



Manuale della tubercolosi



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Dipartimento federale dell'interno DFI
Ufficio federale della sanità pubblica UFSP



LUNGENLIGA SCHWEIZ
LIGUE **PULMONAIRE** SUISSE
LEGA **POLMONARE** SVIZZERA
LIA **PULMUNARA** SVIZRA

Impressum**Edizione e redazione**

Lega polmonare svizzera
Südbahnhofstrasse 14c
Casella postale
3000 Berna 14
info@lung.ch
www.legapolmonare.ch

Informazioni sulla tubercolosi

Centro competenza tubercolosi
Südbahnhofstrasse 14c
Casella postale
3000 Berna 14
Tel. 031 378 20 50
tbinfo@lung.ch
www.tbinfo.ch

Editori

Lega polmonare svizzera
Ufficio federale della sanità pubblica

Gruppo di redazione

Jürg Barben (SGPP), Christoph Berger (PIGS), Thomas Bodmer (IFIK),
Jean-Marie Egger (LPS), Giorgio Merlani (medico cantonale TI), Peter Helbling (OFSP),
Jean-Paul Janssens (HCUGE), David Nadal (SGInf), Laurent Nicod (CHUV),
Alexander Turk (Zürcher Höhenklinik Wald), Branka Vukmirovic (ODM),
Jean-Pierre Zellweger (LPS), Stefan Zimmerli (SGInf)

Foto di copertina

Rolf Siegenthaler, Berna

Impostazione

In flagranti werbeagentur bsw, Lyss

Composizione e correzione

Typopress Bern AG, Berna

Riproduzione autorizzata con indicazione della fonte

Prefazione alla 3^a edizione

La tubercolosi è tornata a essere una malattia d'attualità nell'ambito medico come in quello dei mezzi di comunicazione, nonché nell'agenda dei servizi della sanità pubblica. C'è di che rallegrarsene? Ciò significa anche che, contrariamente a quanto previsto dall'OMS, non si è riusciti a debellare la malattia entro il 2010. A determinare l'errore di valutazione hanno contribuito in misura rilevante l'epidemia del virus HIV, l'emergenza delle forme di tubercolosi multiresistenti e anche gli ostacoli che incontrano i numerosi ammalati per accedere alle cure.

Certo, in Svizzera la malattia è conosciuta e trattata in modo efficace, ma rimane un piccolo gruppo di ammalati per i quali la malattia rappresenta un carico psicologico, sociale e finanziario di notevole entità. Inoltre, i tempi fino alla diagnosi sono a volte lunghi, troppo lunghi, e possono sfociare in veri e propri drammi [1]. In alcuni Paesi vicini a noi la situazione è ben peggiore, anche se globalmente l'OMS è prudentemente ottimista sull'evoluzione finale della lotta contro la tubercolosi [2].

Il **Manuale della tubercolosi** aveva bisogno di un aggiornamento. I capitoli sull'epidemiologia, sui metodi di diagnosi, sull'impiego dei test dell'Interferone Gamma nel sangue e sull'individuazione della malattia negli immigrati sono stati completamente riscritti, gli altri capitoli rivisti e completati nei punti cambiati rispetto all'edizione precedente. Il capitolo sul trattamento è stato in particolare adattato alle nuove raccomandazioni dell'OMS [3,4] per quanto concerne la scelta dei trattamenti e il rischio di multiresistenza.

Come il precedente, questo **Manuale della tubercolosi** è il risultato di un lavoro di squadra e di un consenso tra specialisti e cerca d'integrare le più recenti conoscenze. Vuole anche essere un'opera di riferimento bibliografico. La Lega polmonare svizzera ringrazia gli autori per il loro prezioso contributo.

Jean-Pierre Zellweger

luglio 2011

Bibliografia

- 1 Fellrath JM, Zellweger JP. La jeune fille et la mort. Swiss Medical Forum. 2010;10(23):409–11.
- 2 World Health Organization STBD. Global Tuberculosis Control. WHO report 2010. [report]. 2010.
- 3 World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines. 4th edition. Geneva: World Health Organization 2009.
- 4 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva 2008.

Contenuto

-
- 8** **1 Epidemiologia della tubercolosi in Svizzera**
- 1.1 Numero di casi e incidenza della tubercolosi
 - 1.2 Provenienza delle persone affette da tubercolosi
 - 1.3 Struttura per classi d'età dei casi di tubercolosi 2005–2009
 - 1.4 Distribuzione dei casi di tubercolosi in base al sesso 2005–2009
 - 1.5 Conferma della tubercolosi nella coltura micobatterologica
 - 1.6 Determinazione della specie nell'ambito del complesso *Mycobacterium tuberculosis*
 - 1.7 Sistemi di organi colpiti
 - 1.8 Resistenze ai farmaci antitubercolari
 - 1.9 HIV-TB
 - 1.10 Commento
-
- 16** **2 Eziologia, trasmissione e forme morbose**
- 2.1 Eziologia
 - 2.2 Trasmissione
 - 2.3 Infezione
 - 2.4 Progressione dell'infezione tubercolare latente in malattia
 - 2.5 Malattia
 - 2.5.1 Tubercolosi primaria
 - 2.5.2 Riattivazione della tubercolosi polmonare
 - 2.5.3 La tubercolosi infantile
 - 2.5.4 La tubercolosi extrapolmonare
 - 2.5.4.1 Linfadenite tubercolare
 - 2.5.4.2 Tubercolosi pleurica
 - 2.5.4.3 Tubercolosi urogenitale
 - 2.5.4.4 Tubercolosi ossea
 - 2.5.4.5 Meningite tubercolare
 - 2.5.4.6 Tubercolosi miliare
-
- 23** **3 L'infezione da *M. tuberculosis***
- 3.1 Individuazione di un'infezione tubercolare latente (LTBI)
 - 3.1.1 Il test della tubercolina
 - 3.1.1.1 Principio del test
 - 3.1.1.2 Interpretazione del test
 - 3.1.1.3 Valore predittivo del test della tubercolina
 - 3.1.2 I test sanguigni (Interferon Gamma Release Assays; IGRA)
 - 3.1.2.1 Principio dei test e caratteristiche tecniche
 - 3.1.2.2 IGRA-Test registrati
 - 3.1.2.3 Interpretazione del test
 - 3.1.2.4 Valore predittivo dell'IGRA-Test
 - 3.1.2.5 Vantaggi e svantaggi dell'IGRA-Test rispetto al test della tubercolina
 - 3.1.3 Indicazioni per il test della tubercolina e per l'IGRA-Test
 - 3.2 Fattori di rischio di un'infezione tubercolare
 - 3.2.1 Fattori di rischio del caso indice
 - 3.2.1.1 La diffusione della malattia
 - 3.2.1.2 La prossimità dell'esposizione al caso indice
 - 3.2.1.3 La durata dell'esposizione al caso indice
 - 3.2.2 Fattori di rischio della persona entrata in contatto

- 3.3 L'indagine ambientale
 - 3.3.1 Il decorso dell'indagine ambientale nei casi normali
 - 3.3.2 Situazioni particolari
 - 3.3.2.1 Neonati e bambini fino ai 12 anni
 - 3.3.2.2 Ricerca della fonte del contagio (indagine centripeta)
 - 3.3.2.3 Indagini in ospedale
 - 3.3.2.4 Indagini nella scuola
 - 3.3.2.5 Indagini sui passeggeri dei voli
- 3.4 Esame preventivo di pazienti con immunosoppressione / immunodeficienza in vista di un possibile trattamento per una LTBI
- 3.5 Esame preventivo del personale che per motivi professionali è in contatto con soggetti affetti da tubercolosi
 - 3.5.1 Esame in caso d'assunzione
 - 3.5.2 Ulteriori esami
- 3.6 Trattamento dell'infezione tubercolare latente (LTBI)
 - 3.6.1 Indicazioni per il trattamento della LTBI
 - 3.6.1.1 Pazienti HIV positivi
 - 3.6.1.2 Persone che vivono nello stesso ambiente di un paziente affetto da tubercolosi contagiosa
 - 3.6.1.3 Conversione recente della reazione alla tubercolina con immagine radiologica normale del torace
 - 3.6.1.4 Portatori di focolai tubercolari residui (radiografia del torace)
 - 3.6.1.5 Altri soggetti con elevati fattori di rischio per una riattivazione della tubercolosi
 - 3.6.1.6 Soggetti con meno di 35 anni
 - 3.6.1.7 Soggetti con più di 35 anni
 - 3.6.2 Schemi terapeutici dell'infezione tubercolare latente
 - 3.6.2.1 Schema terapeutico consigliato
 - 3.6.2.2 Schemi alternativi
 - 3.6.2.3 Schema del trattamento della LTBI per contatto con un caso di tubercolosi multiresistente
 - 3.6.2.4 Interazioni ed effetti collaterali
 - 3.6.2.5 Osservanza terapeutica del trattamento della LTBI

40**4 Diagnostica della malattia**

- 4.1 Ricerca passiva e attiva della malattia
- 4.2 Esame radiologico
- 4.3 Acquisizione dei campioni
- 4.4 Microbiologia
 - 4.4.1 Batteriologia
 - 4.4.2 Diagnostica di laboratorio
 - 4.4.2.1 Individuazione con esame microscopico degli agenti patogeni
 - 4.4.2.2 Individuazione con tecniche di genetica molecolare degli agenti patogeni e delle resistenze
 - 4.4.2.3 Compendio: interpretazione dei primi risultati di laboratorio
 - 4.4.2.4 Individuazione colturale degli agenti patogeni
 - 4.4.2.5 Identificazione di micobatteri individuati mediante colture
 - 4.4.2.6 L'esame delle resistenze

47

5 Trattamento della tubercolosi

- 5.1 Esami prima del trattamento
- 5.2 Farmaci antitubercolari
- 5.3 Categorie di trattamento e schemi terapeutici standard
 - 5.3.1 Nuovi casi di tubercolosi
 - 5.3.2 Pazienti tubercolotici già trattati precedentemente
 - 5.3.2.1 Sospetto moderato di una resistenza ai farmaci
 - 5.3.2.2 Sospetto elevato, risp. individuazione, di una resistenza ai farmaci
- 5.4 Principi terapeutici
- 5.5 Situazioni terapeutiche particolari
 - 5.5.1 Meningite o encefalite tubercolare
 - 5.5.2 Tubercolosi disseminata
 - 5.5.3 Tubercolosi vertebrale
 - 5.5.4 Tubercolosi linfonodale
 - 5.5.5 Epatopatie e trattamento della tubercolosi
 - 5.5.6 Insufficienza renale e trattamento della tubercolosi
 - 5.5.7 Tubercolosi nei bambini
 - 5.5.8 Tubercolosi durante la gravidanza e l'allattamento
 - 5.5.9 Tubercolosi e immunosoppressione (naturale, virale o farmacologica)
 - 5.5.10 Indicazioni per una terapia con corticosteroidi
 - 5.5.11 Tubercolosi resistente e multiresistente
- 5.6 Prospettive per il futuro
 - 5.6.1 Nuovi farmaci per il trattamento della tubercolosi
 - 5.6.2 Altre opzioni terapeutiche
- 5.7 Monitoraggio del paziente
 - 5.7.1 Isolamento in ospedale
 - 5.7.2 Compliance del paziente e assunzione controllata direttamente dei farmaci (DOT = Directly Observed Treatment)
 - 5.7.3 Controlli clinici nel corso del trattamento
 - 5.7.4 Controlli degli espettorati nel corso del trattamento
 - 5.7.5 Radiografie del torace nel corso del trattamento
 - 5.7.6 Controllo dopo la fine del trattamento
 - 5.7.7 Risultati del trattamento
 - 5.7.8 Effetti collaterali di farmaci antitubercolari
 - 5.7.8.1 Epatotossicità
 - 5.7.8.2 Neurotossicità
 - 5.7.8.3 Artrite
 - 5.7.8.4 Reazioni cutanee
 - 5.7.9 Interazioni con altri farmaci

64

6 Procedura di dichiarazione e sorveglianza epidemiologica

- 6.1 Classe medica
- 6.2 Laboratori
- 6.3 Medico cantonale
- 6.4 L'Ufficio federale della sanità pubblica
- 6.5 Sorveglianza epidemiologica
- 6.6 Il Centro competenza tubercolosi

66

7 Vaccinazione BCG

- 7.1 Utilità della vaccinazione
- 7.2 Epidemiologia della tubercolosi nei bambini al di sotto dei 5 anni in Svizzera
- 7.3 Indicazioni
- 7.4 Aspetti pratici
- 7.5 Complicazioni

-
- 69** **8 Tubercolosi fra i migranti in Svizzera**
- 8.1 Ripartizione della tubercolosi per gruppi di migranti
 - 8.2 Diagnostica
 - 8.3 Ricerca attiva della tubercolosi nei richiedenti l'asilo
 - 8.4 Rilevamento passivo
 - 8.5 Come comportarsi in pratica nel trattamento della tubercolosi
 - 8.6 Infezioni tubercolari latenti e indagini ambientali
-
- 74** **9 Assicurazione della qualità nella lotta contro la tubercolosi in Svizzera**
- 9.1 Processi
 - 9.2 Criteri di misura della qualità
-
- 82** **10 Aspetti finanziari e basi legali**
- 10.1 Assicurazione malattie
 - 10.2 Assicurazione contro gli infortuni
 - 10.3 Ufficio cantonale della sanità
 - 10.4 Datori e datrici di lavoro
 - 10.5 Privati
 - 10.6 Situazioni particolari
 - 10.6.1 Tubercolosi fra i richiedenti l'asilo
 - 10.6.2 Persone in stato di soggiorno irregolare
 - 10.6.3 Assunzione dei farmaci sotto controllo diretto
 - 10.7 Quadro d'insieme degli enti che si assumono i costi
-
- 88** **11 Informazioni e indirizzi utili**
- 11.1 Pubblicazioni/Materiali
 - 11.2 Internet
 - 11.2.1 Elenco degli indirizzi
 - 11.2.2 Modelli di formulari
 - 11.2.3 Altri servizi
 - 11.3 Hotline Tubercolosi per il personale medico
-
- 89** **12 Servizi competenti tubercolosi**

1 Epidemiologia della tubercolosi in Svizzera

In Svizzera, il calo continuo della tubercolosi (TB) in atto da decenni ha raggiunto nel 2007 il livello più basso con 478 casi denunciati. La lieve ripresa con i 556 casi registrati nel 2009 è stata determinata principalmente da pazienti che provengono dalla regione del Corno d'Africa. Il numero assoluto di casi di tubercolosi in persone di origine svizzera continua a scendere. La loro percentuale, relativa a tutti i casi di tubercolosi nel 2009, si attestava sempre al 24%.

Negli anni 2005–2009 il 6,7% dei ceppi presenti in Svizzera era resistente ad almeno uno dei principali farmaci antitubercolari. Una resistenza all'isoniazide risultava con il 5,5% tra le più frequenti. La percentuale dei casi multiresistenti (resistenti contro almeno isoniazide e rifampicina) era pari ad un 1,4% di tutti i casi. Pertanto, la situazione delle resistenze è stabile dall'inizio dei rilevamenti del 1996. I principali fattori di rischio per le resistenze sono un trattamento antitubercolare progressivo e la provenienza da un Paese con problemi di resistenze.

1.1 Numero di casi e incidenza della tubercolosi

Negli anni 2005–2009 i casi di tubercolosi notificati all'UFSP sono stati complessivamente 2637. Nel 2007 è stato raggiunto un minimo storico con 478 (fig. 1).

Nel 2009 i casi di tubercolosi segnalati in Svizzera ammontavano a 7,1 per 100000 abitanti. L'incidenza segnalata, che al denominatore si riferisce alla popolazione residente, è in realtà idonea per il confronto con altri Paesi, pur non essendo esatta poiché ca. un terzo dei casi proviene da gruppi di popolazione che non sono inclusi nella statistica degli abitanti (persone richiedenti l'asilo e altri stranieri statisticamente non rilevati che in parte sostano per un breve periodo in Svizzera).

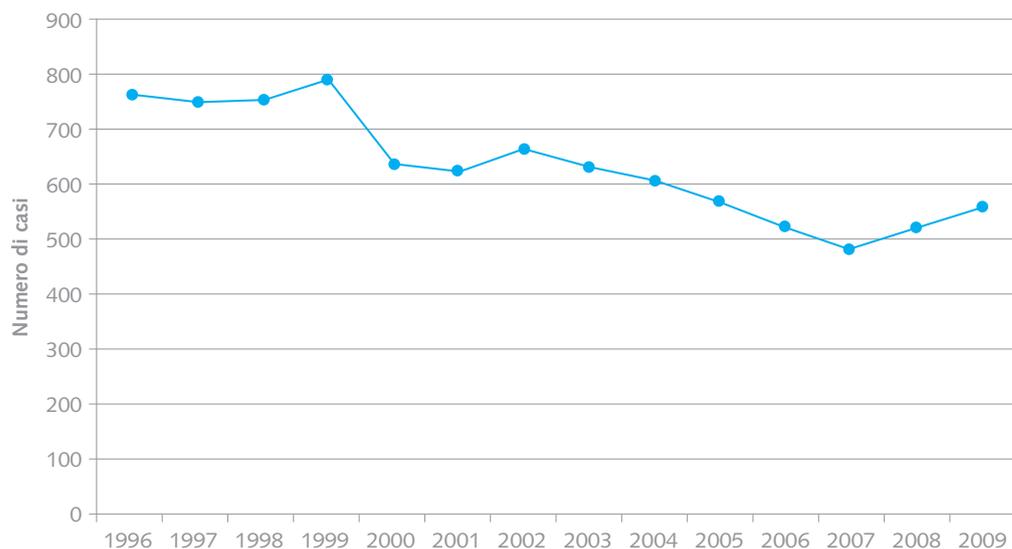
Secondo la statistica sulla mortalità dell'Ufficio Federale di Statistica, tra il 2005 e il 2008 si contavano ancora 20 decessi per tubercolosi (TB) ogni anno. I tre quarti erano persone con più di 64 anni. Tra il 1997 e il 2004 sono stati registrati 27 decessi per TB all'anno.

