
Espettorato	5/10 ml raccolti al mattino	3 in giorni consecutivi	saliva, pool di escreti
Espettorato indotto	5/10 ml raccolti al mattino	3 in giorni consecutivi	
Feci	> 0,1 grammi		campioni congelati
Liquidi cavitari	almeno 5-10 ml in contenitore con eparina		
Liquor CR	≥ 2 ml		
Midollo osseo	q. massima possibile in provetta con eparina o isolator 1.5		campione coagulato, campione in provetta con EDTA
Prelievi bioptici	≥ 1 grammo di tessuto		campioni in formalina
Pus	q. massima possibile		tamponi
Sangue	10 ml in provetta con eparina o Isolator	3 campioni in 3 mattine consecutive	sangue coagulato o raccolto in provetta con EDTA
Sangue mestruale	alcuni ml raccolti al 2° - 3° giorno di flusso in provetta con eparina		sangue coagulato
Urine	urina del mattino raccolta con la tecnica del mitto intermedio (almeno 40 ml)	3 giorni consecutivi	urine delle 24h, urine da sacca
Aspirato trans-tracheale e broncospirato		Possibilmente 3 in giorni consecutivi	



Richiesta

La richiesta degli esami microbiologici, qualunque sia il modello, deve riportare i seguenti dati:

- ❑ I dati anagrafici del paziente, compresa la tessera sanitaria o il codice fiscale; tali dati devono corrispondere a quelli presenti sull'etichetta del contenitore;
- ❑ il nome del clinico richiedente e il suo recapito telefonico;
- ❑ indagine richiesta: Esame microscopico, Esame colturale, Ricerca di genoma di MTC, Resistenze genetiche, Test di sensibilità;
- ❑ il tipo di materiale biologico inviato, il giorno e l'ora della raccolta;
- ❑ se l'esame richiesto ha scopo diagnostico o di controllo (in tal caso riportare le settimane di trattamento);
- ❑ l'esistenza eventuale di:
 - precedente isolamento (specificare);
 - precedente trattamento TB (specificare);
 - farmaco-resistenza (specificare).

B) ESAME MICROSCOPICO

È la prima tappa da effettuare nella diagnosi di laboratorio della malattia tubercolare e, sebbene la sensibilità sia bassa, il numero di bacilli alcol-acido resistenti (BAAR) presenti correla con il rischio di trasmissione interumana.

Si tratta di un test eseguibile su qualsiasi campione biologico, ad eccezione del sangue, poiché la carica batterica è inferiore alla soglia di sensibilità del metodo (5×10^3 batteri per ml di campione).

Tecnica

- **Preparare lo striscio**, in doppio, su 2 *distinti vetrini* (uno di riserva), dal sedimento di campioni precedentemente concentrati, utilizzando *vetrini ben sgrassati* ed opportunamente *contrassegnati* con i dati identificativi del paziente.
- **Eseguire lo striscio**, trasferendo con una *pipetta sterile* una adeguata *quantità di sedimento*, tale da ricoprire uniformemente una superficie di circa 1,5 x 1,5 cm, evitando che il preparato risulti troppo spesso.
- Per il sedimento del *liquor cefalo-rachidiano* depositare una goccia al centro del vetrino, lasciare asciugare all'aria, ripetere questa operazione per tre volte, ponendo ogni volta una goccia nuova su quella precedente.
- Se la quantità di liquor risulta insufficiente per eseguire l'esame batterioscopico, la ricerca di genoma e l'esame colturale, preferire l'esecuzione degli ultimi due (hanno maggiore sensibilità).
- **Lasciare asciugare i vetrini all'aria.**
- **Fissare i vetrini secondo uno di questi metodi:**
 - *su piastra riscaldante (65°-75°C) per due ore;*
 - *passandoli per 3-4 volte sulla fiamma blu o incolore del becco Bunsen;*
 - *immergendoli in metanolo assoluto per 1 minuto.*
- **Colorazione dei vetrini:**
 - *per i laboratori con una routine giornaliera inferiore ai 5 campioni, la colorazione da preferire è quella di Ziehl-Neelsen (in alternativa Kinyoun).*
 - *per routine più numerose è consigliata la colorazione con fluorocromi.*

Refertazione

- Se il test è negativo refertare: “ *negativa la ricerca di bacilli alcool-acido resistenti;*”
- Se il test è positivo refertare, in base alla colorazione utilizzata, come riportato nella tabella 5.



Tabella 5

Schema di refertazione

Carbolfucsina (100 x)	Auramina (40 x)	Referto
1-2/vetrino	1-2/70 campi	rari bacilli acido-alcol resistenti (ripetere)
1-9/100 campi	2-18/50 campi	+
1-9/10 campi	4-36/10 campi	++
1-9/campo	4-36/campo	+++
>9/campo	>36/campo	++++

Controllo di Qualità interno

Al fine di verificare la corretta esecuzione della *colorazione* e la qualità dei coloranti in uso, è necessario aggiungere, nella serie di vetrini in lavorazione, un vetrino contenente sicuramente BAAR ed uno contenenti bacilli non-BAAR (E. coli).

Segnalazione della Positività

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.

C) ESAME COLTURALE

L'esame colturale rappresenta il test di riferimento della diagnosi microbiologica di tubercolosi e deve essere sempre eseguito, anche quando non espressamente richiesto.

Nell'esecuzione dell'esame, per ridurre i tempi di refertazione, è consigliato abbinare un terreno solido ed un terreno liquido, in quanto quest'ultimo è caratterizzato da tempi di crescita dei micobatteri notevolmente ridotti.

I terreni all'uovo, come il Lowenstwein-Jensen, vanno comunque utilizzati, poiché alcune rare specie di micobatteri non sono in grado di svilupparsi nei terreni liquidi.

Decontaminazione e fluidificazione

La maggior parte dei campioni biologici destinati alla ricerca di micobatteri contengono *batteri contaminanti a rapida crescita*, che - se non eliminati mediante decontaminazione - impediscono lo sviluppo dei micobatteri nei terreni di coltura.

I *campioni contenenti muco* devono essere anche preventivamente *fluidificati*, per permettere al decontaminante di raggiungere in maniera ottimale sia i batteri contaminanti che i micobatteri.

Dal momento che i micobatteri sono più resistenti dei comuni *batteri contaminanti* al trattamento con acidi o con alcali, queste sostanze vengono ampiamente utilizzate per garantire la decontaminazione dei campioni clinici.

Il metodo più frequentemente utilizzato in laboratorio è il sistema, che utilizza come *decontaminante* l'idrato di sodio (NaOH) e come *fluidificante* la N-acetil-L-cisteina (NALC).



Semina nei terreni solidi e nei brodi

Il sedimento ottenuto dopo decontaminazione e successiva *concentrazione* deve essere inoculato sia in terreno solido che in terreno liquido.

I *terreni solidi a becco di clarino* vengono incubati in posizione orizzontale e con il tappo allentato per una settimana: trascorso tale tempo, il tappo viene serrato ed i flaconi vengono incubati in posizione verticale per 8 settimane. Ispezionare i terreni almeno una volta alla settimana.

Per i *brodi* seguire le istruzioni della ditta produttrice ed incubare per 8 settimane.

Verificare l'alcol-acido resistenza dei microrganismi cresciuti nei terreni, eseguendo una colorazione specifica su preparato microscopico di colonia, se la crescita è avvenuta su terreno solido, o dal sedimento dopo centrifugazione, se la crescita si è verificata nel brodo.

Controllo di Qualità interno

Per verificare l'efficacia del decontaminante è necessario inoculare il sedimento ottenuto per l'esame colturale, anche su piastre di agar sangue. Dopo incubazione a 37 °C per 24/48 h di norma crescono solo rarissime colonie. È necessario registrare la percentuale di campioni contaminati: difatti sono accettabili *valori di contaminazione* compresi tra il 3 ed il 5%, mentre contaminazioni superiori al 5% (*decontaminazione troppo debole*) e valori al di sotto del 3% (*decontaminazione troppo energica*) dovranno essere riportati verso i valori ideali. Per verificare la fertilità di ogni nuovo lotto di terreno di coltura si dovrebbero inoculare ceppi di *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium complex* e *M. fortuitum*.

D) TEST DI SENSIBILITÀ

I bacilli tubercolari sono intrinsecamente resistenti a molti antibiotici di uso generale e sono sensibili solo ad un ristretto numero di farmaci, alcuni dei quali non trovano altri impieghi terapeutici.

Possono essere eseguiti su terreno agarizzato o su terreni liquidi, secondo le istruzioni delle ditte produttrici.