1.2 Provenienza delle persone affette da tubercolosi

L'incidenza della TB nel 2009 contava 2,8 casi per 100000 persone di nazionalità svizzera. Tuttavia, almeno il 22% di questi casi era nato all'estero, mentre il Paese di origine nel 46% dei casi di nazionalità svizzera non era stato indicato.

Secondo lo standard internazionale il Paese di origine è l'indicazione più appropriata per riuscire a distinguere tra casi locali e stranieri [1]. Tuttavia, in un terzo dei casi le

Fig. 1 Numero di casi di tubercolosi denunciati, Svizzera 1996–2009



dichiarazioni integrative dei medici non contenevano nessuna indicazione sul Paese di origine e neppure sulla nazionalità. Eppure nel 99,1% dei casi almeno l'uno o l'altra erano noti. Dalla combinazione di questi dati emerge che il 71% dei casi del periodo 2005–2009 era nato all'estero e/o era di nazionalità straniera. Negli ultimi decenni l'aumento proporzionale della percentuale di casi di TB tra gli stranieri della Svizzera è imputabile soprattutto al calo della TB tra gli Svizzeri.

Tabella 1 Categorie di provenienza dei casi di tubercolosi 2005–2009

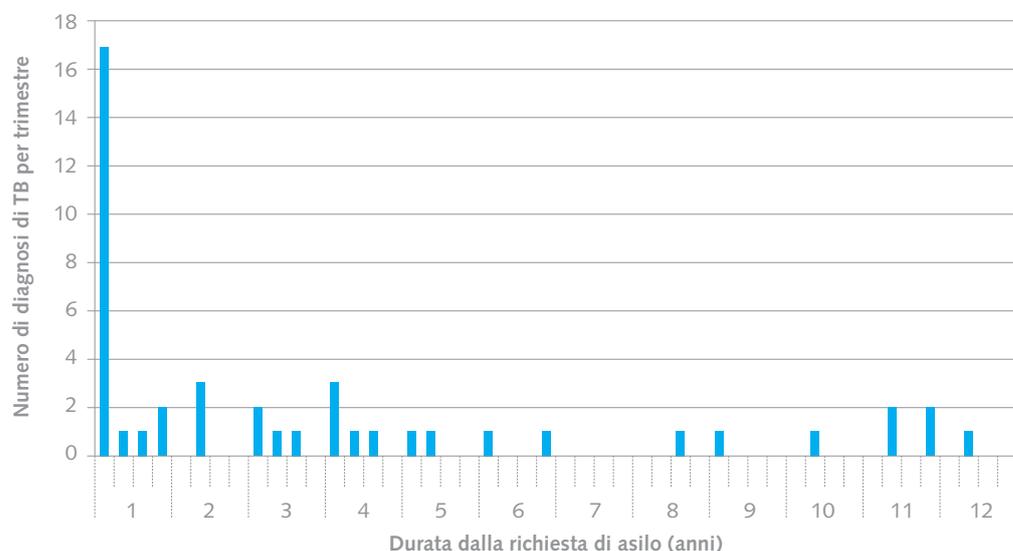
	n	%
Nazionalità svizzera senza alcun riferimento a nascita all'estero	755	29%
Nazionalità svizzera con luogo di nascita all'estero	176	7%
Lavoratore straniero	845	32%
Richiedenti l'asilo o rifugiati	511	19%
Altri stranieri e nessuna specifica	326	12%
Nazionalità e Paesi di nascita non noti	24	1%
Totale	2637	100%

Dalle dichiarazioni integrative emergono diverse categorie di stranieri (tabella 1). Per il 19% di tutti i casi di TB del periodo 2005–2009 si trattava quindi di richiedenti l'asilo e di rifugiati, che potevano essere entrati nel Paese in anni precedenti. Da un'indagine di screening della TB condotta negli anni 2004/2005 tra persone richiedenti l'asilo erano emersi 14 casi di tubercolosi polmonare per 10000 richiedenti l'asilo, confermati dagli esami colturali fatti nei 90 giorni successivi alla richiesta di asilo. Negli anni 2007 e 2008 il numero registrato era di 12 per 10000 [2]. Il numero delle richieste di asilo in quegli anni oscillava tra 10795 (2005) e 16606 (2008) (www.bfm.admin.ch).

L'aumento dei casi di TB dopo il 2007 (fig. 1) è sostanzialmente riconducibile all'aumento di richiedenti l'asilo somali e in particolare eritrei degli anni 2008 e 2009, che a quell'epoca rappresentavano il 25% delle richieste di asilo. Anche se il numero delle richieste di asilo di eritrei e somali nel 2009 diminuì della metà rispetto al 2008, il numero di casi di TB di questo gruppo aumentò e più precisamente toccò 91 casi di TB su un totale di 159 tra i richiedenti l'asilo e rifugiati del 2009, rispetto ai 47 casi di TB su un totale di 109 del 2008 e ai 21 casi di TB su 74 del 2007.

Il rapporto temporale tra la richiesta di asilo e la TB è dimostrabile sulla base dei casi di TB dei richiedenti l'asilo e rifugiati somali degli anni 2000–2007, quando questo gruppo raggiunse una dimensione stabile: all'epoca, ogni anno, le richieste di asilo di somali erano all'incirca 500 e i somali in processo di asilo erano sempre all'incirca 3700. Un terzo abbondante (17/45) dei casi di TB veniva diagnosticato nei 90 giorni successivi alla richiesta di asilo, mentre i casi restanti si manifestavano solo distribuiti negli anni successivi (fig. 2).

Fig. 2 Richiedenti l'asilo e rifugiati somali degli anni 2000–2007: durata dalla richiesta di asilo fino alla diagnosi di tubercolosi



È quindi prevedibile che, dopo un aumento di richieste di asilo, i casi di TB segnalati nel gruppo di popolazione in questione aumentino immediatamente. Si deve tuttavia tenere presente che si tratta per una maggior parte di un aumento dilazionato su molti anni. Ciò è quanto emerge dall'esperienza internazionale con la TB degli migranti [3, 4].

1.3 Struttura per classi d'età dei casi di tubercolosi 2005–2009

L'età media dei casi di origine svizzera era di 67 anni, mentre quella dei migranti di 33 (fig. 3).

La distribuzione per età dei casi di TB nella popolazione immigrata è espressione di almeno due effetti: da un lato la TB nei Paesi ad alta prevalenza è principalmente una malattia dell'adulto in giovane età, dall'altro i migranti sono piuttosto giovani e non tutti rimangono in Svizzera fino alla vecchiaia. Ciò riguarda in particolare i richiedenti l'asilo.

Il calo persistente della TB tra la popolazione locale della Svizzera ha prodotto, almeno negli ultimi 100 anni, un costante aumento dell'età media degli ammalati. In effetti, il rischio di contrarre questa malattia durante la vita è massimo nell'adulto di giovane età. Tuttavia, per le generazioni più vecchie di oggi il rischio residuo di ammalarsi che ancora persiste nella vecchiaia è più alto del rischio di ammalarsi delle giovani generazioni. Queste ultime, infatti, nei primi decenni della loro vita non hanno avuto alcuna occasione di esporsi al contagio. Ecco perché tra i soggetti nati in Svizzera la TB sembra essere una malattia della vecchiaia [5].

Negli anni 2005–2009 sono stati registrati ancora 47 casi di TB in bambini sotto i 5. Di questi 24 avevano meno di 2 anni. In totale 12 erano svizzeri e 35 stranieri. Anche questi ultimi erano per la maggior parte nati in Svizzera (provenienza: Europa sud-orientale, Africa, Portogallo, Cina/Tibet).

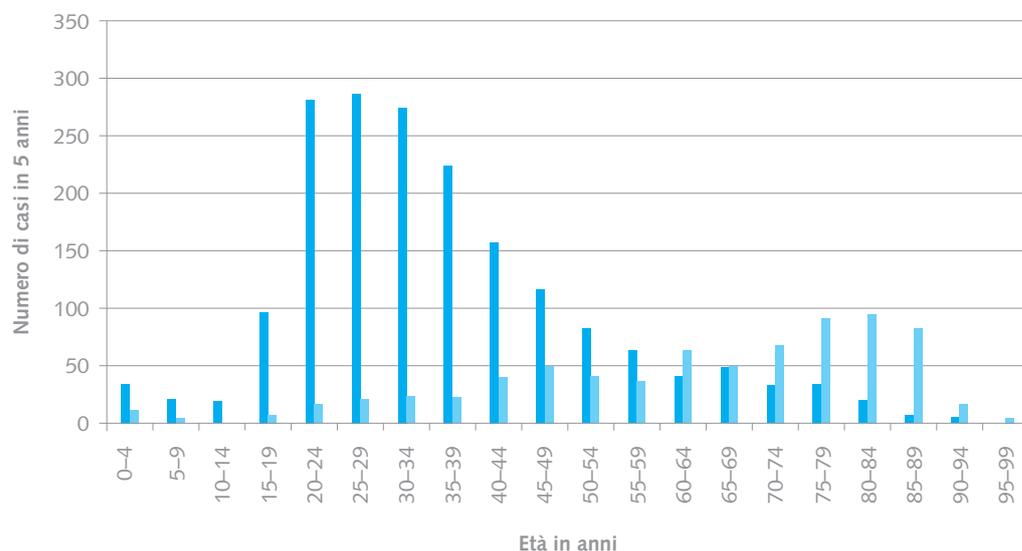
In 38 di questi 47 casi la malattia aveva colpito i polmoni, coinvolgendo in parte anche altri organi. In un solo caso interessava ossa, linfonodi intratoracici ed extratoracici, senza coinvolgimento dei polmoni.

Di tutti questi 47 casi, 5 di meningite e un altro di una malattia disseminata devono essere classificati come gravi, che potenzialmente sarebbero stati prevenibili mediante vaccinazione (Bacille Calmette-Guérin, BCG). In totale all'UFSP è stato denunciato un solo decesso (TB-Meningite con batterio multiresistente in un bambino di origine tibetana).

1.4 Distribuzione dei casi di tubercolosi in base al sesso 2005–2009

Il 59% dei casi di provenienza svizzera era di sesso maschile, tra quelli di provenienza straniera il 53%. Tra i richiedenti l'asilo il 69% erano uomini, tra i non richiedenti l'asilo di origine straniera la percentuale era del 46%. L'ultima categoria citata comprende una maggioranza maschile tra gli europei, mentre la maggioranza dei casi di TB di origine africana, asiatica e americana si registra nel sesso femminile.

Fig. 3 Distribuzione per età dei casi di tubercolosi in Svizzera 2005–2009, in base alla provenienza



1.5 Conferma della tubercolosi nella coltura micobatterologica

Negli anni 2005–2009 la percentuale dei casi confermati dalle colture si aggirava su un 83% (n = 2183), il che corrisponde ad un aumento rispetto al 79% del periodo 2001–2004 [6]. Le segnalazioni di colture positive da parte dei laboratori fanno parte della routine di laboratorio e possono essere considerate estremamente affidabili. L'aumento relativo di questi casi potrebbe avere a che fare con il calo delle segnalazioni dei restanti casi la cui denuncia dipende esclusivamente dal medico che fa la diagnosi. L'inizio di una terapia di combinazione con almeno tre farmaci antitubercolari va considerata come caso di TB soggetto ad obbligo di segnalazione da parte della comunità medica, a prescindere dal risultato della coltura.

La percentuale di casi con coltura positiva tra i richiedenti l'asilo e i rifugiati era con un 78% leggermente inferiore rispetto agli altri casi. Quindi, tra i richiedenti l'asilo e i rifugiati, i trattamenti iniziati sulla base della clinica e dei controlli radiologici, senza che le colture risultassero positive, sono stati relativamente più numerosi. Come si sa, la prevalenza più alta della TB tra queste persone fa sì che la TB nella diagnosi differenziale è presa in considerazione fin da subito. Inoltre, la ricerca attiva di casi (screening) tra i richiedenti l'asilo individua forme precoci, che sono meno marcate e che portano a terapie senza diagnosi confermata da test di laboratorio.

1.6 Determinazione della specie nell'ambito del complesso *Mycobacterium tuberculosis*

La specie *M. tuberculosis* era la più frequente (tabella 2). Più rara era la specie *M. africanum*, che si riscontrava quasi esclusivamente tra pazienti di origine africana. 17 dei 27 casi di *M. bovis* sono stati rilevati in soggetti svizzeri di età compresa tra 61 e 87 anni.

Tabella 2 Specie dei patogeni della tubercolosi in Svizzera 2005–2009

	n	%
Numero totale di casi con determinazione della specie	1949	100%
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1894	97,2%
<i>Mycobacterium africanum</i>	28	1,4%
<i>Mycobacterium bovis</i>	27	1,4%

1.7 Sistemi di organi colpiti

Nel 72% dei casi erano coinvolti i polmoni (tabella 3). Il 55% dei casi presentava una forma puramente polmonare e il 17% sia con coinvolgimento polmonare che extrapolmonare. Il 28% manifestava solo una forma extrapolmonare. Solo nel 30% delle tubercolosi polmonari era stato rilevato un espettorato microscopicamente positivo, in un altro 12% risultava negativo. Nel 58% dei casi di tubercolosi polmonare all'UFSP non perviene alcun risultato microscopico sull'espettorato. Da una domanda presentata ai laboratori su tutti i 24 casi di tubercolosi polmonare rilevata in richiedenti l'asilo negli anni 2004–2005 e 2007–2008 che, nonostante coltura positiva, avevano un risultato microscopico dell'espettorato non noto, sono emersi i seguenti risultati: 8 casi con espettorato microscopicamente positivo e 12 con espettorato negativo, in 4 casi «l'espettorato non era stato microscopicamente esaminato». In realtà, queste informazioni spesso erano disponibili presso i laboratori, ma non venivano segnalate all'UFSP. Per l'indagine ambientale si tratta di un elemento importante: in caso di tubercolosi polmonare con risultato dell'espettorato non noto, i responsabili cantonali devono sempre richiedere questo importante criterio al laboratorio, qualora non venga notificato.

Tabella 3 Organi colpiti nei casi di tubercolosi 2005–2009

	n	%
Numero totale di casi	2637	
Polmone	1888	72%
– esame microscopico positivo	552	
– coltura positiva (qualsiasi campione)	1579	
Linfonodi extratoracici	380	14%
Pleura	183	7%
Linfonodi intratoracici	201	8%
Tratto urogenitale	83	3%
Tubercolosi disseminata (miliare o più di 2 sistemi di organi)	126	5%
Peritoneo	87	3%
Colonna vertebrale	51	2%
Ossa (colonna esclusa)	37	1%
Sistema nervoso centrale	42	2%
Altri organi	77	3%

1.8 Resistenze ai farmaci antitubercolari

I risultati della prova di resistenza ai quattro farmaci antitubercolari standard isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide devono essere denunciati dai laboratori. Nel periodo 2005–2009, il 6,7% di tutti gli isolati era resistente nei confronti di almeno uno di questi quattro farmaci antitubercolari. La resistenza più frequente si manifestava nei confronti dell'isoniazide con un 10,2% nei pazienti già trattati in precedenza per TB e con un 4,7% nei pazienti ancora da trattare (tabella 4). La percentuale degli isolati multiresistenti (MDR, multidrug resistance), ovvero resistenti per definizione almeno nei confronti di isoniazide e rifampicina, era complessivamente dell'1,4%. Ciononostante, il 4% dei casi già trattati una volta manifestava una MDR. Dei 30 casi di MDR del periodo 2005–2009 solo due erano di origine svizzera. 6 casi provenivano da Paesi della ex Unione Sovietica, 5 dalla Somalia e dall'Etiopia, 4 dal Tibet, gli altri da diversi Paesi di Asia, Africa, Europa sud-occidentale e America del sud. Rispetto al periodo 2001–2004 la situazione delle resistenze era rimasta invariata (fig. 4).

Tra i casi dei richiedenti l'asilo, 8% dei ceppi presentava una resistenza nei confronti dell'isoniazide e un 3% anche nei confronti della rifampicina (MDR).

I ceppi resistenti sono sempre più frequenti in pazienti con precedente trattamento per TB, in pazienti di origine straniera e in pazienti di età inferiore ai 65 anni (tabella 5). Nel 27% dei casi i medici, tuttavia, non sono riusciti ad indicare se il paziente era già stato sottoposto a precedente trattamento antitubercolare. Eppure il fatto di un precedente trattamento è importante per la scelta dei farmaci all'inizio del trattamento, quando non si ha ancora a disposizione alcun risultato su test di resistenza. In caso di provenienza da un Paese con alta prevalenza MDR [7] o in caso di precedente trattamento di una TB nell'anamnesi è indicato eseguire un test molecolare rapido di resistenza a rifampicina e isoniazide [8, 9].

Tabella 4 Modello di resistenza nei confronti dei farmaci antitubercolari isoniazide (H), rifampicina (R), etambutolo (E) e pirazinamide* (Z) in Svizzera 2005–2009

	Casi senza precedente trattamento	Casi con precedente trattamento	Casi con stato di trattamento non noto
	N = 1370	N = 176	N = 567
Massima sensibilità	94,2 %	88,1 %	92,8 %
Resistenza nei confronti di almeno uno dei 4 farmaci antitubercolari	5,8 %	11,9 %	7,2 %
H	3,5 %	6,3 %	4,9 %
R	0,4 %	0,6 %	0,0 %
E	0,2 %	0,6 %	0,2 %
Z	0,5 %	0,6 %	1,1 %
HR	0,4 %	0,6 %	0,4 %
HE	0,1 %	0,0 %	0,0 %
HRE	0,2 %	0,0 %	0,2 %
HRZ	0,1 %	1,7 %	0,0 %
HRZE	0,4 %	1,7 %	0,5 %
Resistenza H (in totale)	4,7 %	10,2 %	6,0 %
Resistenza R (in totale)	1,5 %	4,5 %	1,1 %
Multiresistenza (almeno resistenza H e R)	1,2 %	4,0 %	1,1 %

* Il *M. bovis* era stato escluso dall'analisi dei dati di resistenza, in quanto questa specie presenta una resistenza naturale nei confronti della pirazinamide.

Fig. 4 Resistenza a isoniazide e multi-resistenza in Svizzera 1996–2009

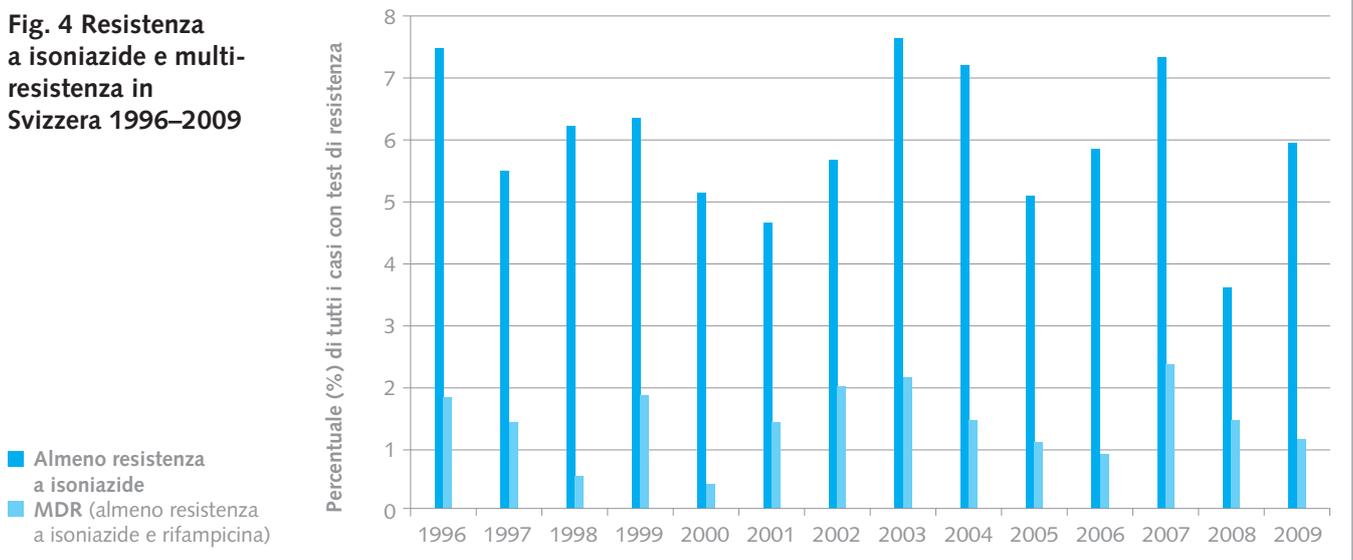


Tabella 5 Resistenza ad almeno uno dei farmaci antitubercolari isoniazide (H), rifampicina (R), etambutolo (E) e pirazinamide (Z) in Svizzera 2005–2009

	Totale (n)	Numero resistenti (n)	% resistenti
Totale (incl. casi con origine non nota)	2113	142	6,7 %
Origine svizzera	584	31	5,3 %
Precedente trattamento sì	56	6	10,7 %
Precedente trattamento no	376	15	4,0 %
Precedente trattamento non noto	152	10	6,6 %
Uomini	345	20	5,8 %
Donne	239	11	4,6 %
Età <65 anni	270	19	7,0 %
Età >64 anni	314	12	3,8 %
Origine straniera	1511	110	7,3 %
Precedente trattamento sì	120	15	12,5 %
Precedente trattamento no	994	65	6,5 %
Precedente trattamento non noto	397	30	7,6 %
Uomini	784	49	6,3 %
Donne	727	61	8,4 %
Età <65 anni	1384	104	7,5 %
Età >64 anni	127	6	4,7 %

1.9 HIV-TB

Lo stato HIV non viene rilevato nelle denunce di TB nominali. Si conosce tuttavia il numero delle segnalazioni anonime di Aids all'UFSP con tubercolosi deficiente l'Aids degli anni 2005–2008 (dati Aids dell'anno 2009 ancora incompleti per ritardi nella segnalazione). I 91 casi di TB definenti Aids equivalgono ad una percentuale del 4,4% dell'intero numero di casi TB segnalati negli anni corrispondenti. Ciò rispecchia l'esperienza degli anni precedenti. Un caso di Aids già segnalato per un'altra

malattia opportunistica non verrebbe tuttavia segnalato come nuovo caso di Aids in presenza di una TB comparsa successivamente, il che tendenzialmente porta ad una sottostima dei casi di HIV-TB. Le segnalazioni di TB deficiente Aids rappresentano tuttavia il maggior numero di malattie TB con infezione HIV concomitante e, di conseguenza, la percentuale di HIV-TB non viene pesantemente sottostimata [10].

Nel 53% dei casi di HIV-TB si trattava di tubercolosi polmonare, nel 36% di tubercolosi extrapolmonare e

nell'11% era presente infestazione d'organo sia a livello polmonare che extrapolmonare. Il 53% erano donne. Il 71% dei casi di HIV-TB interessava la fascia d'età compresa tra 25–44 anni. In questa fascia d'età il 19,4% di tutti i casi di TB era rappresentato da persone di una nazionalità africana a sud del Sahara, contro un 1,4% di casi di TB di persone di nazionalità europea (della quali almeno un 21% era nato al di fuori dell'Europa).

1.10 Commento

Negli ultimi anni la tubercolosi nella popolazione nata in Svizzera è ulteriormente diminuita. Questa tendenza si riscontra in tutti i Paesi economicamente più sviluppati.

La situazione della TB in Paesi come la Svizzera è caratterizzata dall'immigrazione. Il numero totale dei casi varia infatti in base al numero e all'origine dei migranti. L'apparente ripresa dei numeri della TB in Svizzera rispetto al minimo del 2007 non significa quindi un'inversione di tendenza della tubercolosi tra la popolazione locale. Poiché i contagi da TB al di fuori dai contatti sociali stretti sono rari, il pericolo di una trasmissione su vasti strati della popolazione è basso.

Tra i richiedenti l'asilo viene fatto uno screening per verificare la presenza di TB contagiosa [11–13]. Nel 2009, a tal proposito, una percentuale del 6% di tutti i richiedenti l'asilo è stata sottoposta ad accertamento medico, compreso controllo radiografico, sulla base della provenienza e/o di sintomi di TB. Grazie allo screening le tubercolosi polmonari contagiose possono essere diagnosticate con un certo anticipo, di conseguenza è prevedi-

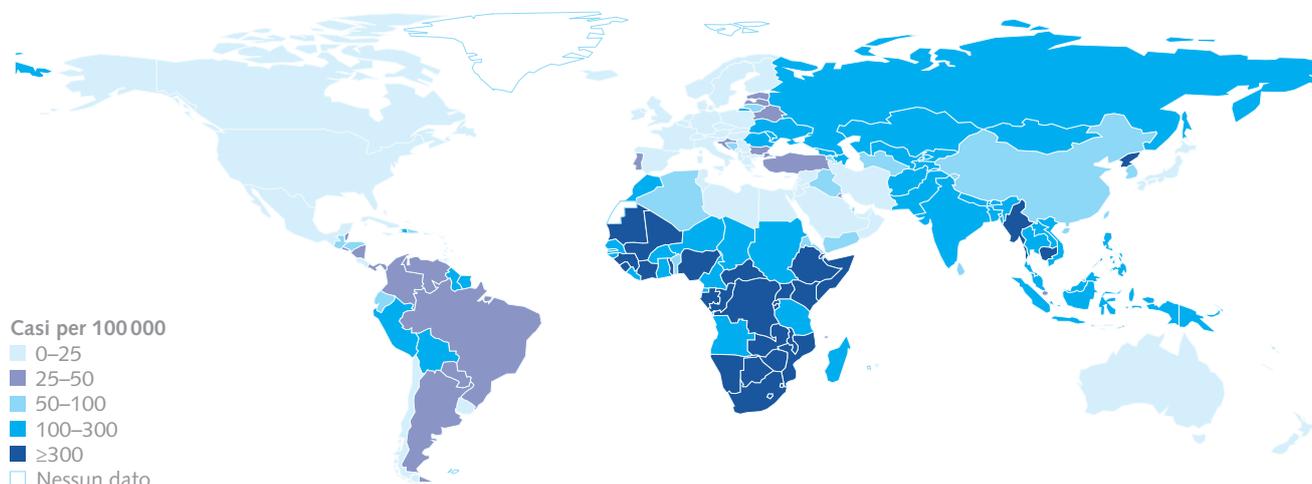
bile che il numero di casi di trasmissione della malattia sia minore e che anche la riduzione dei casi secondari tra i richiedenti asilo sia netta [2, 14–16]. La rilevanza delle misure di screening è limitata. Anche se la maggior parte dei migranti nella maggioranza dei Paesi non viene sottoposta a screening, in nessun Paese del mondo l'immigrazione è causa di una ripresa della TB tra la popolazione nativa.

Siccome tre quarti dei casi di TB in Svizzera si manifestano in persone di origine straniera, è importante per la comunità medica conoscere le modalità di diffusione della TB (fig. 5), al fine di formulare una diagnosi presuntiva in presenza dei sintomi corrispondenti. In tutto il mondo l'incidenza della tubercolosi è in lieve calo dal 2004 [17]. Questa tendenza è corretta per tutte le regioni dell'OMS/WHO, fatta eccezione per il Sud-Est asiatico dove l'incidenza ristagna complessivamente su 200 casi l'anno per 100000 abitanti.

L'Africa sub-Sahariana registra le incidenze più alte a livello mondiale. Si aggirano in genere tra 200 e 400 casi per 100000 abitanti ogni anno e in alcuni Paesi dell'Africa meridionale, in relazione con l'HIV, tali incidenze raggiungono anche ordini di grandezza di 1000 (fig. 5). Un'infezione da HIV è il fattore noto più forte per una progressione di un'infezione tubercolare in tubercolosi. In Svizzera però l'HIV ha un ruolo secondario nell'epidemiologia della TB.

Un'incidenza nettamente più alta rispetto all'Europa occidentale viene registrata in gran parte dei Paesi dell'ex Unione Sovietica (100–200 casi per 100000 abitanti ogni anno) ed anche in Romania. Nettamente inferiori sono

Fig. 5 Stima dell'incidenza della tubercolosi nei singoli Paesi nel 2009 (OMS/WHO [17])



invece le incidenze negli Stati baltici, in Polonia, negli Stati balcanici e nella Penisola iberica. In genere, però il numero è molto più alto di quello dei Paesi dell'Europa nord-occidentale.

A seconda dell'origine di un paziente è quindi ovvio domandarsi quali siano le eventuali resistenze nei confronti dei farmaci antitubercolari. La situazione delle resistenze dei casi emersi in Svizzera dipende in primo luogo, come negli altri Paesi dell'Europa occidentale, dalla situazione dell'immigrazione [18]. In Svizzera il rischio di una multiresistenza è presente in pazienti di ogni origine, pur essendo inferiore negli svizzeri anziani non precedentemente trattati per una TB. Le resistenze sono un grande problema soprattutto nella ex Unione Sovietica e in Romania [7,17]. In diversi Paesi un 10–20% dei casi che non sono ancora stati trattati e un 40–50% dei casi già trattati ha origine da patogeni multiresistenti. In Cina le stime raggiungono percentuali del 6% e/o 26%. Per molti Paesi non sono disponibili dati né stime affidabili.

Bibliografia

- 1 Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V, Leitch AG, Zellweger JP. Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J* 1996;9(5):1097–104.
- 2 Schneeberger Geisler S, Helbling P, Zellweger JP, Altpeter E. Screening for tuberculosis in asylum seekers: comparison of chest radiography with an interview-based system. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(11):1388–94.
- 3 McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis – the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984;78(3):248–53.
- 4 Cain KP, Benoit SR, Winston CA, Mac Kenzie WR. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 2008;300(4):405–12.
- 5 Rieder HL, Altpeter E. Verschiebung der Tuberkulose in das höhere Alter bei Schweizern. *Bulletin BAG* 2000; Nr. 7:144–5.
- 6 BAG/OFSP. Tuberkulose in der Schweiz 2001–2004. *BAG-Bulletin* 2006; Nr. 22:428–33.
- 7 WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva. 2010.
- 8 Causse M, Ruiz P, Gutierrez JB, Zerolo J, Casal M. Evaluation of new GenoType((R)) MTBDRplus for detection of resistance in cultures and direct specimens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(12):1456–60.
- 9 Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363(11):1005–15.
- 10 Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, Cole CH, Holtzman D, Snider DE, Jr., Bigler WJ, Witte JJ. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome – Florida. *Arch Intern Med* 1989;149(6):1268–73.
- 11 BAG. Rieder HL. Asylsuchende und Untersuchung auf manifeste Tuberkulose. *BAG-Bulletin* 2006; Nr. 1: 9–11.
- 12 BAG. Suche nach Tuberkulose bei Asylsuchenden, 2000–2003. *BAG-Bulletin* 2006; Nr. 1:12–3.
- 13 BAG. Neuausrichtung der grenzsanitätsdienstlichen Massnahmen. *BAG-Bulletin* 2006; Nr. 1:14–6.
- 14 Verver S, van Soolingen D, Borgdorff MW. Effect of screening of immigrants on tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(2):121–9.
- 15 Coker R, Bell A, Pitman R, Zellweger JP, Haldal E, Hayward A, Skulberg A, Bothamley G, Whitfield R, de Vries G et al. Tuberculosis screening in migrants in selected European countries shows wide disparities. *Eur Respir J* 2006;27(4):801–7.
- 16 de Vlas SJ, Meima A. Pulmonary tuberculosis incidence in migrants. Project ECDC.572, part C. Erasmus MC, Department of Public Health, Rotterdam. 2008.
- 17 World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2010. WHO/HTM/TB/2010.7. Geneva 2010.
- 18 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61(2):158–63.

2 Eziologia, trasmissione e forme morbose

I micobatteri del complesso *M. tuberculosis* si trasmettono da un malato di tubercolosi polmonare contagiosa a una persona sana tramite delle goccioline. I microrganismi presenti nelle goccioline si annidano nelle vie respiratorie e nel sistema linfatico, provocando una reazione immunitaria. A un'infezione primaria di questo tipo fa seguito, a seconda della difesa immunitaria, un'infezione tubercolare latente o attiva. Se dei batteri vitali rimangono presenti allo stato latente, può verificarsi una loro riattivazione anche dopo anni e decenni.

2.1 Eziologia

La tubercolosi è causata da un micobatterio aerobico a crescita lenta, appartenente alla famiglia delle *micobacteriacee*. Nell'uomo e negli animali si fa una distinzione tra forme patogene, occasionalmente patogene e non patogene. Il micobatterio che causa con maggiore frequenza la tubercolosi nell'uomo è il *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Del complesso *M. tuberculosis* fanno parte, oltre al *M. tuberculosis*, anche le specie *M. bovis*, *M. africanum* e i rarissimi *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* e *M. pinnipedii* [1, 2].

2.2 Trasmissione

La tubercolosi viene trasmessa per via aerogena, da una persona colpita da tubercolosi polmonare ad un'altra. L'infezione avviene tramite piccolissime goccioline di secreto bronchiale («droplet nuclei»), che vengono disperse nell'aria nel momento in cui la persona infetta tossisce e inalate dalle persone sane che vengono in contatto con l'ammalato. Il rischio di essere infettati dipende dalla concentrazione dei micobatteri nell'aria circostante, dalla virulenza dei microrganismi, dalla durata dell'esposizione e dalla predisposizione individuale della persona che viene a contatto con l'ammalato, in particolare dallo stato del suo sistema immunitario.

In pratica ciò significa che solo le persone colpite da tubercolosi delle vie respiratorie (polmoni, bronchi, laringe), le cui espettorazioni contengono bacilli tubercolari in quantità sufficiente e che tramite colpi di tosse (eventualmente starnuti) si spargono nell'aria circostante con un effetto simile a quello dell'aerosol, pos-

sono trasmettere la malattia [3]. Parlare e cantare può contribuire alla dispersione dei micobatteri. Una nebulizzazione dei micobatteri può avvenire anche nel laboratorio di batteriologia e durante le autopsie. Si ritiene che nella maggior parte dei casi sia necessario trattenersi per parecchie ore in un locale non sufficientemente aerato affinché abbia luogo una trasmissione. Nel caso di persone immunodepresse, però, è possibile che un contagio possa avvenire già dopo un'esposizione di breve durata [4]. Le persone ammalate di tubercolosi che ricevono un trattamento adeguato possono, in particolare se non tossiscono più, essere considerate non più contagiose per le persone sane (non immunodepresse) con cui vengono in contatto [5].