L'isolamento sempre più crescente di ceppi MDR (*multidrug resistance*, resistenza ad almeno Rifampicina ed Isoniazide) ed XDR (*extensive drug resistance*, resistenza, oltre a Rifampicina ed Isoniazide, anche ad almeno uno dei farmaci antitubercolari iniettabili di seconda scelta - Amikacina, Capreomicina, Kanamicina - ed a tutti i fluorichinoloni attivi sui micobatteri - Ciprofloxacina, Gatifloxacina, Moxifloxacina, Ofloxacina - ha reso necessario eseguire il test di sensibilità a tutti i ceppi di primo isolamento e su tutte le colture ancora positive dopo tre mesi di terapia.

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 *Streptomycin*.

Per l'Isoniazide, è indicato il saggio di due concentrazioni (critica ed alta concentrazione).

In seguito a riscontro di resistenze nel test di base a Rifampicina e/o Isoniazide, l'indagine si estenderà anche ai farmaci di seconda linea. L'antibiogramma per questi farmaci è eseguito dal Centro di Riferimento Regionale al quale deve essere inviato tempestivamente il ceppo batterico.

Determinazione molecolare della resistenza

Per avere, in tempi brevi, indicazioni sul comportamento del ceppo in esame verso alcuni dei farmaci antitubercolari, per una corretta gestione sia del caso clinico, che dei contatti da sottoporre a terapia, è necessario eseguire la ricerca delle eventuali resistenze genetiche a: Rifampicina, Isoniazide, Etambutolo, Fluorochinoloni, Aminoglicosidi. Tale esame è eseguito dal Centro Regionale di Riferimento ed è pertanto necessario inviare al Centro il campione biologico positivo al test batterioscopico entro 24 ore.



Controllo di qualità interno

L'attività dei farmaci può essere controllata utilizzando ceppi di *M. tuberculosis* resistenti a ciascun farmaco e ceppi sensibili a tutti i farmaci.

E) IDENTIFICAZIONE DI MTC DA CAMPIONE BIOLOGICO

I test di amplificazione degli acidi nucleici (DATs) su campione biologico trovano indicazione solo nella fase diagnostica e non nel follow-up della TB.

La necessità di disporre di sistemi capaci di individuare precocemente la presenza di MTC in campioni biologici vari, ha portato allo sviluppo di tecniche di amplificazione, che consentono in **poche ore di ottenere milioni di copie di sequenze nucleotidiche selezionate** in modo da abbreviare significativamente rispetto all'esame colturale i tempi della diagnostica di laboratorio.

I test di diagnostica molecolare non possono essere utilizzati da soli per la diagnosi di malattia tubercolare, ma vanno necessariamente integrati con l'esame microscopico e, soprattutto, con l'esame colturale.

Esistono in commercio test capaci di evidenziare con elevata sensibilità (97%) e specificità (84%) la presenza di genoma di MTC soprattutto nei campioni clinici di natura respiratoria (espettorati, tracheo-aspirati, bronco-aspirati, bronco-lavaggi). in cui l'esame microscopico abbia evidenziato la presenza di BAAR.

Per i campioni biologici di altre sedi o per campioni respiratori con esame microscopico negativo la sensibilità dei test si riduce: pertanto un eventuale esito negativo non esclude una malattia tubercolare in atto. deve essere interpretato sulla base di attente valutazioni cliniche.

Controllo di Qualità interno

Oltre ai controlli positivo, negativo e di amplificazione contenuti nei kit commerciali è necessario inserire un controllo positivo preparato da colture di MTC ed un controllo negativo per verificare tutte le fasi del processo analitico.

F) EMOCOLTURA

La sepsi da micobatteri tubercolari è comunemente associata alla tubercolosi miliare, mentre le *sepsi da micobatteri non tubercolari* è associata ad AIDS o alla presenza di altre gravi compromissioni del sistema immunitario.

Modalità di prelievo del campione e tempi di incubazione.

Accanto al classico *prelievo ematico* mediante venopuntura, può essere praticata la *mielocoltura* o, nel caso si sospetti una tubercolosi dell'apparato genitale femminile, una *coltura di sangue mestruale*.

Si possono inoculare gli **specifici flaconi** (se disponibili in reparto), altrimenti il sangue può essere raccolto in provette contenente *eparina* o *sodio polianethol sulfonato* (SPS) ed i campioni così ottenuti andranno inviati in laboratorio ove verranno inoculati negli **specifici flaconi**.

Non sono idonei i campioni prelevati in provette contenenti *acido etilen-diamino-tetra-acetico* (EDTA), poiché tale sostanza è un inibitore della crescita dei micobatteri.



I campioni di sangue o i flaconi per emocoltura, che non possono essere processati subito, vanno tenuti a temperatura ambiente e al riparo dalla luce.

È consigliabile incubare i campioni fino ad 8 settimane, anche quando i protocolli dei sistemi in uso prevedono tempi più brevi.

Per discriminare la crescita di micobatteri dalle contaminazioni, verificare l'alcol-acido resistenza dei microrganismi cresciuti nei terreni, eseguendo una colorazione specifica su preparato microscopico del sedimento.

Controllo di Qualità interno

La fertilità di ciascun lotto di terreno impiegato per emocolture deve essere controllata con un ceppo di *M. tuberculosis* ed uno di *M. intracellulare*.

G) IDENTIFICAZIONE DEI MICOBATTERI

È necessario identificare tutti i micobatteri ottenuti dalle colture, poiché la diagnosi e la terapia sono strettamente correlate alla specie identificata.

Di fondamentale importanza è la differenziazione, che deve essere fatta tra MTC ed altri micobatteri non tubercolari (MNT). I laboratori che non sono in grado di eseguire l'identificazione devono inviare i ceppi al Centro Regionale di Riferimento.

Controllo di Qualità interno

Si raccomanda l'uso nelle sedute analitiche di ceppi noti di micobatteri.

H) PROGRAMMA DI VALUTAZIONE ESTERNA DI QUALITÀ

I laboratori di Micobatteriologia sono tenuti a partecipare ad un periodico programma esterno di qualità ed ottenere la certificazione necessaria a garantire la correttezza di ogni aspetto della diagnostica erogata.

I laboratori devono comunicare al Centro Regionale di Riferimento le attività diagnostiche svolte, il relativo tipo di Controllo di Qualità Esterno utilizzato e la sua periodicità.

I) RACCOLTA DEI DATI EPIDEMIOLOGICI

I laboratori che eseguono indagini micobatterologiche devono comunicare annualmente al Centro Regionale di riferimento diagnostico tutti i dati relativi agli isolati ottenuti (la scheda di raccolta dei dati microbiologici è inviata dal Centro di Riferimento Regionale) entro i primi mesi dell'anno successivo.



6.2.3. Diagnostica per immagini

L'indagine radiologica standard e la TAC rimangono i supporti principali della diagnosi clinica di TB in ogni localizzazione.

La radiografia standard del torace va sempre praticata, anche nelle forme extrapolmonari.

Sebbene alcuni quadri radiologici abbiano un'elevata specificità per una TB attiva (p.e. infiltrato apicale escavato, 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 ilo-mediastiniche 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 cavitare.

6.2.4. 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.

6.2.5. Indagini endoscopiche

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 o broncolavaggio, quando non sia possibile ottenere adeguati campioni di espettorato spontaneo o indotto.

6.2.6. Terapia ex iuvantibus

La terapia ex iuvantibus 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.

La decisione di intraprendere una terapia ex iuvantibus della TB va sempre preceduta, ove possibile, dalla raccolta di materiale suscettibile di essere sottoposto alle indagini microbiologiche 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.

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



7. GESTIONE DEL CASO

7.1. Informazione e Counseling

La *presa in carico* del caso **va preceduta** da una serie di informazioni da impartirsi in modo da rendere il paziente e gli eventuali familiari 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 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.

7.2. Follow-up

Ogni caso di TB, per il quale non ricorrano le indicazioni al ricovero ospedaliero, o successivamente allo stesso, può essere preso in carico o da una struttura ambulatoriale ospedaliera (pneumologia o malattie infettive) o dal DF dell'ASP di residenza; presso tali strutture viene eseguito il follow-up di tutti i pazienti e di tutte le forme di TB, secondo due possibili modalità:

- follow-up diretto,
- follow-up indiretto.

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.



7.2.1. Follow-up diretto

Si realizza quando il paziente, *ab initio*, si trova sotto il controllo diretto del DF dell'ASP 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.

7.2.2. Follow-up indiretto

Si realizza:

- a) quando il paziente è temporaneamente **ricoverato presso un reparto**
- b) 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.

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.

7.3. Gestione del 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.

7.4. L'isolamento respiratorio

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

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.
- 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 FFP3 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/FFP3.