Normalmente grandi quantità di micobatteri, che possono dar luogo a una trasmissione, sono rilevabili con l'esame microscopico del preparato diretto dello sputo dopo colorazione (Ziehl-Neelsen, auramina) [6] (cap. 4.4.2.1). La trasmissione diretta a partire da forme extrapulmonari (lesioni cutanee, fistole in caso di tubercolosi pleurica od ossea) è in linea di massima possibile ma in realtà rappresenta un'eccezione. Una trasmissione per via orale (alimenti contaminati) si ritiene oramai altamente improbabile da quando in Europa occidentale è stata debellata la tubercolosi bovina e il latte viene pastorizzato: è, però, tutt'altro che rara nei Paesi dove la tubercolosi negli animali è endemica [7].

Poiché qui da noi la malattia si manifesta raramente, il rischio di un contagio può essere classificato, per la popolazione in generale, come minimo. Il rischio maggiore per l'ambiente circostante è rappresentato da quei pazienti tubercolotici nei quali la malattia non è stata ancora diagnosticata, risp. trattata [8]. Soprattutto i congiunti che vivono nella stessa economia domestica con pazienti le cui espettorazioni risultano positive all'esame microscopico diretto sono esposti a un rischio più elevato. Con i casi di tubercolosi non ancora diagnosticati possono entrare in contatto anche i collaboratori che operano nell'ambito della sanità, tra cui quelli che lavorano nei servizi di emergenza e pronto soccorso, nei reparti di endoscopia, nei laboratori e nei reparti di patologia [9–11] (cap. 3.5). Anche il personale dei Centri di accoglienza per i richiedenti l'asilo, che può entrare in contatto con casi di tubercolosi non ancora diagnosticati, è esposto ad un rischio più elevato. I bambini ammalati di tubercolosi non sono di regola contagiosi. Più sono giovani, meno sono da considerare

infettivi, perché non formano caverne e fisiologicamente non sono praticamente in grado di espettorare dei micobatteri.

I provvedimenti per impedire la trasmissione dei microrganismi, p. es. misure di carattere architettonico, un'adeguata aerazione, l'isolamento delle persone ammalate e l'uso di mascherine FFP2 o FFP3 da parte del personale che svolge attività a rischio in strutture ospedaliere e di cura, riducono sensibilmente la probabilità di contagio [4, 12, 13] (cap. 5.7.1). Tra le persone esposte a tale rischio per motivi professionali può essere opportuno un controllo periodico di routine per accertare l'eventuale presenza di un'infezione tubercolare latente (cap. 3.5).

2.3 Infezione

Dopo una trasmissione, i micobatteri inalati sopravvivono nei macrofagi delle vie respiratorie e interagiscono con il sistema immunitario dell'organismo. I macrofagi alveolari, che hanno fagocitato i *M. tuberculosis*, liberano le citochine, che a loro volta reclutano le cellule T e possono dare inizio alla formazione di granulomi. Si arriva così a una sensibilizzazione dei linfociti T, che dopo alcune settimane dall'infezione sono in grado di riconoscere gli antigeni del complesso *M. tuberculosis*. Questa risposta immunitaria è la base del test della tubercolina e dell'IGRA-Test (Interferon-Gamma Release Assay) per l'individuazione di un'infezione tubercolare latente [14–16] (cap. 3.1).

Sul piano clinico, la tubercolosi primaria (o prima infezione) è spesso asintomatica, raramente possono comparire sintomi generali e tosse. In linea di principio, dopo l'inalazione di *M. tuberculosis* si possono osservare quattro diverse reazioni, risp. decorsi:

- eliminazione immediata del micobatterio
- infezione latente
- rapida progressione dell'affezione attiva (tubercolosi primaria)
- affezione attiva anni dopo l'infezione (riattivazione)

La maggior parte delle persone contagiate vive per settimane o anni senza un qualsiasi tipo di sintomo clinico della malattia. Dopo la fase iniziale, i microrganismi entrano in una fase prolungata di latenza, caratterizzata da un rallentamento del loro metabolismo [17]. L'infezione è limitata ai granulomi formati durante l'infezione primaria [18, 19] e può essere individuata solo mediante la presenza di linfociti, che sono sensibilizzati agli antigeni specifici del complesso *M. tuberculosis* (cap. 3).

2.4 Progressione dell'infezione tubercolare latente in malattia

Il 10% ca. dei pazienti contagiati dal *M. tuberculosis* sviluppa nel corso della vita una malattia attiva. Nel 5% degli infettati può, entro alcune settimane o mesi, manifestarsi una tubercolosi primaria. Questo concerne in primo luogo bambini in tenera età e persone con un'immunodeficienza [20]. In un altro 5% degli infettati,

Fig. 2.1 Fattori che influenzano la riattivazione della tubercolosi

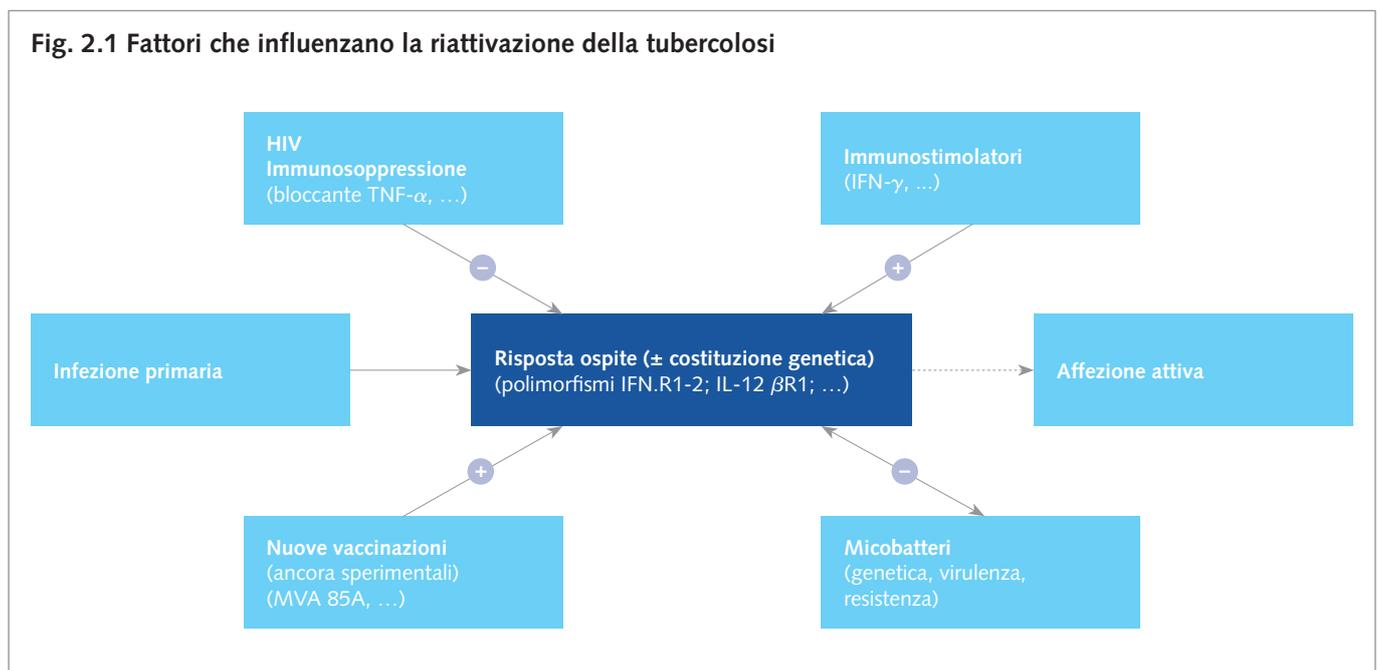
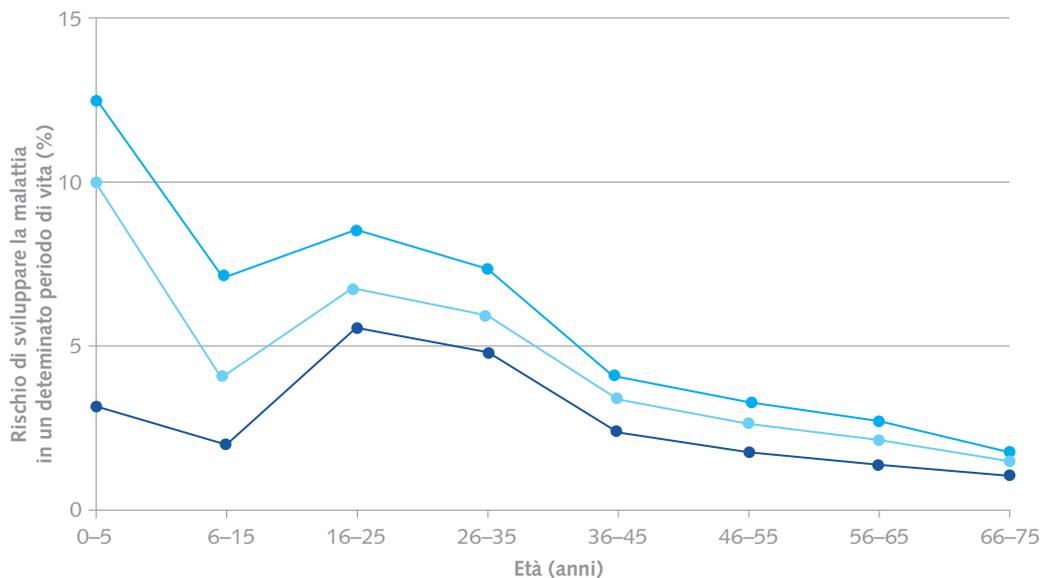


Fig. 2.2 Rischio di tubercolosi in funzione dell'età e del diametro dell'indurimento dermico nel test della tubercolina [23]



una tubercolosi attiva compare solo dopo anni (riattivazione) [17, 21]. Il rischio di evoluzione verso la malattia è sensibilmente più elevato nei primi 2-3 anni che seguono un'infezione recente con il *M. tuberculosis* rispetto all'evoluzione di un'infezione contratta molti anni prima. Il rischio di una riattivazione è minimo nelle persone con un'infezione tubercolare esistente da molti anni e senza evidenti fattori di rischio, con circa un caso su 1000 persone all'anno [22]. Dipende dall'età della persona infettata (prima infanzia e giovani adulti) e di fattori immunologici (fig. 2.1) ed è correlato al diametro dell'indurimento dermico nel test della tubercolina (fig. 2.2) [23].

L'HIV è il fattore di rischio noto più importante per la progressione di un'infezione tubercolare latente verso una tubercolosi [24]. La prevalenza dell'infezione da HIV con una contemporanea infezione tubercolare è elevata in singoli gruppi di popolazione. Altri fattori di rischio sono il diabete, la silicosi, l'emodialisi, le terapie immunosoppressive (trapiantati, terapie anti TNF- α in caso di autoimmunopatie) e il tabagismo [22, 25-29].

Oltre il 90% dei casi di tubercolosi in adulti non infettati dall'HIV sono dovuti a una riattivazione di un vecchio focolaio anni dopo la contaminazione originaria. Casi di tubercolosi polmonare guariti spontaneamente, con alterazioni fibrotiche visibili nelle radiografie, sono considerati come un elevato fattore di rischio per una futura riattivazione [31]. Numerosi studi recenti hanno tuttavia dimostrato che è possibile anche una reinfezione di persone già contaminate e che è tanto più frequente quanto più i soggetti sono esposti al pericolo di contrarre la tubercolosi (p. es. Paesi ad alta incidenza) o quanto più

sono indebolite le loro difese immunitarie (p. es. HIV) [32-34]. L'infezione primaria non protegge quindi contro una nuova infezione. Una reinfezione è possibile anche dopo un trattamento concluso [35, 36]. Una nuova comparsa della tubercolosi in pazienti già trattati non deve essere necessariamente interpretata come la prova di un fallimento del trattamento. Nei Paesi con bassa incidenza, i casi di tubercolosi sono più spesso riconducibili a una riattivazione di una precedente infezione tubercolare. La reinfezione è un evento molto raro [37].

2.5 Malattia

2.5.1 Tubercolosi primaria

A livello clinico, la tubercolosi primaria ha spesso un decorso asintomatico. Una tubercolosi primaria si constata frequentemente in bambini infettati recentemente e in pazienti con infezione da HIV. Occasionalmente può essere diagnosticata anche in persone adulte, in particolare nel quadro di indagini ambientali. Queste ultime sono per lo più associate a un test della tubercolina, risp. ad un IGRA-Test, positivo. L'evoluzione tipica si manifesta con un infiltrato nel parenchima polmonare, dove si sono annidati i bacilli della tubercolosi, e con una linfadenopatia ilare unilaterale (soprattutto nei bambini). Occasionalmente si accompagna a un eritema nodoso.

2.5.2 Riattivazione della tubercolosi polmonare

È caratterizzata da tosse lentamente crescente per settimane o mesi, che tuttavia nei fumatori sfugge facilmente all'attenzione [38, 39]. Il 50-65% degli ammalati sviluppano febbre e sudori notturni. L'esame fisico apporta pochi indizi nel caso di un'infestazione polmonare. In

caso di pazienti con tosse sospetta (tosse persistente da più settimane, perdita di peso, sudori notturni), si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità che sia in atto una malattia tubercolare, soprattutto se sono presenti fattori di rischio per la tubercolosi o per la riattivazione di una vecchia infezione tubercolare (tabella 2.1). Di regola i valori di laboratorio sono normali. Talvolta si constata un aumento della velocità di sedimentazione, un aumento della proteina C-reattiva, una modesta leucocitosi, un'anemia o una monocitosi [40].

La maggior parte dei malati colpiti da tubercolosi presentano sintomi respiratori o generalizzati, in particolare se la malattia è già in uno stadio avanzato o se si è in presenza di un esteso interessamento polmonare (formazione di caverne) [41, 42]. Un certo numero di malati non accusa tuttavia alcun sintomo, o perché la malattia è ancora a un primo stadio o perché la sensibilità individuale nei riguardi della malattia e delle sue conseguenze è poco marcata [43, 44].

2.5.3 La tubercolosi infantile

I bambini più piccoli sviluppano molto più frequentemente degli adulti forme extrapolmonari. Queste sono difficili da diagnosticare [45–47]. Nella prima infanzia, il rischio di una progressione verso la malattia è molto più elevato. Le forme più temute sono la tubercolosi miliare e la meningite tubercolare. Le forme cliniche contagiose, simili a quelle degli adulti, sono tuttavia

osservabili solo nei bambini in età scolastica o giovanile [48, 49].

2.5.4 La tubercolosi extrapolmonare

2.5.4.1 Linfadenite tubercolare

La manifestazione extrapolmonare più frequente è la linfadenite tubercolare. Ha spesso un decorso con pochi sintomi generali. Tipico è il lento ingrossamento quasi indolore dei linfonodi cervicali e sottomandibolari. Occasionalmente si manifesta anche un interessamento dei linfonodi mediastinici e retroperitoneali.

2.5.4.2 Tubercolosi pleurica

La tubercolosi pleurica, dovuta in generale alla diffusione diretta di un infiltrato polmonare, più raramente a una dispersione ematogena, è normalmente unilaterale. La diagnosi batteriologica risulta difficile e si basa prevalentemente sull'esame delle biopsie pleuriche [50], sui marcatori tubercolari nel liquido pleurico [51] o sulle analisi dell'espettorazione indotta in caso di contemporaneo interessamento polmonare [52]. La determinazione dell'adenosina deaminasi o dell'interferone gamma nel liquido pleurico può dare un'indicazione sull'origine tubercolotica della pleurite [53].

2.5.4.3 Tubercolosi urogenitale

Un fenomeno secondario di una tubercolosi urogenitale è una piuria sterile nel quadro di un esame batteriologico di routine o di una ematuria asintomatica.

Tabella 2.1 Condizioni con rischio elevato per lo sviluppo di una tubercolosi [30]
(OR = Odds Ratio, RR = rischio relativo)

Condizione		OR o RR
Immunosoppressione	HIV positivo e TST positivo	50–110
	AIDS	110–170
	Trapianto di organi	20–74
	Terapia anti TNF- α	1,5–17
	Steroidi (>15 mg equivalente di prednisolone per giorno per >2–4 settimane)	4,9
Tumore maligno		4–8
	Ematologico (leucemia, linfoma)	16
	Carcinoma ORL (otorinolaringoiatrico) o carcinoma dei polmoni	2,5–6,3
Gastrectomia		2,5
Bypass digiunale		27–63
Silicosi		30
Insufficienza renale cronica/dialisi		10–25
Diabete mellito		2–3,6
Tabagismo		2–3
Abuso d'alcol		3
Sottopeso		2–2,6
Età <5 anni		2–5

2.5.4.4 Tubercolosi ossea

Una tubercolosi ossea si riscontra per lo più in pazienti anziani e interessa in particolare la colonna toracica.

2.5.4.5 Meningite tubercolare

La meningite tubercolare si presenta con febbre, mal di testa, disturbi della coscienza e alterazioni per lo più rapide dello stato generale [54, 55].

2.5.4.6 Tubercolosi miliare

La tubercolosi miliare quale conseguenza di una dispersione ematogena dei micobatteri è tuttora una delle forme più gravi di tubercolosi e ha, anche in caso di un adeguato trattamento, una prognosi sfavorevole [20, 56]. Si evidenzia mediante una tipica radiografia del torace con centinaia di granuli piccolissimi (dal lat. milium – grani di miglio). Interessa prevalentemente la prima infanzia, le persone anziane con difese immunitarie indebolite.