A) Isolamento Ospedaliero

I reparti che accettano, anche solo in fase diagnostica, forme tubercolari bacillifere o sospette tali, devono:

- disporre di **zone di isolamento confacenti alle disposizioni di legge;**
- **porre in atto un corretto utilizzo dei Dispositivi Individuali di Protezione.**

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, la radiologia 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.

Si riportano di seguito i criteri per stabilire *l'indicazione all'isolamento/la sospensione dell'isolamento* prospettati dalle linee guida ministeriali.

Tabella 6

Criteria per stabilire l'indicazione all'isolamento - Criteria di sospensione dell'isolamento

(cfr. Linee guida ministeriali)

H 4.1	Se ricoverato in Ospedale, un paziente con sospetta TB va posto in isolamento respiratorio.	C
H 4.2	Il paziente con sospetta TB respiratoria posto in isolamento respiratorio deve permanervi fino a quando sia stata esclusa una diagnosi di TB.	C
H 4.3	I pazienti ricoverati in Ospedale per i quali sia posta una diagnosi di TB respiratoria e che abbiano un esame microscopico dell'espettorato positivo per BAAR, devono permanere in isolamento fino a quando non abbiano completato almeno 2 settimane di terapia appropriata, stiano migliorando clinicamente ed abbiano tre espettorati consecutivi (ovvero un aspirato gastrico) negativi all'esame microscopico per BAAR, raccolti in giorni diversi.	C
H 4.4	I pazienti ricoverati in Ospedale per i quali sia posta una diagnosi di TB respiratoria e che non abbiano mai presentato positività per BAAR all'esame microscopico dell'espettorato (avendone eseguiti almeno tre ed indipendentemente dai risultati di esami microscopici su BAL o di esami molecolari su campioni respiratori) devono permanere in isolamento fino a quando non abbiano completato almeno 2 settimane di terapia appropriata e stiano migliorando clinicamente.	D
H 4.5	I bambini e gli adolescenti di ogni età che presentino caratteristiche di malattia simili a quelle dell'adulto (ad es. tosse produttiva e lesioni cavitari o lesioni estese del lobo superiore alla radiografia del torace) dovranno essere considerati potenzialmente contagiosi al momento della diagnosi. I bambini con sospetta o provata TB congenita dovranno essere considerati contagiosi.	C



H 4.6	I pazienti con TB respiratoria potranno essere dimessi dall'Ospedale qualora lo consentano le condizioni cliniche quando abbiano completato almeno 2 settimane di terapia appropriata e stiano migliorando clinicamente.	D
H 4.7	Pazienti con TB MDR sospetta o accertata dovrebbero proseguire l'isolamento finché non si sia ottenuto un esame colturale negativo di campioni respiratori ovvero si dimostri che la TB è causata da un ceppo non MDR e ricorrano le condizioni sopra descritte per la sospensione dell'isolamento.	D
H 4.8	Per i pazienti con TB MDR può essere comunque presa in considerazione la dimissione ove sia presente un chiaro miglioramento clinico e si siano ottenuti tre espettorati consecutivi negativi all'esame microscopico per BAAR, raccolti in giorni diversi.	D

Si riportano di seguito i criteri *relativi alle modalità di attuazione dell'isolamento respiratorio* prospettati dalle linee guida ministeriali.

Tabella 7

Criteri relativi alle modalità di attuazione dell'isolamento respiratorio

(cfr. Linee guida ministeriali)

H 5.1	I pazienti con TB respiratoria sospetta o accertata vanno posti in isolamento in stanze singole chiaramente riconoscibili mediante l'apposizione di segnaletica standardizzata che riporti la data di isolamento.	D
H 5.2	L'isolamento respiratorio per tutti i pazienti con TB sospetta o accertata andrebbe realizzato preferibilmente in stanze a pressione negativa o, ove queste non siano disponibili, in stanze con ventilazione verso l'esterno.	D
H 5.3	L'isolamento in stanze a pressione negativa è necessario per: <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> pazienti con TB MDR sospetta o accertata;<input type="checkbox"/> pazienti con TB respiratoria in reparti nei quali siano ordinariamente presenti pazienti gravemente immunodepressi (ad esempio pazienti con AIDS).	D
H 5.4	Le stanze a pressione negativa dovranno rispondere almeno alle seguenti specifiche tecnologiche: <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> mantenimento di una pressione negativa continua (2.5 Pa) rispetto alla pressione a livello del corridoio con controlli seriatì della pressione o continui attraverso dispositivi automatici;<input type="checkbox"/> le stanze dovranno essere ben sigillate all'esterno e dotate di dispositivi che facciano chiudere automaticamente le porte;<input type="checkbox"/> la ventilazione dovrà assicurare ≥ 12 ricambi d'aria per ora per le stanze di nuova costruzione e ≥ 6 ricambi d'aria per ora per quelle già esistenti;<input type="checkbox"/> l'aria dovrà essere emessa direttamente all'esterno e lontano da riprese d'aria. Se ciò non fosse possibile e se l'aria sarà fatta ricircolare, sarà necessario filtrarla attraverso filtri HEPA	D
H 5.5	Il corretto funzionamento delle stanze a pressione negativa va verificato con controlli periodici	D
H 5.6	Ai pazienti ricoverati in isolamento respiratorio per TB contagiosa, accertata o sospetta, deve essere richiesto, con spiegazioni adeguate, di indossare una maschera chirurgica ogni qualvolta escano dalla stanza. È auspicabile che i pazienti con TB MDR sospetta o accertata non lascino la stanza se non per motivi strettamente assistenziali.	D



Si riportano - infine - i criteri relativi all'esecuzione di *procedure diagnostiche/interventi particolari* nei pazienti posti in isolamento respiratorio, per come prospettati dalle linee guida ministeriali.

Tabella 8

Esecuzione di procedure diagnostiche e di particolari interventi sanitari nei pazienti in isolamento

(cfr. Linee guida ministeriali)

H 5.7	L'isolamento respiratorio deve comunque essere organizzato in modo tale da non determinare ritardi nell'esecuzione di procedure diagnostiche o terapeutiche delle quali il paziente abbia necessità e nel rispetto della dignità del paziente.	D
H 5.8	Le procedure diagnostiche generanti aerosol come la fibrobroncosopia (FBS), l'esecuzione di induzione dell'espettorato, la nebulizzazione, dovrebbero essere eseguite in aree appositamente attrezzate e ventilate (a pressione negativa e con almeno ≥ 12 ricambi di aria per ora) per tutti i pazienti con sospetta o accertata TB respiratoria e per tutti i pazienti, indipendentemente dal sospetto di TB, in ambiti assistenziali nei quali siano presenti soggetti immunodepressi.	D
H 5.9	Se necessario un intervento chirurgico d'urgenza in un paziente affetto da TB contagiosa accertata o sospetta, è opportuno programmare lo stesso come ultimo della lista in modo da provvedere al maggior numero di ricambi d'aria possibili dopo l'intervento. Il personale dovrà utilizzare facciali filtranti approvati FFP3 senza valvola espiratoria o comunque rispondenti ai requisiti tecnici previsti per le mascherine chirurgiche. L'intubazione e l'estubazione del paziente devono essere effettuate possibilmente nella stanza di isolamento respiratorio. In caso sia necessario effettuare tale manovre in sala operatoria la porta della stessa dovrà essere chiusa in modo da assicurare per un tempo adeguato i ricambi d'aria sufficienti a rimuovere il 99% delle particelle aeree; in sala operatoria è opportuno prevedere un possibile uso temporaneo di filtro HEPA aggiuntivo portatile.	D
H 5.10	Non sono necessarie procedure specifiche o straordinarie per la sanificazione delle stanze di isolamento per pazienti con TB. Le corrette procedure di decontaminazione, pulizia e sterilizzazione degli strumenti critici utilizzate ordinariamente sono sufficienti anche a prevenire il rischio di trasmissione del micobatterio tubercolare.	C

B) 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.

7.5. La terapia direttamente osservata (DOT)

La metodica DOT è raccomandata nella fase iniziale della TB HIV-associata (grado AI), nei casi di sospetta o accertata resistenza ai farmaci antitubercolari, nei casi in cui si sospetta una scarsa aderenza alla terapia (p.e. nei soggetti con storia di precedente fallimento terapeutico, nei soggetti alcolisti, tossicodipendenti, senza fissa dimora, nei soggetti con patologia psichiatrica, ecc.) e negli schemi di terapia con assunzione tri-settimanale dei farmaci.

La priorità nell'uso della metodica DOT (grado AII) va quindi data nei seguenti casi: forme polmonari escretorio-positive, fallimenti terapeutici, farmacoresistenza, recidive, infezione da HIV, precedenti trattamenti antitubercolari, tossicodipendenza attiva o pregressa, malattie psichiatriche e demenze, precedente non aderenza al trattamento.