Tabella 2.2 I diversi stadi della tubercolosi

Esposizione alla tubercolosi		Contatto con una persona affetta da tubercolosi polmonare contagiosa.
Infezione primaria		Sintomi generici, ev. temporanei, e tosse poco evidente. Tutt'al più segni radiologici con ipertrofia dell'ilo e infiltrato.
Infezione tubercolare latente		Nessuna malattia manifesta. Sensibilizzazione dei linfociti T (test della tubercolina o IGRA-Test).
Tubercolosi (malattia)	Tubercolosi primaria	Sviluppo di una malattia poco dopo l'infezione (spesso in persone immunodepresse e prima infanzia). Febbre, tosse, ipertrofia dei linfonodi, versamento pleurico.
	Riattivazione	Infestazione polmonare e/o extrapolmonare con sintomi. Eventualmente segni radiologici.
	Conseguenze tardive della tubercolosi	Lesioni fibrotiche, bronchiectasie, calcificazioni, cicatrici, nessuna attività batterica, di solito nessun sintomo tranne che nelle bronchiectasie.

Bibliografia

- 1 Mostowy S, Behr MA. The origin and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):207–2vi.
- 2 Bloom BR, Small PM. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998;338(10):677–678.
- 3 Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. La transmission du bacille tuberculeux. L'effet des antibiotiques. *Rev fr Mal Respir* 1976;4:241–272.
- 4 Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcece CA et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(1):61–8.
- 5 Noble RC. Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy. *Am J Infect Control* 9, 6–10. 1981.
- 6 Riley RL. Transmission and environmental control of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis*. New York: M. Dekker, 1993:123–136.
- 7 Lo Bue *IJTL* 2010;14(9):1075–78.
- 8 MacIntyre CR, Plant AJ, Hulls J, Streeton JA, Graham NMH, Rouch GJ. High rate of transmission of tuberculosis in an office: impact of delayed diagnosis. *Clinical Infectious Diseases* 1995;21:1170–1174.
- 9 Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *New Engl J Med* 1995;332:92–98.
- 10 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996; 125(10):826–834.
- 11 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med* 1996; 125(11):917–928.
- 12 Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR. Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to patients health care workers. *Ann Intern Med* 1995;122:90–95.
- 13 Catanzaro A. Preventing nosocomial transmission of tuberculosis. *Lancet* 1995;345:204–205.
- 14 Maes HH, Causse JE, Maes RF. Tuberculosis I: a conceptual frame for the immunopathology of the disease. *Med Hypotheses* 1999;52(6):583–593.
- 15 Dheda K et al. *Respirology* 2010;15:433–450.
- 16 Rieder HL. Theoretische und praktische Überlegungen bei Anwendung des Tuberkulintestes [Theoretical and practical considerations of the use of the tuberculin test]. *Pneumologie* 1997; 51(11):1025–1032.
- 17 Cardona PJ, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis*-latent bacilli. *The European Respiratory Journal* 2004;24(6):1044–1051.
- 18 Salgame P. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Curr Opin Immunol* 2005; 17(4):374–380.
- 19 Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 3:S189–S193.
- 20 Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5(7):415–430.
- 21 Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(9):578–590.
- 22 Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, FitzGerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(9):1112–9.
- 23 Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350(20):2060–2067.
- 24 Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163(9): 1009–1021.
- 25 Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:529–533.
- 26 Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, Herselman P, Williams B, Hayes R et al. Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in South African gold miners. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):94–99.
- 27 Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* 2005;60(7):527–528.
- 28 Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15): 1098–1104.
- 29 Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48(8): 2122–2127.
- 30 Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, Migliori GB, Rieder HL, Zellweger JP, Lange C. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36(4):925–49.
- 31 Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990; 71:35–38.

- 32 Bates JH. Reinfection Tuberculosis. How important is it? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3):600–601.
- 33 Fine PE, Small PM. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;341(16):1226–1227.
- 34 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358(9294):1687–1693.
- 35 Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999;341(16):1174–1179.
- 36 Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(12):1430–1435.
- 37 Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1360–1366.
- 38 Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. *Respiration* 1998;65(2):97–105.
- 39 Janssens JP, Zellweger JP. Epidémiologie clinique et traitement de la tuberculose chez les personnes âgées. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:80–89.
- 40 Bastos LG, Fonseca LS, Mello FC, Ruffino-Netto A, Golub JE, Conde MB. Prevalence of pulmonary tuberculosis among respiratory symptomatic subjects in an out-patient primary health unit. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007 Feb;11(2):156–60.
- 41 Cohen R, Muzaffar S, Capellan J, Azar H, Chinikamwala M. The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. *Chest* 1996;109(2):420–423.
- 42 Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E. The validity of medical history, classic symptoms, and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest* 1999;115(5):1248–1253.
- 43 Monney M, Zellweger JP. Active and passive screening for tuberculosis in Vaud Canton, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005;135(31–32):469–474.
- 44 Ravessoud M, Zellweger JP. Présentation clinique de la tuberculose chez les immigrants vus au Dispensaire Antituberculeux de Lausanne. *Schweiz med Wschr* 1992;122:1037–1043.
- 45 Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(12):1038–1045.
- 46 Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005;26(2):295–312, vii.
- 47 Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):392–402.
- 48 Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, Hargreaves J, Ferry J et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999;341(20):1491–1495.
- 49 Zangger E, Zuberbühler D, Gehri M, Zellweger JP. Impact épidémiologique et social d'un cas de tuberculose d'une adolescente de la région de Lausanne. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(118):143.
- 50 Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM, El Morsi AS. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2003;124(6):2105–2111.
- 51 Diacon AH, van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003;22(4):589–591.
- 52 Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):723–725.
- 53 Gopi A. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion. *Chest* 2007;131:880–889.
- 54 Waecker NJ. Tuberculous Meningitis in Children. *Curr Treat Options. Neurol* 2002;4(3):249–257.
- 55 Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options. Neurol* 2001;3(5):427–432.
- 56 Hussain SF, Irfan M, Abbasi M, Anwer SS, Davidson S, Haqqee R et al. Clinical characteristics of 110 miliary tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):493–499.

3 L'infezione da *M. tuberculosis*

3.1 Individuazione di un'infezione tubercolare latente (LTBI)

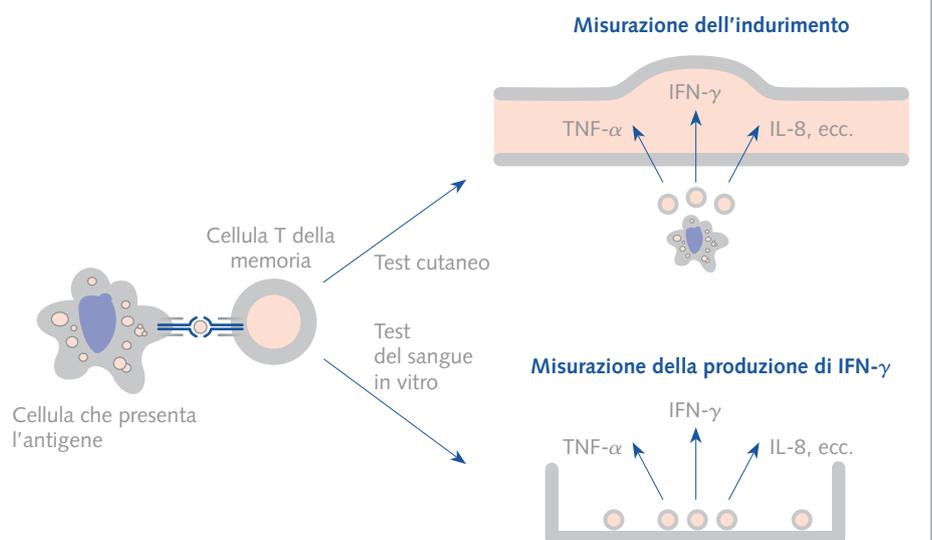
Dopo un'infezione con micobatteri la maggior parte delle persone sviluppano una cosiddetta reazione immunitaria tardiva, che si basa sulla sensibilizzazione dei linfociti T all'antigene dei micobatteri. La sensibilizzazione può essere accertata tramite la reazione cutanea all'iniezione intradermica di tubercolina (test cutaneo della tubercolina secondo Mantoux) o in laboratorio con la misurazione della produzione di interferone gamma da parte dei linfociti T stimolati *in vitro* (Interferon Gamma Release Assay, detto IGRA). La prova della sensibilizzazione nei confronti degli antigeni dei micobatteri del complesso *tuberculosis* è un indizio indiretto che si è prodotta un'infezione dovuta al contatto con un caso di tubercolosi contagiosa. Né il Test di Mantoux né l'IGRA sono indicati per confermare o escludere una malattia tubercolare nei casi clinicamente o radiologicamente sospetti. Non possono inoltre permettere di distinguere un'infezione tubercolare latente (LTBI) da una malattia tubercolare.

Tutti i malati che sviluppano una tubercolosi sono stati contagiati una volta prima, e hanno perciò avuto per un periodo più o meno lungo un'infezione tubercolare latente. Il rischio di ammalarsi dopo un'infezione dipende da numerosi fattori di rischio individuali. Questi fattori di rischio dipendono a loro volta dall'età e dal funzionamento del sistema immunitario (cap. 3.2). Per determinare l'entità del rischio e l'adeguato approccio terapeutico, è importante identificare tra le persone con un'esposizione alla tubercolosi quali siano state infettate di recente. Questo è possibile soprattutto in gruppi di popolazione con un basso rischio d'infezione e che non sono stati infettati già molto tempo prima. Attualmente vi sono a disposizione solo test indiretti. Questi non permettono di individuare la presenza di micobatteri ancora vivi nell'organismo. Forse una parte delle persone con risultato positivo in uno di questi test indiretti non ha una LTBI ma una reazione immunitaria permanente contro i micobatteri della tubercolosi (Lasting Tuberculosis Immune Response) [1].

Per ora vi sono a disposizione due tipi di test per individuare un'infezione tubercolare: il test della tubercolina e i test IGRA. L'interpretazione dei test e il relativo approccio terapeutico dipendono tra l'altro dai fattori di rischio individuali della persona presa in esame.

Fig. 1 Principio dei test per la rilevazione dell'infezione tubercolare latente

Entrambi i test rilevano la liberazione dell'interferone gamma dai linfociti T sensibilizzati. Nel THT viene iniettata una miscela di circa 200 antigeni, nell'IGRA-Test vengono utilizzati solo pochi specifici antigeni per il complesso *tuberculosis* (adattati secondo Ref [2]).



3.1.1 Il test della tubercolina

3.1.1.1 Principio del test

In Svizzera per il test della tubercolina è utilizzata in maniera standard la tubercolina PPD RT23 dello Statens Serum Institut di Copenhagen (PPD significa «Purified Protein Derivative»). La tecnica utilizzata per effettuare il test intracutaneo è quella di Mantoux [3].

Vengono iniettati per via intradermica, sul lato interno dell'avambraccio, 0,1 ml di soluzione di tubercolina – corrispondenti a due unità di tubercolina PPD RT23. L'iniezione viene praticata con una siringa per tubercolina (1 ml) con ago fine (26G) con agnatura corta e l'apertura orientata verso l'alto. La pelle non deve prima essere disinfettata. L'iniezione, rigorosamente intracutanea, provoca la comparsa di una papula bianca, che scompare spontaneamente dopo qualche minuto. Sul punto dove è stata praticata l'iniezione non deve essere applicato alcun cerotto.

La lettura viene effettuata al più presto 48 ore dopo l'iniezione, preferibilmente 72 ore dopo. Il risultato si rileva misurando in millimetri (mm) il diametro trasverso dell'indurimento palpabile (perpendicolarmente all'asse longitudinale del braccio), senza tener conto del diametro di un eventuale eritema. L'indurimento deve essere chiaramente riconoscibile (spesso ca. 1 mm). Un indurimento appena percettibile va interpretato come non positivo. Il risultato, vale a dire il diametro in millimetri dell'indurimento, va in ogni caso registrato per iscritto. La lettura può essere effettuata fino a sette giorni dopo l'iniezione, tenendo però conto che la chiarezza dei bordi dell'indurimento diminuisce a partire dal terzo giorno. Solo la ripetizione del test della tubercolina può comportare un rafforzamento della reazione (effetto booster).

3.1.1.2 Interpretazione del test

La sensibilità e la specificità del test della tubercolina sono insoddisfacenti [4]. Il test della tubercolina può essere falsamente positivo, può cioè dare un risultato positivo per ragioni altre dell'infezione tubercolare. Le possibili cause sono un'infezione con micobatteri ambientali [5] o una precedente vaccinazione BCG (Bacillo Calmette-Guerin) [6–8] (cap. 7).

D'altronde, qualunque deficit, anche solo transitorio, dell'immunità cellulare (p. es. in caso di un'infezione virale) o un tempo troppo breve dall'esposizione può determinare un risultato falsamente negativo del test della tubercolina. Per questi motivi, il risultato del test deve essere sempre interpretato nel contesto attuale e anamnestico della persona sottoposta al test.

Il diametro a partire dal quale un test viene considerato positivo (indica cioè una possibile infezione tubercolare),

dipende dal rischio d'infezione relativo della persona sottoposta al test. Nuove direttive internazionali (per esempio le direttive americane, inglesi e tedesche) tendono a considerare positivo, in tutti i gruppi d'età, un diametro dell'indurimento cutaneo da 5 mm [9, 10–13]. Il motivo consiste nel fatto che nei Paesi occidentali la percentuale di persone vaccinate BCG diminuisce costantemente. Inoltre il rischio di una riattivazione aumenta dopo un'infezione già a partire da un risultato del test pari a 5 mm. Bisogna considerare che anche in caso di un test della tubercolina falsamente negativo può essere presente un'infezione con *M. tuberculosis* [14]. Nelle persone che sono state in contatto solo recentemente (<8 settimane) con una persona con una tubercolosi contagiosa, il risultato del test della tubercolina può essere ancora negativo [15, 16].

3.1.1.3 Valore predittivo del test della tubercolina

Il rischio di ammalarsi di tubercolosi a cui sono esposte le persone con un test della tubercolina positivo è noto. Dipende dall'entità della reazione, dall'età della persona, dalla qualità delle difese immunitarie, dall'intensità del contatto e dal tempo trascorso con il paziente indice [17, 18]. Questo rischio, che in base a stime fatte è complessivamente del 10% per tutta la durata della vita, è maggiore nei primi due anni dopo l'infezione e tende a diminuire poi progressivamente nel corso degli anni successivi, fino a quando dopo 7–10 anni raggiunge un valore stabile [19]. Ne consegue che la maggior parte delle persone con test della tubercolina positivo non si ammala mai di tubercolosi. Nello Studio Svizzero della Coorte HIV, solo le persone con un test della tubercolina positivo avevano sviluppato una tubercolosi durante il periodo d'osservazione [20]. D'altro canto, il test cutaneo della tubercolina può risultare negativo in caso di malattia TB acuta.

3.1.2 I test sanguigni (Interferon Gamma Release Assays; IGRA)

3.1.2.1 Principio dei test e caratteristiche tecniche

I test si basano sulla produzione, misurata *in vitro*, di interferone gamma (IFN- γ) da parte dei linfociti T, stimolati con peptidi (ESAT-6 e CFP-10) che sono specifici per gli *M. tuberculosis* e per la maggior parte degli altri micobatteri del complesso *tuberculosis*. Questi peptidi sono assenti nel caso di *M. bovis* BCG e nella maggior parte dei micobatteri non tubercolari [21–23]. Gli IGRA-Test *in vitro* hanno, nelle persone immunocompetenti, una **sensibilità** presumibilmente comparabile a quella del test della tubercolina, ma una **specificità** maggiore in particolare nelle persone vaccinate al BCG [24, 25]. I test sanguigni IGRA hanno perciò il vantaggio, rispetto al test della tubercolina, di non fornire risultati falsamente positivi sia per una precedente vaccinazione BCG [6, 26] sia per precedenti contatti con micobatteri non tubercolari [27].

I risultati dell'IGRA-Test sono riproducibili, senza che si manifesti un effetto booster, e la loro interpretazione è indipendente dall'operatore. La stabilità dei risultati dei test è, in caso di ripetizioni, soddisfacente [28], ma un'iniezione di tubercolina può anche dopo una settimana provocare un leggero aumento dell'intensità della reazione IGRA [29]. Si raccomanda perciò di effettuare un IGRA-Test poco tempo dopo un test della tubercolina e di non attendere alcune settimane perché in caso contrario il risultato del test può risultarne influenzato.

Gli IGRA-Test non possono essere interpretabili se il campione non contiene linfociti vivi o stimolabili (a causa di un errore tecnico, di un trasporto improprio o di una spiccata linfopenia) [23, 25, 26, 30]. Negli IGRA-Test può determinarsi, sotto trattamento con antitubercolari o spontaneamente, una diminuzione dei valori [27–29]. Se ciò dipenda da una diminuzione del numero di micobatteri viventi nell'organismo è tuttora un tema controverso [31, 32].

Gli IGRA-Test presentano, in particolare nelle persone vaccinate BCG, una migliore correlazione con l'intensità del contatto tubercolare rispetto a quanto accade con il test della tubercolina [33–35].

In pazienti immunodeficienti, l'IGRA-Test è meno dipendente dal numero delle cellule CD4 di quanto lo sia il test cutaneo [36–40]. In determinati gruppi di pazienti (con trapianti d'organi, emopatie maligne), la sensibilità del test cutaneo e dell'IGRA è minore, l'IGRA, però, è più frequentemente positivo rispetto alla THT [41].

Nei bambini, in particolare sotto i 5 anni, con esposizione alla tubercolosi o con tubercolosi, i test IGRA non sono consigliabili a causa della mancanza di dati attendibili (CDC) o lo sono solo a titolo di complemento del test della tubercolina (NICE) [42]. Sono tuttavia frequenti discordanze che in generale si manifestano con un IGRA-Test negativo in un bambino con test della tubercolina positivo [43]. Va inoltre tenuto presente che gli IGRA-Test *in vitro* (in particolare il QuantiFERON-TB® Gold In-Tube) non vanno impiegati nella prima infanzia al posto dei test della tubercolina perché fisiologicamente non sono spesso interpretabili come positivi o negativi («indeterminate result»), in particolare in età inferiore ai 5 anni [43–48].

3.1.2.2 IGRA-Test registrati

Due test commerciali sono attualmente registrati da Swissmedic e figurano nell'elenco delle analisi (EA) dell'Ufficio federale della sanità pubblica:

- T-SPOT.TB® Test
- QuantiFERON-TB® Gold In-Tube

Gli IGRA-Test sono più costosi del test della tubercolina e possono essere eseguiti solo in un laboratorio dotato della necessaria attrezzatura. Per questo devono essere soddisfatti determinati presupposti tecnici (prelievo di sangue venoso in speciali provette, trasporto rapido in laboratorio senza esporre il campione a basse temperature). Solo in caso di determinate indicazioni cliniche è possibile l'assunzione dei costi da parte dell'assicurazione malattia obbligatoria (cap. 10).

3.1.2.3 Interpretazione del test

I risultati del test sono indicati o come quantità di interferone gamma (QuantiFERON-TB® Gold In-Tube) liberato in un campione di sangue o come numero di linfociti (T-SPOT.TB®) prodotti dopo stimolazione dell'interferone gamma. In entrambi i procedimenti, i risultati sono espressi come negativi, positivi o indeterminati (nessuna reazione in caso di controllo positivo o reazione aspecifica in caso di controllo negativo o risultato in zona grigia) [49]. Occasionalmente anche in persone sane con un test cutaneo negativo viene rilevato un risultato positivo dell'IGRA-Test. Questo è riconducibile probabilmente a una sensibilità inferiore del test della tubercolina (età, malattia virale) [50].

3.1.2.4 Valore predittivo dell'IGRA-Test

Contrariamente ai test della tubercolina, gli IGRA-Test non conducono a risultati falsamente positivi né sotto l'influsso della vaccinazione BCG né in caso di presenza di micobatteri ambientali. Un test positivo indica perciò nella pratica un'avvenuta infezione tubercolare. Il rischio di una futura malattia tubercolare è probabilmente più elevato in una persona con IGRA-Test positivo rispetto a quello di una persona con test della tubercolina positivo. Per contro, nelle persone con un IGRA-Test negativo il rischio sembra essere molto ridotto [48, 50].

3.1.2.5 Vantaggi e svantaggi dell'IGRA-Test rispetto al test della tubercolina

Vantaggi

- nessuna influenza né a causa di una vaccinazione BCG né a causa di micobatteri non tubercolari
- nessuna reazione booster in caso di test ripetuti (p. es. negli operatori del settore sanitario)
- minore predisposizione agli errori sistematici di lettura
- nessun risultato falsamente positivo, evitando quindi controlli e terapie inutili

Svantaggi

- prelievo di sangue venoso, ev. con uno speciale sistema di prelievo
- limitazione temporale in caso di ulteriore lavorazione dei campioni di sangue, logistica del trasporto (temperatura, stoccaggio)
- non è conosciuto il significato dei diversi tassi di positività

- è poco conosciuta l'influenza del trattamento medicamentoso
- contrariamente al test della tubercolina, l'interpretazione di un test positivo per quanto riguarda il rischio dello sviluppo di una tubercolosi non è ancora sufficientemente conosciuta

3.1.3 Indicazioni per il test della tubercolina e per l'IGRA-Test

Tutte le attuali raccomandazioni (USA, GB, D) per l'utilizzo di test indiretti per l'individuazione di un'infezione tubercolare descrivono le limitazioni simili nell'ambito della sensibilità di questi test, sia che si tratti di un test della tubercolina sia di un IGRA-Test [10, 12, 42]. Ciò significa che sia il test della tubercolina sia gli IGRA-Test possono risultare falsamente negativi in caso di un'infezione tubercolare latente o di una tubercolosi attiva. A causa della mancata reattività crociata, gli IGRA-Test mostrano una maggiore specificità rispetto al test della tubercolina, in particolare nelle persone con vaccinazione

BCG. In base alle attuali raccomandazioni dei Centers for Disease Control (CDC) [42], il test della tubercolina e gli IGRA-Test possono essere analogamente impiegati in adulti per il resto sani. Nei bambini, in particolare nella fascia d'età inferiore ai 5 anni, l'utilizzo degli IGRA-Test non è raccomandato, a causa dell'insufficienza dei dati finora rilevati, dell'imaturità immunologica specifica per gruppi d'età e del tasso molto elevato di test non interpretabili. Ne deriva che per la Svizzera si raccomanda in generale di impiegare in primo luogo, in accordo con il National Institute for Clinical Excellence (NICE) [10], il test della tubercolina e, in secondo tempo, gli IGRA-Test per le persone oltre i 12 anni con test della tubercolina positivo. Questo modo di procedere in due fasi permette di confermare l'infezione ed evitare inutili trattamenti per una LTBI. Questa procedura si è dimostrata la strategia più efficace sotto il profilo dei costi [51, 52]. In base a nuovi studi, anche nelle persone sotto i 12 anni con un test cutaneo positivo ≥ 5 mm si raccomanda di eseguire un IGRA-Test [13].

Il test della tubercolina e gli IGRA-Test possono contribuire a individuare un'infezione tubercolare nelle seguenti persone:

	Test della tubercolina	IGRA-Test
Persone che hanno avuto contatti con un paziente affetto da tubercolosi contagiosa (indagine ambientale, esposizione professionale)	Sì, tenendo conto dell'età e del tempo trascorso tra il contatto e il test (conversione!). Il ripetuto utilizzo del test della tubercolina può comportare una reazione falsamente positiva (effetto booster).	In caso di test della tubercolina positivo per escludere reazioni alla tubercolina falsamente positive (cap. 3.1.1)
Persone con test della tubercolina positivo senza nozione precisa del momento della conversione di Mantoux	No	Esclusione di reazioni alla tubercolina falsamente positive (cap. 3.1.1)
Persone con immunodeficienza Persone con un trattamento immunosoppressivo in corso o pianificato (trapianto, trattamento anti TNF- α)	Gli IGRA-Test sono più frequentemente positivi rispetto ai test della tubercolina. Il test della tubercolina e gli IGRA-Test possono essere entrambi falsamente negativi.	

3.2 Fattori di rischio di un'infezione tubercolare

Il test della tubercolina e gli IGRA-Test servono ad individuare persone con un'infezione tubercolare latente e un elevato rischio di contrarre in seguito una tubercolosi e il cui rischio di ammalarsi può essere ridotto con un trattamento della LTBI. Questo riguarda persone che sono entrate recentemente in contatto con un caso di tubercolosi contagiosa, soggetti con una immunosoppressione naturale, medicamentosa o virale e persone che sono in contatto per ragioni professionali con pazienti affetti da tubercolosi non trattata.

Il rischio di venire infettati dipende naturalmente dalla probabilità di entrare in contatto con una o un paziente ammalato di tubercolosi. Il rischio di trasmissione dipende da un lato dalla concentrazione dei batteri nell'aria prossima alla persona ammalata e, dall'altro lato, dall'intensità e dalla durata del contatto [17, 53, 54]. Le seguenti caratteristiche influenzano il rischio di un'infezione e devono essere tenute in debito conto nell'organizzazione di un'indagine ambientale (cap. 3.3):

3.2.1 Fattori di rischio del caso indice

3.2.1.1 La diffusione della malattia

Solo la tubercolosi delle vie respiratorie è contagiosa. L'attività decisiva ai fini della nebulizzazione dei bacilli della tubercolosi è la tosse: anche parlando, starnutando o cantando si facilita la diffusione dei bacilli nell'aria [55, 56]. Sono in particolare contagiosi quei casi in cui uno striscio colorato dell'espettorato espulso spontaneamente, o la cui espulsione è stata indotta, evidenzia un'elevata quantità di bastoncini acido-resistenti [57]. Anche un secreto bronchiale ottenuto con metodi invasivi, che risulta positivo all'esame microscopico, può essere un indizio di infettività, anche se mancano studi in merito. I casi in cui sono positive solo la coltura o l'amplificazione molecolare (per esempio PCR) sono da considerarsi meno contagiosi [58, 59]. I pazienti con alterazioni delle cavità polmonari hanno nella maggior parte dei casi un espettorato che risulta positivo all'esame microscopico.

3.2.1.2 La prossimità dell'esposizione al caso indice

La coabitazione nello stesso appartamento e in particolare nello stesso locale con il caso indice è considerata l'esposizione con maggior rischio d'infezione. Nell'ambiente di questi pazienti possono essere infettate fino a metà delle persone che entrano in contatto con loro [57, 60, 61] e le indagini possono evidenziare anche altri casi di tubercolosi [60]. Determinante è la combinazione durata dell'esposizione e aerazione insufficiente. Un'esposizione ripetuta o prolungata in locali non aerati può significare un rischio più elevato. Un contagio all'aria aperta è considerato molto improbabile.

3.2.1.3 La durata dell'esposizione al caso indice

Il rischio d'infezione aumenta con la durata dell'esposizione. Sulla base di studi condotti su contagi in ambienti chiusi si ritiene possibile un contagio quando una persona sana ha avuto un contatto ravvicinato della durata totale di otto ore con un soggetto il cui espettorato risulta positivo [35, 62, 63].

Le persone entrate in contatto con soggetti meno contagiosi (solo la coltura e/o l'amplificazione sono positive), possono essere rimaste contagiate se l'esposizione ravvicinata è stata di lunga durata (più di 40 ore complessivamente) [58, 64, 65].

In rari casi, però, anche un contatto breve e intenso può comportare un forte rischio d'infezione tubercolare (personale esposto, durante una broncoscopia, un'autopsia, cure infermieristiche o dentarie) [66].

3.2.2 Fattori di rischio della persona entrata in contatto

Certe persone sono particolarmente a rischio di sviluppare una tubercolosi quando vengono infettate. Per questo motivo, in caso di un'indagine ambientale devono essere presi in considerazione per primi i soggetti che per la loro giovane età e il loro stato immunologico hanno un maggior rischio di sviluppare per primi una tubercolosi. L'infezione HIV è il fattore noto più pericoloso in grado di far progredire un'infezione tubercolare fino allo stadio di tubercolosi attiva. Anche altre immunosoppressioni naturali o medicamentose sono importanti in questo contesto. Il rischio è elevato anche per i bambini di età inferiore ai 5 anni. In questi casi, anche un'intensità di esposizione più modesta può portare allo sviluppo di una malattia [17, 67, 68].

3.3 L'indagine ambientale

L'indagine sulle persone entrate in contatto ha lo scopo di identificare altre persone affette da tubercolosi o che sono state infettate recentemente [69, 70]. A tale riguardo, l'indagine ambientale è una seconda importante misura – oltre al trattamento dei soggetti ammalati – con cui può essere evitata la diffusione della malattia [65].

Indicazione all'iniziazione dell'indagine ambientale:

- Caso indice con tubercolosi polmonare da quale l'espettorato o il lavaggio broncoalveolare (LBA) è positivo all'esame microscopico diretto (S+)
- Caso indice con tubercolosi polmonare da quale l'espettorato o il lavaggio broncoalveolare (LBA) è positivo solo in coltura (C+) o con amplificazione molecolare (indagine ambientale ridotta, solo contatti prossimi e bambini giovani)

3.3.1 Il decorso dell'indagine ambientale nei casi normali

In Svizzera, i medici cantonali sono responsabili delle indagini ambientali [71]. Le informazioni del laboratorio e del medico che segnalano il caso sono il motivo che induce a prendere in considerazione un'indagine ambientale. La segnalazione di un caso di tubercolosi all'ufficio del medico cantonale (cap. 6) è perciò il primo passo amministrativo da cui derivano le altre fasi. Le indagini ambientali dovrebbero essere organizzate e condotte da personale esperto e sistematicamente addestrato (Leghe polmonari, uffici dei medici cantonali) e in stretta collaborazione con il medico curante.

Insieme alla persona ammalata di tubercolosi, i cui dati medici devono essere noti alla persona incaricata di effettuare l'indagine ambientale (copia del formulario d'annuncio), viene allestito un elenco preciso. Su questo elenco devono figurare tutti i soggetti che hanno avuto un contatto di particolare rilievo con la persona ammalata in un periodo di tempo che va dai due ai tre mesi prima dell'inizio del trattamento antitubercolare [65].

Se la persona ammalata vive in un ambito istituzionale (ospedale, casa per anziani, struttura d'accoglienza per immigrati), l'elenco viene allestito in collaborazione con la persona ammalata e un responsabile dell'istituzione [72]. L'elenco va allestito quanto più rapidamente possibile (entro qualche giorno dopo la diagnosi), affinché l'indagine ambientale possa essere pianificata tenendo conto degli altri fattori di rischio a cui abbiamo fatto cenno in precedenza. Questa procedura porta occasionalmente sulle tracce di un altro caso infettivo. Sono in particolare importanti il periodo di tempo sintomatico e l'intensità del contatto. A seconda della provenienza del soggetto ammalato è necessario coinvolgere terze persone con le adeguate conoscenze linguistiche e culturali [73].

Devono essere soggette a indagine le seguenti persone:

- persone che hanno avuto un contatto molto stretto con il caso indice (membri della famiglia)

- persone che hanno condiviso regolarmente gli stessi spazi con il caso indice
- persone che complessivamente sono state esposte più di otto ore a un caso indice il cui espettorato è risultato positivo all'esame microscopico o per più di 40 ore a un caso indice in cui solo la coltura è risultata positiva
- persone che sono state esposte in modo intenso per breve tempo

Le persone che risultano essere state in contatto che devono essere soggette per prime e immediatamente all'indagine – indipendentemente dall'intensità e dalla durata del contatto – sono i bambini fino ai 12 anni e i soggetti immunodeficienti. Le persone che risultano essere state in contatto e che presentano dei sintomi vanno immediatamente sottoposte ad accertamenti medici. Tutte le altre persone che risultano essere state in contatto vengono esaminate otto settimane dopo l'ultimo contatto [63, 65].

L'indagine inizia sottoponendo al test della tubercolina le persone che risultano essere state più a stretto contatto. I test della tubercolina con risultati positivi vengono in ogni caso confermati con un IGRA-Test (vedi algoritmo pag. 31). Solo le persone infettate dovrebbero essere sottoposte a ulteriori indagini e trattate (esclusi i bambini <5 anni). Le indicazioni e l'importanza dei test della tubercolina e degli IGRA-Test sono riportati nel cap. 3.1.3.

A seconda del risultato dell'accertamento effettuato sulle persone che risultano essere state a più stretto contatto, le indagini vengono estese ad un'ulteriore cerchia di persone che hanno avuto un contatto meno stretto. Concettualmente è d'aiuto l'immagine dei cerchi concentrici intorno al caso indice, cerchi che rappresentano l'intensità dei contatti, in altre parole il livello di esposizione.

L'indagine ambientale viene estesa ai cerchi più distanti, fino a che vengono identificati dei contatti infettati.

I bambini ammalati di tubercolosi non sono di regola contagiosi (quanto più giovani sono, tanto meno sono contagiosi), poiché fisiologicamente non liberano nell'aria espettorato con i colpi di tosse e non hanno caverne multibacillari. Nel caso di bambini ammalati di tubercolosi va per contro cercata sempre la fonte di diffusione adulta.

Le persone esposte, che in base a un test della tubercolina e/o un IGRA-Test positivi sono considerate infettate e quelle che presentano sintomi, devono essere sottoposte a un esame medico. In generale per i soggetti infettati è indicata una radiografia del torace. Si tratta di escludere una tubercolosi che richiederebbe una terapia

completa antitubercolare. Se la radiografia del torace è anormale o si è in presenza di sintomi che indicano una tubercolosi, si procede a effettuare due esami dell'espettorato alla ricerca di micobatteri. È quindi sconsigliato eseguire una radiografia del torace prima che sia disponibile il risultato del test della tubercolina o dell'IGRA-Test. La radiografia del torace non serve in caso di persone asintomatiche, il cui test della tubercolina resta negativo (fatta eccezione per le persone infettate dall'HIV). Analisi cliniche ed esami del sangue, quali emogramma, sedimentazione, ecc., sono privi di valore ai fini della ricerca di soggetti infettati.

La consulenza fornita ai soggetti probabilmente infettati comprende anche le informazioni sul rischio di contrarre la malattia in tempi successivi e una proposta di trattamento dell'infezione tubercolare latente [74, 75].

3.3.2 Situazioni particolari

3.3.2.1 Neonati e bambini fino ai 12 anni

I neonati e i bambini di età <5 anni hanno un pericolo più elevato di sviluppare una grave forma di tubercolosi (meningite tubercolare, tubercolosi miliare) ancor prima che l'infezione sia accertabile. Perciò oltre all'effettuazione precoce dei test è raccomandata un'immediata terapia preventiva (cap. 3.6.1.2).

Nei bambini di età >5 anni, il rischio di una progressione in una malattia è molto ridotto. In questa fascia d'età vanno effettuati subito i relativi test. Se il diametro dell'indurimento cutaneo del test della tubercolina è <5 mm, il test dovrebbe essere ripetuto dopo otto settimane. Se il secondo test indica una conversione e si può escludere una tubercolosi attiva, si raccomanda un trattamento della LTBI (cap. 3.6.1.2).

3.3.2.2 Ricerca della fonte del contagio (indagine centripeta)

In determinati casi, specialmente nei bambini, può essere necessario, in caso di accertamento di una malattia, individuare la fonte del contagio. Per questo si procede ad effettuare una radiografia del torace (nessun test della tubercolina o IGRA) alle persone più direttamente coinvolte e in caso di referto sospetto a effettuare un'analisi batteriologica dell'espettorato.