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

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

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

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



7.5.1. DOT in regime di ricovero ospedaliero

Il regime di ricovero ospedaliero realizza le condizioni ottimali per il controllo diretto della terapia. L'*ospedalizzazione* è 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.

7.5.2. DOT in regime di trattamento ambulatoriale

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

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.

7.6. Il trattamento sanitario obbligatorio (TSO)

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.

7.7. La riammissione in comunità

La decisione di riammettere un soggetto con tubercolosi inizialmente bacillifera in **ambiti di lavoro**, che implicano un **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 su tre campioni raccolti in mattine diverse.

Condizioni in cui oltre al miglioramento clinico e alla corretta condotta terapeutica è richiesta la **conversione batteriologica**:

- 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).



7.8. Il ricovero ospedaliero

La TB non è di per sé patologia, che comporti il **ricovero ospedaliero**. Qualora tuttavia ricorrano le indicazioni per il ricovero, quest'ultimo deve terminare col venir meno dei criteri che l'hanno determinato.

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 **ricidiva, 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.

7.9. 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**.

- dati anagrafici;
- anamnesi;
- esame obiettivo;
- analisi di laboratorio (routine);
- TST / IGRA;
- esami microscopici e colturali, antibiogrammi, test di diagnostica molecolare;
- diagnostica per immagini della sede interessata e del torace;
- esami strumentali e istologici, consulenze e il referto di eventuale autopsia;
- quadro della terapia con schema adottato ed eventuali variazioni, completo di controlli *routinari* di peso e obbiettività ed eventuali commenti;
- classificazione del paziente (in base al tipo di caso);
- iter della malattia 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,
 - in base agli strumenti diagnostici (privilegiando il grado di certezza superiore),
- classificazione in base all'esito del trattamento.
-

8. IL FOLLOW-UP

Il follow-up include un insieme di procedure di routine, indispensabili per la gestione di qualsiasi caso di TB, volte a guidare la condotta terapeutica ed a monitorare l'evoluzione della malattia:



8.1. 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 9

Controlli di routine

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

**Legenda:**

- (1) comprende:
 - **Esame microscopico, Esame colturale, DATs, ricerca resistenze genetiche e Antibiogramma** [esame microscopico e coltura, quando negativi, vanno controllati dopo un mese per sancire la conversione batteriologica];

- (2) comprende:

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° sett. va praticato nelle forme cavitare: 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) comprende:
 - **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) Serve per la ricerca di segni microscopici e chimici di malassorbimento e parassitosi intestinali nei casi sospetti e nei 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° settimana dimostra l'inefficacia del trattamento attuato. Il paziente va considerato "non responder" e la causa va possibilmente individuata e rimossa. Se sono insorte resistenze, applicare lo schema appropriato, altrimenti intraprendere un trattamento con schema di Categoria II.

8.2. 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. 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
- Trattamento completato
- Fallimento terapeutico
- Trattamento interrotto *
 - per effetti collaterali
 - per mancata adesione alla terapia
- Trasferito ad altro Centro **
- Perso al follow-up
- Deceduto

* 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 (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).
- la **non compliance** può dare luogo ad interruzioni che potranno condizionare la condotta terapeutica, 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 Centro che porterà a termine il follow-up. Possono fare eccezione quei casi trasferiti fuori regione, di cui non sia possibile recuperare l'esito.

9. IL TRATTAMENTO TERAPEUTICO

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;
- l'esecuzione di un test di farmaco sensibilità;
- 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, Streptomicina. (in rosso nella Tab. 10).

□ **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.

Tabella 10

Elenco farmaci antitubercolari

Farmaco	Acronimo	Farmaco	Acronimo
Amikacina	Am	Linezolid	Lzd
Levofloxacin	Lfx	Moxifloxacin	Mfx
Ciprofloxacina	Cfx	Ofloxacin	Ofx
Viomicina	Vi	Pirazinamide	Pzd (Z)
Kanamicina	Km	Ac. Paminosalicilico	PAS
Capreomicina	Cm	Protionamide	Pto
Cicloserina	Cs	Rifampicina	Rmp (R)
Etambutolo	Emb (E)	Rifabutina	Rb
Etionamide	Eto	Streptomicina	Sm (S)
Gatifloxacin	Gfx	Thiacetazone	Th
Isoniazide	Inh (H)	Terizidone	Trd



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), Ofloxacina (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

Un caso “nuovo” si presume sensibile ai farmaci di prima linea, se non si verificano 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.

Lo schema per il trattamento del caso “nuovo” farmaco-sensibile 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.

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 modalità riportate nella seguente tabella:

Tabella 11

Schema di trattamento delle forme non gravi di casi “nuovi”

Fase intensiva		Fase di continuazione			
farmaci	frequenza e durata	farmaci	frequenza e durata	formula	n. 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 Streptomina (2HRZS) oppure, se si ha la certezza che il paziente è HIV negativo e che non esiste MDR, può essere omissa.

**B) Trattamento delle forme gravi****Tabella 12****Schema di trattamento delle forme gravi di casi "nuovi"**

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

C) Caso farmaco-sensibile non rispondente al trattamento

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.

10 PREVENZIONE DELLA TUBERCOLOSI

La strategia per la prevenzione della malattia tubercolare prevede:

- La diagnosi tempestiva ed il trattamento adeguato di tutti i casi di malattia tubercolare in fase attiva;
- L' identificazione tempestiva dei contatti del caso indice, lo screening e l'offerta di adeguata terapia ai soggetti infetti o malati;
- Lo screening dei gruppi ad alto rischio per ITBL ed offerta di adeguata terapia ai soggetti infetti o malati.

10.1. Lo screening dei soggetti a rischio

Lo scopo dello screening è l'identificazione tempestiva di casi di malattia attiva, l'individuazione dei portatori di ITBL ed il trattamento necessario a prevenire l'evoluzione dell'infezione verso la 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.

Strumenti dello screening sono:

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

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**.

**Tabella 13****Cut-off negli adulti**

Cut off	Gruppo a rischio	Quando eseguire il TST
≥ 5 mm	Soggetti HIV positivi	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.
	Immunodepressi (trapiantati d'organo, soggetti affetti da altre patologie in terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisione 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
	Immigrati ospiti dei CIE	All'ingresso nella struttura
	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 **: - personale istituti di pena - personale dei CIE - 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:	Al momento della diagnosi
	- Sillicosi - 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	
≥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



Tabella 14
Cut-off nei bambini

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.
	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:	Al momento della diagnosi
	- Diabete mellito	
	- Insufficienza renale cronica	
- Leucemia o linfomi		
- Malnutrizione/calcolo ponderale > 10 % del peso corporeo ideale		
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). (va ridotto il carattere)



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,
- 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 possibile 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 i costi elevati.

- costo elevato del test rispetto al TST, pur considerando 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.

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.

Il test di Mantoux rimane, ad oggi, il sistema diagnostico di riferimento da utilizzare per lo screening dell'ITL nei contatti di TBC. I test IGRA possono essere utilizzati

-come conferma nei soggetti positivi all'intradermoreazione, ma con anamnesi positiva per vaccinazione. Un esito negativo del test IGRA in questi pazienti può essere interpretato come assenza di infezione;

-nei soggetti HIV positivi con bassa conta di CD4+ e nei pazienti con gravi compromissioni del sistema immunitario. Un esito negativo del TST deve essere seguito dall'esecuzione del test IGRA.



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 (es. immunodepressi, bambini < 5 anni). 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: su tutti i contatti con Rx compatibile con TB andrà eseguita la ricerca di BAAR su tre campioni di escreato.

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 in trattamento con farmaci capaci di ridurre le difese immunitarie e aumentare il rischio di progressione da ITL 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 (Tabella 15).

Tabella 15

Condizioni favorevoli la TB

Condizioni favorevoli a carattere individuale	Condizioni favorevoli a carattere sociale
età estreme	contatti di persone affette da TB contagiosa
abuso di alcool	immigrati da Paesi ad alta endemia
uso di droghe i.v.	operatori sanitari
post-partum	soggetti istituzionalizzati (quali ospiti di case di riposo, reclusi, ospiti in comunità per tossicodipendenti, ecc.)
tabagismo	soggetti senza fissa dimora
malnutrizione	

Per la particolare importanza che assumono negli interventi di controllo della TB, vengono trattati singolarmente di seguito i gruppi più a rischio:

- i contatti di persone affette da TB contagiosa,
- gli immigrati da paesi ad alta endemia,
- i soggetti immunodepressi
- gli operatori sanitari.



10.2.1. Contatto di persona affetta da TB contagiosa

In seguito alla notifica di un caso di tubercolosi polmonare, laringea o tracheale è compito dell'Igiene Pubblica avviare tempestivamente l'indagine epidemiologica al fine di valutare il rischio di trasmissione ed individuare i contatti da sottoporre a screening. 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. 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.

A) Valutazione del rischio di trasmissione

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). La valutazione del rischio di trasmissione si basa su quattro elementi che devono essere sistematicamente indagati:

- contagiosità del caso indice
- ambiente del contatto
- tipo di contatto
- numero di contatti infetti.

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)
- da alcune pratiche terapeutiche (aerosol, fisiokinesiterapia).

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 (Tabelle 16, 17)



Tabella 16

Valutazione del rischio di trasmissione

Contagiosità del caso indice	Ambiente del contatto	Tipo di contatto
<p>Dipende dal numero di bacilli presenti nell'escreato:</p> <ul style="list-style-type: none">- contagiosità massima quando è positivo l'esame microscopico- contagiosità bassa quando è positiva la sola coltura	<p>La trasmissione dei bacilli tubercolari si verifica quasi esclusivamente per via aerea.</p> <p>Il rischio di trasmissione è proporzionale alla concentrazione dei bacilli nell'aria dei luoghi chiusi condivisi col malato (inversamente proporzionale al volume e al ricambio d'aria dei locali considerati).</p> <p>È importante individuare i locali frequentati dal caso indice: locali di abitazione, lavoro, scuola, ospedale, comunità, carcere, ecc.</p>	<p>Gli elementi da valutare sono:</p> <ul style="list-style-type: none">-il tempo trascorso a contatto con il caso indice;-la vicinanza fisica con il caso indice;- l'intensità del contatto.

B) Metodologia di screening dei contatti

I contatti da indagare vanno tempestivamente sottoposti a screening con TST o IGRA (tempo 0) e ricontrollati dopo 8-10 settimane, se il risultato del test è negativo o indeterminato. 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.



Tabella 17
Classificazione contatti

CONTATTO	AMBIENTE		
	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, stessi spazi comuni)

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.

Lo screening deve essere iniziato nelle persone che hanno avuto un contatto stretto e, per opportunità, eseguito anche sulle persone che lo richiedono spontaneamente.

La decisione di estendere lo screening alle altre categorie sarà presa in considerazione sulla base della frequenza di cutipositività trovata tra i contatti indagati.

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 < 5 anni;
- soggetti immunodepressi;
- operatori sanitari esposti nel corso di alcune procedure diagnostiche e cliniche (ad es. broncoscopia, espettorato indotto e autopsia);
- soggetti residenti in collettività.



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 \geq 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;
- tempo trascorso dall'arrivo in Italia;
- situazione socio-economica.

Le priorità del controllo della TBC negli immigrati extracomunitari sono le stesse della popolazione italiana e cioè: l'identificazione del maggior numero di casi possibile ed il loro trattamento completo, l'identificazione ed il management dei contatti, lo screening dei gruppi a maggior rischio.

Tali azioni devono essere garantite sia per gli stranieri iscritti al Servizio Sanitario Nazionale che per quelli non iscritti considerato che la profilassi, la diagnosi e la cura delle malattie infettive, ed eventualmente bonifica dei relativi focolai, rientrano tra le prestazioni elencate dal D.Lgs 25 luglio 1998, n. 286 (Titolo V, art. 35) da erogare senza oneri a carico dei richiedenti qualora privi di risorse economiche sufficienti.

Nelle strategie di prevenzione tubercolosi tra gli immigrati regolari e irregolari, la comunicazione viene ritenuta essenziale e va implementata mettendo in atto tutti gli strumenti possibili atti a migliorarla:

- presenza di interprete, meglio se connazionale;
- contributo di mediatori culturali o informali;
- predisposizione di materiale informativo multilingue.

Lo screening degli immigrati deve essere eseguito il più presto possibile. Il DF dovrà promuovere contatti e accordi con enti pubblici e privati, sanitari e non, allo scopo di facilitare il contatto con l'immigrato. Le occasioni di contatto con i servizi sanitari da valorizzare sono:

- Il rilascio della tessera sanitaria al momento della regolarizzazione.
La modalità può essere: invio di 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. La modalità può essere: proposta ed esecuzione immediata del test o invio al Dispensario Funzionale.
- Un ricovero ospedaliero per qualsiasi patologia.
La modalità può essere: effettuazione in reparto della Mantoux o invio alla dimissione presso il Dispensario Funzionale.
- L'accesso al Pronto Soccorso.
La modalità può essere: lettera all'interessato e/o al MMG scelto, con l'invito a recarsi presso il Dispensario Funzionale per l'esecuzione del test.

Inoltre per la prevenzione nella popolazione immigrata occorre promuovere campagne di promozione e sensibilizzazione presso associazioni, rappresentanze delle varie comunità, servizi sociali comunali e questura.



Tabella 18

Classificazione rischio TB popolazione immigrata

Soggetti ad alto rischio	Soggetti con rischio comparabile a quello della popolazione residente
<ul style="list-style-type: none">- 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.	<ul style="list-style-type: none">- 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

10.2.3. Soggetti immunodepressi

Soggetti HIV positivi

L'infezione da HIV è il più importante fattore isolato di rischio di progressione da ITBL a malattia.

Lo screening per infezione tubercolare latente deve essere parte della valutazione clinica iniziale di tutti i soggetti HIV positivi, che saranno poi periodicamente sottoposti a screening e sorveglianza clinica presso i reparti di infettivologia di riferimento.

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 negativo o indeterminato;
- ❑ sono contatti stretti di pazienti affetti da TB polmonare escreato-positiva anche se i test immunologici sono negativi o l'IGRA negativo o indeterminato 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 e trattata prima del trapianto stesso.

Soggetti trattati con farmaci antireattivi (Corticosteroidi, Anti-TNF- α)

Nei portatori di ITBL che necessitano di terapia antireattiva si dovrebbe avviare terapia preventiva antitubercolare prima di iniziare il trattamento programmato. 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.

Altre condizioni che si accompagnano a deficit immunitario

Nelle altre situazioni che possono accompagnarsi a deficit immunitario di vario grado, l'indicazione alla ITBL va valutata 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.



10.2.4. Altri gruppi a rischio

Soggetti con esiti fibrotici

I soggetti mai stati trattati con farmaci antitubercolari che 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 potrà proporre, a seconda dell'età del paziente e dell'entità del quadro clinico documentato, la terapia preventiva o il controllo clinico periodico.

Soggetti reclusi in istituti di correzione o pena compresi i CIE

I soggetti ospiti in questi Istituti costituiscono una popolazione ad elevata incidenza di TB e spesso presentano ulteriori fattori di rischio.

È 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 ospite viene rilasciato prima di aver ultimato il trattamento, va affidato al DF di residenza (o di domicilio) per portare a termine la terapia.

Soggetti senza fissa dimora e rifugiati

Sono individui che costituiscono gruppi ad elevata incidenza di TB con frequente e 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 malattia tubercolare da parte del personale delle strutture di accoglienza, adeguatamente formato.

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 di malattia tubercolare.

Bambini

Nei bambini con meno di 5 anni il rischio di infezione e di 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 o indeterminato. Il trattamento dell'ITBL verrà portato a termine se il test ripetuto dopo 8-10 settimane risulterà positivo o indeterminato, mentre verrà interrotto in caso di esito negativo.

10.3. Operatori sanitari

La prevenzione della tubercolosi nell'operatore sanitario (OS) è di importanza primaria in quanto:

- l'operatore sanitario per ragioni professionali ha maggiore rischio rispetto alla popolazione normale essendo potenzialmente esposto a fonti di contagio, che possono essere note ma anche non note, come accade in servizi o situazioni di emergenza o quando la contagiosità di un paziente ospedalizzato non è stata sospettata o ancora accertata;
- l'eventuale presenza della malattia tubercolare nell'operatore sanitario rappresenta un importante fattore di rischio per i degenti, soprattutto per quelli particolarmente vulnerabili (neonati, anziani, immunodepressi).



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 per la sorveglianza sanitaria degli operatori e la gestione della terapia preventiva negli operatori con cuticonversione.

La definizione del rischio viene elaborata in base ai risultati della sorveglianza sanitaria ed epidemiologica tenendo conto dell'esistenza delle seguenti condizioni:

- ricoveri per tubercolosi contagiosa;
- isolamenti nella struttura/ambiente di micobatteri MDR;
- presenza di casi di trasmissione ospedaliera (tra pazienti o da pazienti a operatori);
- segnalazione di casi di malattia fra i dipendenti;
- evidenza di cluster di conversione (due o più lavoratori con conversione tubercolinica nell'ambito della stessa struttura).