3.3.2.3 Indagini in ospedale

Alcuni casi di tubercolosi vengono scoperti nel corso di una degenza in ospedale, durante la quale è possibile che il malato contagioso venga a contatto con il personale ospedaliero, visitatori e altri ammalati. In questo caso, previo accordo con il medico cantonale, deve essere effettuata, da parte del relativo servizio d'igiene dell'ospedale, un'indagine ambientale. Se l'ospedale non dispone di un proprio servizio d'igiene, è il medico can-

tonale di regola ad incaricare la Lega polmonare cantonale di effettuare l'indagine ambientale. In questo contesto va prestata particolare attenzione a una possibile trasmissione della tubercolosi ai pazienti considerati immunodeficienti.

3.3.2.4 Indagini nella scuola

La scoperta di un caso di tubercolosi nella scuola suscita negli scolari, nei genitori e nel personale insegnante molte domande e provoca paure e incertezze. L'organismo incaricato di effettuare l'indagine ambientale deve tener conto di questi aspetti nell'organizzazione del suo lavoro. Deve in particolare assicurare (d'accordo con il medico cantonale e la direzione scolastica) che le informazioni sulla malattia, sulla situazione epidemiologica e sulle misure intraprese siano date rapidamente e in modo oggettivo, coinvolgendo, se del caso, la stampa.

3.3.2.5 Indagini sui passeggeri dei voli

È possibile essere contagiati durante i viaggi. Al riguardo, una direttiva dell'OMS (WHO) si limita ai viaggi aerei, anche se l'aerazione nei moderni aerei di linea è molto buona rispetto a quella di altri mezzi di trasporto [76]. Gli accertamenti sui passeggeri entrano in linea di conto solo per i voli a lungo raggio (8 ore o più) risalenti a meno di tre mesi dalla data di constatazione dell'esistenza di un pericolo di contagio. In questo ambito vanno controllati i passeggeri che si trovavano nelle immediate vicinanze (+/-2 file di sedili) di un paziente probabilmente infettivo. La più recente direttiva a questo riguardo dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) è più restrittiva. Il caso indice dovrebbe presentare un risultato positivo all'esame microscopico diretto dell'espettorato e dovrebbero esservi già indizi di trasmissione contagiosa nella cerchia più ristretta di persone esposte [77]. In Svizzera viene seguita principalmente la direttiva dell'ECDC. La limitazione temporale di 3 mesi dopo il volo indicata in entrambe le direttive citate si basa soprattutto su considerazioni di carattere pratico. Questo limite può eventualmente essere oltrepassato anche perché in Svizzera i risultati delle indagini ambientali della prima cerchia sono disponibili per lo più solo dopo al minimo 8 settimane. L'interlocutore principale per le autorità nazionali ed estere, e se del caso per la compagnia aerea interessata, è l'Ufficio federale della sanità pubblica.

3.4 Esame preventivo di pazienti con immunosoppressione / immunodeficienza in vista di un possibile trattamento per una LTBI

Dopo un'infezione con *M. tuberculosis*, i pazienti immunodeficienti sono esposti a un rischio notevolmente

più elevato di sviluppare una tubercolosi attiva rispetto ai soggetti immunocompetenti. Un test della tubercolina [20] o un IGRA-Test [78] positivo in un paziente sieropositivo (HIV) è perciò un'indicazione per un trattamento della LTBI, dopo aver escluso la presenza di una tubercolosi attiva. Anche le persone per le quali è previsto un trattamento immunosoppressivo (inibitori dei TNF- α , trapianti, chemioterapia oncologica), hanno un elevato rischio di riattivazione di una LTBI. Alcune di loro soffrono di malattie di base o sono sottoposti a terapie in grado di modificare la reazione alla tubercolina o all'IGRA-Test. Nei soggetti immunodepressi, gli IGRA-Test sono più spesso positivi dei test della tubercolina [3, 20, 37]. In base alle attuali raccomandazioni, per i soggetti immunodepressi viene in generale preferito l'utilizzo di un IGRA-Test anziché di un test della tubercolina [59, 60, 79, 80].

3.5 Esame preventivo del personale che per motivi professionali è in contatto con soggetti affetti da tubercolosi

3.5.1 Esame in caso d'assunzione

In caso di assunzione si raccomanda di verificare lo stato iniziale della tubercolina delle persone che per motivi professionali (tabella 3.1) possono entrare in contatto con forme di tubercolosi contagiosa. Si potrà così disporre in seguito di dati comparativi in caso di contatto documentato con la tubercolosi.

Se all'atto dell'assunzione il referto è negativo, si raccomanda di ripetere il test a questi dipendenti (per esempio a intervalli annuali) in funzione della valutazione del rischio [81]. Inoltre, il test dopo un contatto con una tubercolosi potenzialmente contagiosa è indicato per accertare se si è verificata un'infezione nel corrispondente periodo [82–84].

Poiché nel personale curante vengono spesso riscontrati risultati della tubercolina falsamente positivi, riconducibili a una precedente vaccinazione BCG o a un effetto booster, oggi nei casi di questo tipo a un test della tubercolina positivo dovrebbe seguire un IGRA-Test oppure si può effettuare direttamente un IGRA-Test [10, 84].

Per i soggetti il cui test della tubercolina positivo non è stato confermato da un IGRA-Test (falsamente positivo), si raccomanda di utilizzare ancora per gli ulteriori controlli solo l'IGRA-Test.

Non è necessario ripetere un test della tubercolina o un IGRA-Test in caso di esito positivo.

3.5.2 Ulteriori esami

Le persone che per la loro attività professionale entrano in contatto con pazienti tubercolotici, in particolare quando non è ancora nota la diagnosi di questi pazienti, sono esposte a un maggior rischio d'infezione. Si tratta in particolare di personale che opera nel settore sanitario (come p. es. nei reparti di pneumologia o infettivologia) [66, 85, 86], ma anche in una certa misura di operatori sociali in contatto con gruppi ad alto rischio (per esempio con richiedenti l'asilo provenienti da Paesi con alta prevalenza). In particolare per le persone che per la loro professione sono potenzialmente esposte al rischio d'infezione è perciò opportuno effettuare regolari controlli successivi per accertare eventuali infezioni tubercolari [81, 87, 88].

Tabella 3.1 Reparti e strutture in cui può verificarsi un contatto con soggetti affetti da tubercolosi [81]

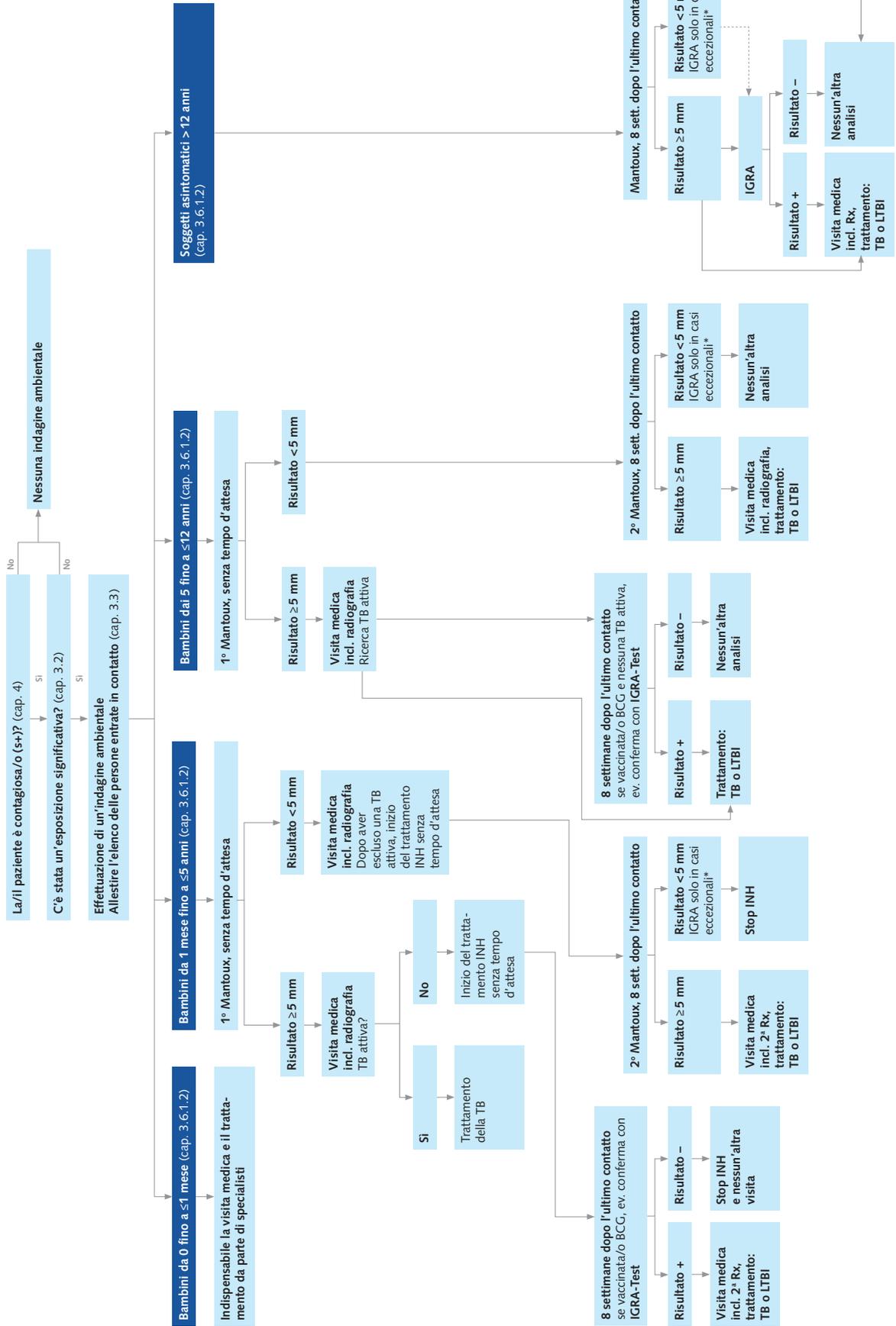
Unità di pronto soccorso/Accettazioni degli ospedali
Reparti di pneumologia (in particolare broncoscopia e induzione dell'espettorato)
Terapia respiratoria con dispersioni aerobiche
Reparti per malati di tubercolosi
Unità di terapia intensiva
Unità per malattie infettive
Istituti di anatomia e patologia/Autopsie
Laboratori di micobatteriologia
Servizi di pronto soccorso/Servizi di salvataggio
Centri speciali per pazienti sieropositivi HIV
Centri speciali per tossicodipendenti
Centri di accoglienza e di procedura della Confederazione per richiedenti l'asilo
Altri organi

Algoritmo dell'attuazione di un'indagine ambientale vedi pagina 31.

Vedi anche:

- Flusso di processo di un'indagine ambientale (cap. 9)
- Modelli per un'indagine ambientale (cap. 11)
- Trattamento dell'infezione tubercolare latente (cap. 3.6)

Algoritmo dell'indagine ambientale
(Complemento al Manuale della tubercolosi 2011)



* Per ciò che riguarda i soggetti immunodepressi: vedi cap. 3.4 e cap. 3.6.1.5

3.6 Trattamento dell'infezione tubercolare latente (LTBI)

Il trattamento della LTBI ha come scopo l'eliminazione dei micobatteri che potrebbero sopravvivere inosservati nell'organismo dopo un'infezione [4, 70, 89]. Nelle persone infette, un trattamento corretto ed applicato secondo le regole della LTBI impedisce in circa il 90% dei casi lo sviluppo di una tubercolosi [89–92]. Rimane, però, possibile una reinfezione in caso di una nuova esposizione. In determinate situazioni, il trattamento della LTBI si è dimostrato efficace anche sotto il profilo dei costi [75].

L'indicazione per il trattamento della LTBI si basa sulla situazione clinica (età del paziente, fattori di rischio per una riattivazione della malattia, durata dell'infezione), sul grado della reazione al test della tubercolina e/o sulla reazione a un IGRA-Test. Negli adulti, l'infezione tubercolare andrebbe confermata, nei limiti del possibile, con un IGRA-Test prima di prescrivere il trattamento della LTBI, per evitare esami e trattamenti inutili in base a un test della tubercolina falsamente positivo [93] (cap. 3.1.1). Un trattamento della LTBI non va tuttavia prescritto prima di aver escluso la presenza di una tubercolosi attiva mediante appropriati esami batteriologici e radiologici (cap. 4).

3.6.1 Indicazioni per il trattamento della LTBI

Questo trattamento è indicato per le persone contagiate di recente (che sono a maggior rischio di riattivazione nei primi anni dopo l'infezione) e in quelle che presentano un rischio più elevato di sviluppare una tubercolosi a causa della coesistenza di altre malattie.

L'elenco seguente è presentato in ordine decrescente di rischio di riattivazione:

3.6.1.1 Pazienti HIV positivi

Se sono infettati da un micobatterio del complesso *tuberculosis*, hanno un rischio più elevato di sviluppare in seguito una tubercolosi attiva. Dovrebbero perciò essere sottoposti a un trattamento della LTBI [94, 95]. L'utilità di una terapia LTBI dopo un contatto stretto con un soggetto affetto da tubercolosi contagiosa, ma con test della tubercolina negativo [96] o con IGRA-Test negativo, è controversa.

3.6.1.2 Persone che vivono nello stesso ambiente di un paziente affetto da tubercolosi contagiosa

I neonati devono essere, in caso di rilevante esposizione, esaminati e trattati immediatamente a livello medico, chiedendo anche il parere di uno specialista. In particolare devono essere protetti con un trattamento i bambini la cui madre è affetta da tubercolosi polmonare.

I bambini (da >1 mese a ≤5 anni), dopo aver escluso la presenza di una tubercolosi attiva (cap. 4) vanno sottoposti immediatamente a una chemioterapia preventiva con isoniazide. Se dopo otto settimane il secondo test evidenzia una conversione (cap. 3.6.1.3), il bambino deve essere esaminato nuovamente per scoprire una eventuale malattia tubercolare e, se del caso, essere adeguatamente trattato. Se l'accertamento clinico è invece normale, nei bambini con conversione va continuata la profilassi con INH quale trattamento della LTBI. Se, però, dopo otto settimane non si è in presenza di alcuna conversione, la profilassi con INH può essere interrotta.

Per i bambini (dai 5 ai 12 anni) si raccomanda un trattamento per la LTBI se il diametro dell'indurimento cutaneo del primo o secondo test della tubercolina è >5 mm e se può essere esclusa una tubercolosi attiva.

Per i soggetti con età >12 anni entrati in contatto, la cui reazione precedente alla tubercolina non è nota e il cui diametro dell'indurimento provocato dal test della tubercolina otto settimane dopo l'ultimo contatto è ≥5 mm o il cui IGRA-Test risulta essere positivo, si raccomanda un trattamento della LTBI, sempre dopo aver escluso una tubercolosi attiva. Se si conosce la reazione precedente e se l'attuale reazione dopo il contatto non è cambiata rispetto alla precedente, in linea di massima non è necessario un trattamento della LTBI. Se si trattasse di persone con meno di 35 anni e se sussistesse il rischio di una riattivazione della tubercolosi, potrebbe essere preso in considerazione un trattamento della LTBI.

3.6.1.3 Conversione recente della reazione alla tubercolina con immagine radiologica normale del torace

Un aumento della reazione alla tubercolina di più di 10 mm nel corso degli ultimi due anni è considerato come test di conversione e può essere un segno di un'infezione tubercolare. Le persone vaccinate BCG possono tuttavia presentare abbastanza frequentemente, con la ripetizione del test, un aumento di questa dimensione, che andrebbe confermato con un IGRA-Test. In questi casi è più importante tener conto del probabile o sicuro contatto con una fonte di contagio che pensare a una precedente vaccinazione BCG. Nelle persone controllate con gli IGRA-Test (p. es. personale ospedaliero con esposizione alla tubercolosi), un test positivo è anche un indizio di una possibile infezione. I soggetti con risultato positivo del test devono essere valutati singolarmente (ricerca in base ai fattori di rischio di sviluppare in seguito una tubercolosi).

Per motivi biologici (struttura della reazione immunologica) e logistici (parecchi appuntamenti che spesso non vengono rispettati, costi), dopo il contatto con un paziente

indice viene effettuata un'unica valutazione 8 settimane dopo l'ultimo contatto. Per quanto possibile, ogni test della tubercolina con esito positivo va confermato con un IGRA-Test prima di avviare un trattamento della LTBI. Nel caso di professioni a rischio la conversione della tubercolina deve essere, per motivi tecnico-assicurativi, accertata confrontando il test attuale con un test (test della tubercolina e conferma con un IGRA-Test o solo un IGRA-Test) quale test di riferimento [81] (cap. 3.5) eseguito al momento dell'assunzione del collaboratore.

3.6.1.4 Portatori di focolai tubercolari residui (radiografia del torace)

Nelle persone con un focolaio polmonare, compatibile con una vecchia tubercolosi non trattata, sussiste un elevato rischio di riattivazione della malattia. Un trattamento della LTBI può nel loro caso ridurre il rischio di contrarre la malattia [89, 91, 97]. In caso di dubbio sulla possibile presenza di una tubercolosi attiva, dovrebbe essere effettuato un esame batteriologico e, in attesa del risultato delle colture, iniziato un trattamento combinato come nel caso di una malattia tubercolare. Se la coltura risulta positiva o se la radiografia evidenzia una regressione delle lesioni sotto terapia, il trattamento deve essere proseguito fino alla fine. In caso contrario si può passare a una monoterapia (cap. 3.6.2.1) o interrompere subito il trattamento se è già stata condotta almeno un terapia con tre farmaci per un periodo di due mesi.