Tabella 19

Prevenzione e sorveglianza della TB negli OS

Valutazione del rischio	Sorveglianza sanitaria degli OS	Gestione dell'OS immuno-convertito
<ul style="list-style-type: none">➤ Valutazione del rischio della struttura sanitaria;➤ Valutazione del rischio per l' OS di contrarre l'infezione;➤ Procedure assistenziali di sicurezza;➤ Attività assistenziali e diagnostiche a maggior rischio;	<ul style="list-style-type: none">- al momento dell'assunzione o in seguito a trasferimento da altre strutture;- accertamenti periodici;- sorveglianza sanitaria straordinaria dopo esposizione accidentale.- eventuale vaccinazione con BCG;	<ul style="list-style-type: none">- trattamento ITBL- provvedimenti medico legali;- valutazione dell'idoneità lavorativa dell'OS nelle UO a maggior rischio.

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 immuno-compromessa 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 Guerin (BCG), un ceppo vivo attenuato di *Mycobacterium bovis*. Il vaccino viene somministrato *per via intradermica*.

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%.

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 multifarmacoresistenti oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cuti-conversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

La vaccinazione con BCG può essere considerata anche in altre situazioni di rischio non evidenziate dal DPR 7 novembre 2001 n. 465:

- nei conviventi e contatti stretti di persone affette da tubercolosi resistente a isoniazide e rifampicina;
- nei soggetti in età infantile inseriti in un nucleo familiare dove esista la probabilità che siano ospitati soggetti provenienti da zone ad alta endemia tubercolare e potenzialmente infettanti;
- nei soggetti in età infantile nati in Italia, e pertanto non vaccinati con BCG, che si recano per lungo tempo in un paese a media o alta endemia tubercolare.

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 alla vaccinazione con BCG

Riguarda le seguenti categorie:

- a) soggetti immunocompromessi per deficit congeniti o acquisiti (infezione da HIV, leucemia, linfoma, neoplasie generalizzate);
- b) soggetti in trattamento immunosoppressore con steroidi, citostatici, agenti alchilanti, antimetaboliti, radiazioni ionizzanti;
- c) donne in gravidanza.



Tecnica della vaccinazione BCG

L'iniezione deve essere assolutamente intradermica e di preferenza nella regione del muscolo deltoide (abituamente il sinistro). La dose da somministrare è diversa secondo l'età (riferirsi al foglietto illustrativo). In età pediatrica la vaccinazione dovrebbe essere effettuata di preferenza durante il periodo neonatale. Il richiamo del vaccino con il BCG non ha nessuna utilità dimostrata e quindi non è mai indicato.

Somministrazione del BCG contemporaneamente ad altre vaccinazioni:

Nessuna interazione è nota tra la vaccinazione simultanea con BCG e altri vaccini.

Complicanze BCG:

Sono possibili delle complicazioni locali o regionali sotto forma di ulcere o di adeniti. Queste complicazioni possono essere prolungate o anche persistenti. Un'osteomielite e un'infezione disseminata da BCG sono rarissime.

10.6 La Terapia dell'infezione ITBL

L'infezione tubercolare latente progredisce verso la malattia attiva in circa il 10% dei soggetti: il 5% nei primi due anni dopo l'infezione, se non trattata con adeguata terapia preventiva e del 5% nel corso dell'intera vita e diminuirà con il passare del tempo, a meno che non sopraggiungano fattori che indeboliscono il controllo immune del MTB. Per alcuni soggetti infetti a rischio più elevato è utile la terapia dell'ITBL. Un trattamento della ITBL, seguito correttamente, diminuisce il rischio della progressione verso la malattia di circa il 90%.

L'indicazione per il trattamento dell'ITBL si basa sulla situazione clinica (età del soggetto < 35 anni, presenza di fattori di rischio per la riattivazione, data a cui risale il probabile contagio), sull'esito del test alla tubercolina e/o del test IGRA per l'individuazione dell'infezione e sull'esame radiografico del torace (per escludere una tubercolosi attiva o gli esiti di una forma pregressa).

La terapia è strettamente indicata in tutti i soggetti infettati sottoelencati:

- contatti stretti di casi contagiosi;
- infezione recente;
- portatori di esiti di TB non curata;
- HIV +.

Per quanto riguarda i contatti stretti di casi indice, che necessitano di terapia per l'ITBL, la scelta del farmaco deve essere valutata sulla base dell'antibiogramma del ceppo di MTB isolato (eventuale resistenza ad Isoniazide e/o Rifampicina).

Schemi terapeutici:

- isoniazide 5 mg/kg/giorno (10 mg/kg/giorno per i bambini in età prescolastica) (max. 300 mg) per 6- 9 mesi o in alternativa uno dei seguenti schemi

- rifampicina 10 mg/kg/giorno (max. 600 mg) per 4 mesi
- isoniazide e rifampicina per 3 mesi

Le persone che presentano rischio di evoluzione verso la tubercolosi elevato e con osservanza del trattamento dubbia possono beneficiare di un trattamento controllato intermittente con isoniazide (DOPT), due volte alla settimana per 9 mesi: bambini da 20 a 40 mg/kg, adulti 15 mg/kg (massimo di 900 mg per dose).



Gestione clinica ITBL

Prima di avviare il trattamento è opportuno eseguire esame clinico completo, esami di funzionalità epatica, test HIV, test di gravidanza se indicato.

I soggetti in terapia devono essere seguiti mensilmente per verificare la tolleranza del trattamento (esame clinico, controllo di transaminasi e bilirubina). Generalmente la terapia dell'ITBL è ben tollerata e solo in pochi soggetti particolarmente sensibili può dare delle gravi reazioni avverse. Un innalzamento moderato e transitorio della transaminasemia non è infrequente, ma da solo non può costituire un motivo di interruzione precoce della chemioterapia. In caso di ipertransaminasemia è però opportuno procedere a controlli clinici più frequenti.

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 con infezione latente tubercolare che rifiutano il trattamento o che presentano controindicazioni alla terapia vanno valutati clinicamente ogni 6 mesi per 2 anni.

Controindicazioni al trattamento dell'ITBL sono:

- pregresse reazioni da ipersensibilità a isoniazide e/o rifampicina
- presenza di una grave epatopatia (transaminasi > 3 volte il normale) o assunzione di altri farmaci epatotossici
- gravidanza
- trombocitopenia se lo schema prevede la rifampicina.

Situazioni in cui bisogna prestare cautela:

- età superiore a 35 anni
- abitudini etiliche
- pregressa epatopatia
- terapia con antiepilettici, benzodiazepine, anticoagulanti orali
- diabete e insufficienza renale cronica.

Tabella 20

Tattamento standard dell'ITBL

Indicazioni	Farmaco	Dose mg/kg	Dose massima	Frequenza	Durata	Dosi totali
Terapia raccomandata adulti	Isoniazide	5	300	giornaliera	6 mesi	180
Raccomandata negli immunodepressi	Isoniazide	5	300	giornaliera	9 mesi	270
Bambini	Isoniazide	5-15	300	giornaliera	6 mesi	180



Tabella 21

Schemi alternativi di trattamento dell'ITBL

Indicazione	Farmaco	Dose mg/kg	Dose massima	Frequenza	Durata	Dosi Totali
Se scarsa compliance	Isoniazide	15	900	Bisettimanale e DOT	6 mesi	52
In pazienti HIV negativi	Rifampicina + isoniazide	10 + 5	600 300	giornaliera	3 mesi	90
Resistenza a isoniazide	rifampicina	10	600	giornaliera	4 mesi	120

11. SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA

11.1. 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 essenziale per la pianificazione, lo sviluppo e la valutazione delle 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. Per la notifica dei casi accertati di Tubercolosi viene utilizzata l'apposita scheda (Modello 15), proposta in allegato al D.M. 15/12/1990 e modificata nell'allegato al Decreto del 29/7/1998.

A) SEGNALAZIONE

Qualsiasi caso di TB attiva, **anche sospetto**, deve essere segnalato da parte del medico **entro 48 ore** alle U.O. di Medicina Preventiva o di Igiene e Sanità Pubblica (allegato 1).

B) NOTIFICA

I casi accertati di TB vanno notificati come malattia infettiva di classe III^A 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.

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 del Presidio Ospedaliero* e, tramite questa, al *Medico Competente* della Struttura socio-sanitaria.

Se il paziente è *residente o domiciliato in altra ASL* il caso deve essere segnalato alla *ASL di competenza*.



C) SORVEGLIANZA DELL'ESITO DEL TRATTAMENTO

Il trattamento farmacologico antitubercolare costituisce la principale azione per il controllo della malattia perché consente la guarigione, interrompe il contagio, previene la selezione di ceppi resistenti e, pertanto, rappresenta una efficace misura di prevenzione nei confronti della collettività. 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 (allegato 2)

D) SEGNALAZIONE DI ISOLAMENTO DEI MICOBATTERI

I laboratori di Microbiologia trasmettono tempestivamente alle U.O. di Medicina Preventiva o di Igiene e Sanità Pubblica copia del referto di tutti i riscontri positivi per la ricerca di bacilli alcool-acido resistenti e/o di micobatteri tubercolari (allegato 3).

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) (allegato 4).

L'U.O. di Medicina Preventiva o di Igiene e Sanità Pubblica riceve la segnalazione:

- avvia l'inchiesta epidemiologica;
- 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 ASL trasmetterà la segnalazione al SISP competente.

E) MONITORAGGIO DELLE RESISTENZE

Tutti i Laboratori che eseguono test di sensibilità per *M. tuberculosis* complex devono annualmente (inizi di Marzo per l'anno precedente) far pervenire i dati relativi a tali test al Centro di Riferimento Diagnostico individuato dalla Regione Calabria che provvederà, dopo averli elaborati, a farli pervenire al Dipartimento "Tutela della Salute" della Regione Calabria. Ciò 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 (allegato 5)

12. 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.



13. FORMAZIONE

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 sociosanitarie pubbliche e private della Calabria 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).

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.

14. CERTIFICAZIONI MEDICO-LEGALI

INDENNITA’ INPS

E’ un’ indennità sostitutiva o integrativa della retribuzione che spetta al lavoratore dipendente con almeno un anno di contribuzione e ai suoi familiari (coniuge, figli, fratelli, sorelle, genitori) malati di tubercolosi, anche se non iscritti all’INPS (Regio Decreto Legge n° 636 del 14.04.1939).

Esistono vari tipi di indennità:

giornaliera: spetta durante il periodo delle cure ospedaliere o ambulatoriali, quando non si ha diritto all’intera retribuzione;

post-sanatoriale: spetta per due anni e viene erogata alla fine del ricovero o della cura ambulatoriale che abbiano avuto una durata di almeno 60 giorni, anche cumulativi, e si siano conclusi con la stabilizzazione o guarigione clinica dell’interessato;

assegno di cura e sostentamento: spetta per due anni se la capacità lavorativa, in occupazioni confacenti alle proprie attitudini, si è ridotta a meno della metà per effetto della malattia tubercolare e se non si percepisce una normale retribuzione a tempo pieno. E’ rinnovabile senza limiti di tempo fino a quando permangono i requisiti amministrativi e sanitari;

assegno natalizio: spetta se l’interessato ha percepito, anche per un solo giorno nel mese di dicembre, indennità antitubercolare sanitaria o economica.



La domanda per ottenere l'indennità antitubercolare va compilata su un modulo , reperibile presso qualunque ufficio INPS, e presentata direttamente alla Sede INPS di residenza dell'interessato, oppure tramite i Patronati che per legge offrono assistenza gratuita.

Le indennità economiche sono pagate dall'INPS, mentre l'assistenza sanitaria è a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

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
- Modello 36: dimissione e affido alla cura ambulatoriale
- Modello 37: per diagnosi ambulatoriale

Il diritto alle indennità antitubercolari decade nel caso di abbandono volontario delle cure senza giustificato motivo.

In mancanza di requisito contributivo, la domanda va presentata all'ASP di competenza (Art 5 L. 4/3/1987, n.88)

corredata dalle seguenti certificazioni:

- certificato di reiezione INPS
- certificato di nascita, residenza, cittadinanza
- certificato situazione di famiglia.

Per i casi di tubercolosi negli operatori sanitari il Medico Competente redige anche le relative certificazioni medico-legali.



15. FONTI CONSULTATE

- ❑ Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, Provvedimento 17 dicembre 1998, *“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”* (Gazzetta Ufficiale n. 40 del 18 febbraio 1999, Supplemento Ordinario n. 35).
- ❑ Zellweger J.-P., Furrer H., *Per quanto tempo occorre protrarre l’isolamento dei pazienti con tubercolosi ?*, Swiss-NOSO, Volume 5, numero 1, marzo 1998.
- ❑ Mandler F., Passerini Tosi C., Scarparo C., Tortoli E., Piersimoni C. ed il Comitato AMCLI per lo studio dei Micobatteri (CoSMic), *Proposta di linee guida per la diagnosi microbiologica della tubercolosi*, 1999 (in *Microbiologia Medica* 14: 313-330).
- ❑ Gruppo di lavoro istituito con apposito Decreto del Ministero della Salute del 5 luglio 2001, *Manuale tecnico per la diagnosi microbiologica della tubercolosi*, Ministero della Salute.
- ❑ Macor A., Barocelli A. P., Tagna M., Bonfanti M., Fanton C., *Procedura operativa: Tubercolosi polmonare: indicazioni per limitare la diffusione ospedaliera e sorvegliare gli operatori sanitari esposti*, Regione Piemonte, ASL 3, Torino, UO.a P.R.I., agosto 2004.
- ❑ Berthelot P., *Maîtrise des risques de transmission respiratoire des agents infectieux pour les professionnels de santé. Isolement technique*, 2004.
- ❑ *Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France* (in *Rev Mal Respir* 2004; 21: 414-20), Accessibile in ligne via: <http://www.splf.org/rmr/accesLibre/recosTuberculose.htm>
- ❑ CDC, MMWR, *Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Setting*, 2005.
- ❑ La Placa M., *Principi di Microbiologia Medica*, 10^a ed., Società Editrice Esculapio, 2005.
- ❑ AIREPSA (Associazione Italiana Responsabili Servizi Prevenzione e Protezione in Ambiente Sanitario), ISPESL (Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro), *Manuale di sicurezza nei laboratori*, Edizione in lingua italiana di *“OMS, Laboratory Biosafety Manual, 2004”*, Supplemento di Prevenzione Oggi, n.2, anno 2005.
- ❑ C.CLIN Sud-Est, *Conduite à tenir en cas de contagio tuberculeux en établissement de santé*, juin 2005.
- ❑ Prodinger W. M., Brandstätter A., Naumann L., Pacciarini M., Kubica T., Boschioli M. L., Aranaz A., Nagy G., Cvetnic Z., Ocepek M., Skrypnik A., Erler W., Niemann S., Pavlik I., and Moser I., *Characterization of Mycobacterium caprae Isolates from Europe by Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit Genotyping*, *J Clin Microbiol.*, October 2005, p. 4984-4992, Vol. 43, N° 10.
- ❑ France, INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité), *Mycobacterium Tuberculosis - Agent de la Tuberculose*, Janvier 2006.
- ❑ OMS, *Plan Mondial “Halte à la Tuberculose” 2006-2015*, 2006.
- ❑ Rondanelli E. G., Filice G., Minoli L., *Vademecum di Malattie Infettive*, Selecta Medica, 2006,
- ❑ Aloe J. F., Calderazzo M., Delfino A., Luciano A., Marasco R., Montesanti M., Nisticò S., Pontoriero L., Renne R., Romano B., Scaramuzzino E., Surace L., *Controllo della tubercolosi in ambito aziendale. Procedure Aziendali*, AS n.6 Lamezia Terme, 2007.



- ❑ Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR), *Documento sull'utilizzo dei nuovi test immunologici per la diagnosi di infezione tubercolare latente*. 2007 (in *Rass. Patol. App. Respir.* 22:13-20).
- ❑ INMI "L. Spallanzani", Gruppo di lavoro tubercolosi, *Protocollo di gestione clinica della tubercolosi*, Revisione N.4, 2007.
- ❑ Regione Piemonte, Assessorato alla Tutela della Salute e Sanità, *Raccomandazioni per la prevenzione della Tubercolosi tra i lavoratori della sanità*, dicembre 2007.
- ❑ Regione del Veneto, Direzione Regionale per la Prevenzione, Servizio di Sanità Pubblica e Screening, *Linee Guida per il Controllo della Tubercolosi nella Regione Veneto*, 2007 (Allegato alla DGR n. 2053 del 3 luglio 2007).
- ❑ Conferenza di consenso: *Politiche efficaci a contrastare la tubercolosi negli immigrati da paesi ad elevata endemia tubercolare*, Roma, 5 e 6 giugno 2008;
- ❑ Tortoli E., Piersimoni C., Scarparo C., Cirillo D.M., *Micobatteriologia Clinica*, Selecta Medica, 2008.
- ❑ Puro V., *La Tubercolosi nelle strutture sanitarie: valutazione del rischio e indicazioni per il controllo*, Firenze, ottobre 2008.
- ❑ Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, *Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi. "Gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale"*, Anno 2009.
- ❑ ISS, Epicentro, *Tubercolosi. Aspetti epidemiologici*, ultimo aggiornamento giovedì 26 marzo 2009.
- ❑ UniProt, [European Bioinformatics Institute (EBI)/Swiss Institute of Bioinformatics (SIB)/Protein Information Resource (PIR)], *UniProt Taxonomy*, 2010.

Global Tuberculosis Control 2010 WHO report. Information Resource Centre HTM/STB. World Health Organization. 20 Avenue Appia, 1211–Geneva–27, Switzerland. Email: tbdocs@who.int . Web site: www.who.int/tb

Tuberculosis surveillance in Europe 2008 - ECDC –WHO REPORT. www.ecdc.europa.eu - www.euro.who.int

RAPPORTO La Tubercolosi in Italia - Anno 2008 – Ministero della salute -
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1222_allegato.pdf

**ALLEGATO 1****- Scheda di segnalazione di tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare (classe III)**

<input type="checkbox"/> Tubercolosi polmonare [Si] [No] ; escavata [Si] [No] ; escreato D+ [Si] [No]	<input type="checkbox"/> Caso sospetto
<input type="checkbox"/> Micobatteriosi non tubercolare	<input type="checkbox"/> Caso accertato

Sezione 1 - (Per tutti i casi: da trasmettere entro 3 giorni se sospetta/accertata TB contagiosa; per i casi appartenenti allo stesso focolaio epidemico entro 12 ore).

Azienda Sanitaria	Presidio
Centro (Dipartimento/Servizio/U.O.)	
Cognome	Nome Sesso [M] [F]
Data di Nascita giorno [] [] mese [] [] anno [] []	Paese di Nascita (se nato all'estero)
Domicilio: Comune	Via
Telefono	Note sul domicilio
Eventuali notizie aggiuntive	
Professione	vive in comunità [Si] [No] se si specificare
senza fissa dimora [Si] [No] iscritto al SSN [Si] [No] se nato all'estero, è in Italia dall'anno	

Sezione 2 - (per i casi definiti) - trattamento antitubercolare: (barrare una sola voce)

<input type="checkbox"/> primo trattamento
<input type="checkbox"/> già trattato anno del trattamento
<input type="checkbox"/> trasferito da altro centro denominazione, indirizzo
Se iniziata la terapia presso altro centro: data di inizio della terapia: giorno [] [] mese [] [] anno [] []
Storia della malattia (barrare una sola voce)
<input type="checkbox"/> nuovo caso <input type="checkbox"/> recidiva in paziente guarito <input type="checkbox"/> recidiva in trattamento completato
<input type="checkbox"/> rientrato dopo perso <input type="checkbox"/> ripreso trattamento interrotto <input type="checkbox"/> fallimento terapeutico
Agente:
<input type="checkbox"/> Non tipizzato; <input type="checkbox"/> M.T. Complex; <input type="checkbox"/> M. tuberculosis; <input type="checkbox"/> M. bovis; <input type="checkbox"/> MTN []
Diagnosi basata su:
esame colturale escreato positivo [] negativo [] non eseguito [] in corso []
coltura altro materiale (poss. specificare) positivo [] negativo [] non eseguito [] in corso []
esame diretto escreato positivo [] negativo [] non eseguito [] in corso []
esame dir. altro mater.(poss. specificare ---) positivo [] negativo [] non eseguito [] in corso []
esame istologico positivo [] negativo [] non eseguito [] in corso []
esami radiografici positivo [] negativo [] non eseguito [] in corso []
test tubercolinico positivo [] negativo [] non eseguito [] in corso []
risposta alla terapia (ex adjuvantibus) positivo [] negativo [] non eseguito [] in corso []
criteri clinici positivo [] negativo [] non eseguito [] in corso []
riscontro autoptico positivo [] negativo [] non eseguito [] in corso []
Tipologia/Localizzazione TB:
<input type="checkbox"/> polmonare <input type="checkbox"/> scavata <input type="checkbox"/> extra polmonare disseminata (più di 2 sedi, miliare) []
sede (RXgrafica) []] sede extrap. (max 2) []
Il paziente in data: ___ / ___ / ___ : <input type="checkbox"/> è stato dimesso senza indicazioni; <input type="checkbox"/> è stato trasferito o dimesso a carico di altro reparto/ospedale/centro _____ <input type="checkbox"/> è stato assunto in trattamento presso questo centro (compilare MOD B se TR polmonare accertata)

Data ___ / ___ / ___

Il Responsabile

**ALLEGATO 2****- Scheda di valutazione degli esiti del trattamento dei casi di TB**

(Per i casi di TB polmonare accertata assunti in trattamento da parte del centro: trasmettere al termine del trattamento presso il centro, al SISP di competenza)

Sezione 1- Raccordo con il Modello A			
Azienda Sanitaria [_____]		Presidio [_____]	
Centro (Dipartimento/Servizio/U.O.) [_____]			
Cognome		Nome	Sesso [M] [F]
Data di Nascita giorno [__] [__] mese [__] [__] anno [__] [__]		Paese di Nascita (se nato all'estero) [_____]	
Domicilio: Comune [_____]		Via [_____]	
Telefono [_____]		Note sul domicilio [_____]	

Sezione 2 - Trattamento antitubercolare al momento della presa in carico del paziente.			
Data di inizio della terapia (<i>data di inizio della terapia presso il centro che compila la scheda</i>)			
Ricovero []	Cura Ambulatoriale []	DOT []	
Data di inizio della terapia: giorno [__] [__] mese [__] [__] anno [__] [__]			
Trattamento (<i>terapia programmata</i>)	Fase iniziale (<i>n° mesi</i>)	Continuazione (<i>n° mesi</i>)	Note
Isoniazide			
Rifampicina			
Pirazinamide			
Etambutolo			
Terapia modificata in data: __ __ / __ __ / __ __ per effetti collaterali [] fallimento [] altro [] Specificare :			

Sezione 3 - Valutazione alla fine del trattamento			
Terapia modificata : [No] [Si]			
Esito del trattamento (<i>barrare una sola voce</i>)			
[] guarito	[] fallimento terapeutico		
[] trattamento completato	[] trasferito presso altra struttura [_____]		
[] deceduto	[] trattamento interrotto	[] per comparsa di effetti collaterali	
		[] perché il paziente non è collaborante	
		[] perché il paziente è stato perso al follow-up	

Data di chiusura modello B: __ __ / __ __ / __ __

Note: _____

Il Responsabile del Centro _____
(Timbro e/o firma leggibile)

**ALLEGATO 3****- Scheda di segnalazione dell' U.O. di Microbiologia**

Laboratorio di Microbiologia di:	Operatore [_____]			
Periodo di riferimento:	Anno [_____]		Semestre I [_] II [_]	
Ai sensi dell'art.254 del T.U.LL.SS. si trasmettono i dati relativi ai saggi di sensibilità ai farmaci antitubercolari eseguiti da questa U.O. di Microbiologia				
Dati anagrafici	1	2	3	4
Cognome				
Nome				
Sesso	[M] [F]	[M] [F]	[M] [F]	[M] [F]
Data di nascita	[][][][][]	[][][][][]	[][][][][]	[][][][][]
Data arrivo campione	[][][][][]	[][][][][]	[][][][][]	[][][][][]
Data del referto:	[][][][][]	[][][][][]	[][][][][]	[][][][][]
Materiale biologico				
Escreato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAL/Broncoaspirato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspirato gastrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liquor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sangue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Urine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liquido/biopsia pleurica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biopsia linfonodale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liquido/biopsia peritoneale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Feci	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Altro (specificare)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esito test di sensibilità	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isoniazide	S ● R ●	S ● R ●	S ● R ●	S ● R ●
Rifampicina	S ● R ●	S ● R ●	S ● R ●	S ● R ●
Etambutolo	S ● R ●	S ● R ●	S ● R ●	S ● R ●
Streptomina	S ● R ●	S ● R ●	S ● R ●	S ● R ●

Data: ___ / ___ / ___

(Firma e timbro dell'operatore)

**ALLEGATO 5****Scheda raccolta dati microbiologici**

(da inviare annualmente al Centro Regionale di Riferimento per la diagnostica avanzata della malattia tubercolare P.O. di Lamezia Terme)

Laboratorio di Microbiologia e Virologia di

Direttore:.....Data.....

Responsabile Settore di Micobatteriologia: Dati relativi a pazienti con tubercolosi diagnosticata nell'anno.....

N°	cognome	nome	età	sexso	nazione	HIV	sede	Precedente terapia	reparto	BAAI
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										

data

Firma e timbro dell'operatore