3.6.1.5 Altri soggetti con elevati fattori di rischio per una riattivazione della tubercolosi

Un rischio elevato [65] (v. cap. 2, tabella 2.1) sussiste nei soggetti con una reazione alla tubercolina ≥ 5 mm o con un IGRA-Test positivo e nello stesso tempo

- affetti da silicosi, diabete, insufficienza renale (tanto più se sotto emodialisi) o forte perdita di peso
- sotto terapia a lungo termine con steroidi in alte dosi (pari a >15 mg/giorno di prednisone per più di tre settimane) oppure
- sotto terapia immunosoppressiva

Anche le fumatrici e i fumatori hanno un rischio più elevato di riattivazione della tubercolosi rispetto ai non fumatori [98–100]. Nei pazienti sotto trattamento immunosoppressivo, per esempio dopo un trapianto o in caso di trattamento con inibitori del TNF- α , alcuni autori consigliano di effettuare un trattamento a partire da una reazione alla tubercolina di ≥ 5 mm [69, 79, 80]. Viene raccomandato di confermare il risultato con un IGRA-Test per evitare trattamenti senza alcuna utilità.

In caso di immunosoppressione (medicamentosa o meno) diminuisce la sensibilità dei test diagnostici per la LTBI, così che un test negativo non permette di escludere una LTBI.

In caso di soggetti immunosoppressi, un contatto avuto con un caso indice, la provenienza da un Paese con alta incidenza di tubercolosi o alterazioni radiologiche che fanno sospettare una tubercolosi, possono indurre a prendere in considerazione un trattamento della LTBI anche senza la prova diagnostica della LTBI. Un trattamento della LTBI non elimina completamente il rischio di riattivazione della tubercolosi, ma lo riduce [101, 102].

3.6.1.6 Soggetti con meno di 35 anni

Per i soggetti con una reazione alla tubercolina ≥ 10 mm e radiografia normale, alcuni autori consigliano il trattamento della LTBI anche per le persone vaccinate BCG, soprattutto se si ritiene possibile che vi sia stato un precedente contatto con un caso di tubercolosi (p. es. bambini nati in un Paese ad alta incidenza) [4]. Si raccomanda una conferma con un IGRA-Test.

3.6.1.7 Soggetti con più di 35 anni

Per i soggetti che presentano fattori di rischio per la riattivazione tubercolare o la cui reazione alla tubercolina è stata confermata con un IGRA-Test, può essere preso in considerazione un trattamento della LTBI. Questo tenendo tuttavia conto dell'aumentato rischio di effetti collaterali indesiderati a causa dell'età [103].

3.6.2 Schemi terapeutici dell'infezione tubercolare latente

3.6.2.1 Schema terapeutico consigliato

Isoniazide in dose singola quotidiana di 5 mg/kg (per i bambini 10 mg/kg, v. cap. 4) fino a una dose massima di 300 mg per nove mesi, qualunque sia lo stato HIV [90]. Un trattamento di sei mesi consente di ridurre in modo significativo il rischio di riattivazione, meno efficacemente marcato che dopo un trattamento di dodici mesi [104]. L'abituale raccomandazione di un trattamento di nove mesi si basa su una valutazione ponderata costi-benefici [105]. La contemporanea somministrazione di vitamina B6 viene raccomandata in caso di gravidanza, alcolismo, denutrizione, infezione HIV, malattie epatiche croniche e bambini allattati.

3.6.2.2 Schemi alternativi

Rifampicina 10 mg/kg al giorno (al massimo 600 mg/giorno) per quattro mesi. Il trattamento con la rifampicina si è rivelato, in un gruppo di pazienti cinesi affetti da silicosi, altrettanto efficace quanto il trattamento con isoniazide [106, 107]. Tolleranza e osservanza terapeutica sembrano migliori rispetto all'isoniazide. I costi del trattamento sono comparabili [108–110]. Attualmente ai pazienti che potrebbero avere dei problemi di ordine pratico con il successivo controllo terapeutico (p. es. nel caso dei migranti), viene spesso prescritto un trattamento con rifampicina. In questo contesto va tenuto conto di possibili controindicazioni e interazioni con altri

medicamenti (quali contraccettivi orali, metadone o anti-coagulanti).

La somministrazione **quotidiana** di isoniazide e rifampicina per tre mesi: questo schema terapeutico viene proposto nelle raccomandazioni britanniche (www.nice.org), anche se la sua convalida è ancora insufficiente ed è basato solo su un singolo studio [111]. Due studi su bambini hanno evidenziato un elevato tasso di successi [112, 113].

I pazienti il cui rischio di evoluzione verso una tubercolosi è elevato e la cui osservanza terapeutica non è affidabile, possono ricevere due volte alla settimana per nove mesi un trattamento controllato con isoniazide (directly observed preventive treatment, DOPT): i bambini da 20 a 40 mg/kg, gli adulti 15 mg/kg (massimo 900 mg per dose).

È stato proposto anche un trattamento della LTBI con rifampicina e pirazinamide per la sua efficacia e la breve durata (due mesi) del trattamento stesso [114, 115]. Questo trattamento è stato, però, accompagnato da gravi effetti collaterali – in particolare per i pazienti HIV negativi – e non viene perciò più consigliato [116].

3.6.2.3 Schema del trattamento della LTBI per contatto con un caso di tubercolosi multiresistente

Poiché i batteri multiresistenti sono per definizione resistenti per lo meno all'isoniazide e alla rifampicina, questi farmaci non possono essere impiegati per il trattamento della LTBI in questi casi. In mancanza di studi prospettici su altre opzioni terapeutiche, il trattamento della LTBI di soggetti infettati per contatto con un caso di tubercolosi multiresistente è perciò empirico [105, 117] e le raccomandazioni disponibili sono molto diverse [118]. Se si ritenesse comunque necessario un trattamento urgente della LTBI, è consigliabile ricorrere alla combinazione di due farmaci la cui efficacia è dimostrata per i pazienti indice, come p. es. l'etambutolo e la pirazinamide o l'etambutolo e un chinolone per sei mesi [103, 106]. Come alternativa viene preso in considerazione un atteggiamento cautelativo.

3.6.2.4 Interazioni ed effetti collaterali

Per verificare il grado di tolleranza della terapia, assicurarsi che i farmaci siano assunti regolarmente e per identificare possibili effetti collaterali (inappetenza, nausea, vomito, urine scure, ittero, disturbi neurologici) è indicata una visita clinica di controllo mensile. L'epatite indotta da farmaci e la neuropatia periferica sono effetti collaterali noti ma rari [119]. Il rischio di complicanze aumenta con l'età del paziente e con la durata del trattamento [120], ma sembra essersi ridotto nel corso degli ultimi 30 anni [121].

Prima del trattamento è consigliabile determinare il valore iniziale della transaminasi, per escludere un problema epatico non ancora riconosciuto. Un controllo mensile della transaminasi non è necessario per gli adulti in assenza di indizi clinici di effetti collaterali. Anche per i bambini asintomatici questo controllo non è necessario. Un innalzamento moderato e temporaneo della transaminasi (fino a cinque volte il valore normale) non è infrequente e da solo non giustifica un'interruzione precoce del trattamento della LTBI. In questo caso si dovrebbe procedere ad effettuare controlli più frequenti [122].

3.6.2.5 Osservanza terapeutica del trattamento della LTBI

Uno dei problemi più frequenti che si pone nel trattamento della LTBI è come motivare una persona senza sintomi a portare avanti per parecchi mesi un trattamento. I suoi vantaggi immediati non sono concreti, poiché si tratta di minimizzare rischi futuri. L'osservanza terapeutica è tanto più importante perché l'efficacia preventiva della terapia può essere conseguita solo se viene assunta una determinata percentuale minima di compresse (minimo l'80%) [89]. Gli effetti collaterali possono, però, manifestarsi già dopo un periodo relativamente breve dall'inizio della terapia. L'osservanza terapeutica varia a seconda dei gruppi di popolazione colpiti (dal 13% fino all'89% secondo una meta-analisi condotta recentemente, nella quale sono stati contati al denominatore i «trattamenti iniziati», senza i «soggetti che rifiutano a priori un trattamento» [123]). Le terapie a breve termine (rifampicina per quattro mesi) vengono seguite meglio delle terapie a lungo termine (isoniazide per nove mesi) [98, 112], per le quali la motivazione sia del personale curante sia delle persone trattate è importante [124]. Non è possibile stimare in anticipo l'osservanza terapeutica; determinati criteri tuttavia, come la regolarità delle visite di controllo, condizionano il successo della terapia [125]. In generale è giustificata una sorveglianza diretta dell'assunzione dei farmaci solo in casi eccezionali (p. es. in istituzioni con personale d'assistenza).

Bibliografia

- 1 Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33(5):956–973.
- 2 Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356(9235):1099–1104.
- 3 Rieder HL. Theoretische und praktische Überlegungen bei Anwendung des Tuberkulintestes [Theoretical and practical considerations of the use of the tuberculin test]. *Pneumologie* 1997;51(11):1025–1032.
- 4 American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 2):S221–S247.
- 5 Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis* 1973;108(6):1334–1339.
- 6 Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, Fitzgerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57(9):804–809.
- 7 Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005;40(2):211–217.
- 8 Collet E, Krahenbuhl JD, Gehri M, Bissery A, Zellweger JP. Risk factors for positive tuberculin skin tests among migrant and resident children in Lausanne, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005;135:703–9.
- 9 Zahrani KA, Jahdali HA, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1419–1422.
- 10 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: 2006.
- 11 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 2005;54(RR-15):1–48.
- 12 Diel R, Forssbohm M, Loytved G et al. [Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose]. *Pneumologie* 2007.
- 13 Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood IGRA for Developing Active TB – An Update. *Am J Respir Crit Care Med* 2010.
- 14 Anderson ST, Williams AJ, Brown JR et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* Undetected by Tuberculin Skin Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1038–1042.
- 15 Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. 1 ed. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
- 16 Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):15–21.
- 17 Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick DM, Fitzgerald JM. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(9):1014–1020.
- 18 Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, Fitzgerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(9):1112–1119.
- 19 Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350(20):2060–2067.
- 20 Elzi L, Schlegel M, Weber R et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):94–102.
- 21 Brock I, Weldingh K, Leyten EM, Arend SM, Ravn P, Andersen P. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2379–2387.
- 22 Dheda K, Chang JS, Kim LU et al. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5(6):324–325.
- 23 Lalvani A, Pathan AA, McShane H et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):824–828.
- 24 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149(3):177–184.
- 25 Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):736–742.
- 26 Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forssbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006;7:77.
- 27 Detjen AK, Keil T, Roll S et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):322–328.

- 28 Detjen AK, Loebenberg L, Grewal HM et al. Short-term Reproducibility of a Commercial Interferon-gamma Release Assay. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(8):1170–75.
- 29 van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS ONE* 2009;4(12): e8517.
- 30 Beffa P, Zellweger A, Janssens JP, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Indeterminate test results of T-SPOT.TB performed under routine field conditions. *Eur Respir J* 2008;31(4):842–846.
- 31 Andersen P, Doherty TM, Pai M, Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med* 2007;13(5):175–182.
- 32 Pai M, O'Brien R. Serial testing for tuberculosis: can we make sense of T cell assay conversions and reversions? *PLoS Med* 2007;4(6):e208.
- 33 Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens B, Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(11):1242–1247.
- 34 Lalvani A, Pathan AA, Durkan H et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357(9273):2017–2021.
- 35 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 2009;135(4):1010–1018.
- 36 Dheda K, Lalvani A, Miller RF et al. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005;19(17):2038–2041.
- 37 Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R et al. Clinical, immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. *Clin Infect Dis* 2007;44(12):1639–1646.
- 38 Mandalakas AM, Hesselring AC, Chegou NN et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(4):417–423.
- 39 Karam F, Mbow F, Fletcher H et al. Sensitivity of IFN-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression. *PLoS ONE* 2008;3(1):e1441.
- 40 Karam Bechara J, Sosa R, Naime Libien JE, Posada Maldonado EE. [Tuberculous meningitis: a 10-year analysis at the «Dr. Federico Gomez» Children's Hospital of Mexico]. *Salud Publica Mex* 1991;33:70–76.
- 41 Richeldi L, Losi M, D'Amico R et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest* 2009; 136(1):198–204.
- 42 Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium Tuberculosis Infection – United States 2010. *MMWR* 2010;59, RR-5 (25 June):1–26.
- 43 Connell TG, Ritz N, Paxton GA, BATTERY JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS ONE* 2008;3(7):e2624.
- 44 Ferrara G, Losi M, D'Amico R et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 2006; 367(9519):1328–1334.
- 45 Nicol MP, Davies MA, Wood K et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics* 2009;123(1):38–43.
- 46 Bergamini BM, Losi M, Vaienti F et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2009;123(3):e419–e424.
- 47 Hausteiner T, Ridout DA, Hartley JC et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(8):669–673.
- 48 Powell DA. Interferon gamma release assays in the evaluation of children with possible Mycobacterium tuberculosis infection: a view to caution. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(8):676–677.
- 49 Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection – analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS ONE* 2008; 3(7):e2665.
- 50 Diel R, Goletti D, Ferrara G et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *M. tuberculosis* infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37(1):88–99.
- 51 Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006;28:45–50.
- 52 Pooran A, Booth H, Miller RF et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med* 2010;10:7.

- 53 Beggs CB, Noakes CJ, Sleigh PA, Fletcher LA, Siddiqi K. The transmission of tuberculosis in confined spaces: an analytical review of alternative epidemiological models. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(11):1015–1026.
- 54 Riley RL. The contagiousness of tuberculosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1983;113:75–79.
- 55 Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954;69(5):724–732.
- 56 Meijer J, Barnett GD, Kubik A, Styblo K. Identification of sources of infection. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1971;45:5–50.
- 57 Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50(1):90–106.
- 58 Behr MA, Warren SA, Salamon H et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353(9151):444–449.
- 59 Paranjothy S, Eisenhut M, Lilley M et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from 9 year old child with pulmonary tuberculosis and negative sputum smear. *BMJ* 2008;337:a1184.
- 60 Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008;8(6):359–368.
- 61 Zangger E, Gehri M, Krahenbuhl JD, Zuberbuhler D, Zellweger JP. Epidemiological and economical impact of tuberculosis in an adolescent girl in Lausanne (Switzerland). *Swiss Med Wkly* 2001;131(27–28):418–421.
- 62 Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during a long airplane flight. *N Engl J Med* 1996;334:933–938.
- 63 Greenaway C, Palayew M, Menzies D. Yield of casual contact investigation by the hour. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12 Suppl 3):S479–S485.
- 64 Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2033–2038.
- 65 Erkens C, Kamphorst M, Abubakar I et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Resp J*. 2010; 36(4):925–949.
- 66 Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med* 2006;3(12):e494.
- 67 Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005;26(2):295–312.
- 68 Nakaoka H, Lawson L, Squire SB et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9):1383–1388.
- 69 American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221–S247.
- 70 Hopewell PC. Targeting tuberculosis prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2017–2018.
- 71 Département fédéral de l'intérieur. Loi fédérale sur les épidémies. Loi du 18 déc. 1970.
- 72 Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, Scholten J, Munsiff SS. Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(12 Suppl 3):S432–S438.
- 73 Althaus F, Hudelson P, Domenig D, Green AR, Bodenmann P. Compétence transculturelle et pratique médicale. *Swiss Medical Forum* 2010; 10(5):79–83.
- 74 Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6(11):710–725.
- 75 Diel R, Schaberg T, Loddenkemper R, Welte T, Nienhaus A. Enhanced cost-benefit analysis of strategies for LTBI screening and INH chemoprevention in Germany. *Respir Med* 2009;103(12):1838–1853.
- 76 World Health Organization. Tuberculosis and air travel. Guidelines for prevention and control. WHO/HTM/TB/2008.399.
- 77 European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Guidance. Risk assessment guidelines for diseases transmitted on aircraft. Part 2: Operational guidelines for assisting in the evaluation of risk for transmission by disease. Stockholm 2009.
- 78 Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P et al. Use of a T-cell based test for detection of TB infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006;28:31–4.
- 79 Beglinger C, Dudler J, Mottet C et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007;137(43–44):620–622.
- 80 Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010.
- 81 Jost M, Merz B, Ruedger M et al. Tuberkulose am Arbeitsplatz, Gefährdung und Prävention. 2nd edition ed. SUVA Luzern: 2010.
- 82 Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-17):1–141.

- 83 Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(5):442–448.
- 84 Nienhaus A, Schablon A, Bacle CL, Siano B, Diel R. Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81(3):295–300.
- 85 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part I. *Ann Intern Med* 1996;125(10):826–834.
- 86 Sepkowitz KA. Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med* 1996;125(11):917–928.
- 87 Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(6):593–605.
- 88 Schablon A, Harling M, Diel R, Nienhaus A. Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare sector in Germany: a multicentre prevalence study. *BMC Infect Dis* 2010;10:107–17.
- 89 Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(12):1352–1364.
- 90 Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane review). Oxford: The Cochrane Library, 1999 Issue 4.
- 91 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1970;17:28–106.
- 92 Dooley KE, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection: challenges and prospects. *Clin Chest Med* 2005;26(2):313–26.
- 93 Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of Interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2007;30(2):321–332.
- 94 Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3.
- 95 Grant AD, Charalambous S, Fielding KL et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005;293(22):2719–2725.
- 96 Gordin FM, Matts JP, Miller C et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1997;337(5):315–320.
- 97 Norregaard J, Heckscher T, Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990;71:35–38.
- 98 Pai M, Mohan A, Dheda K et al. Lethal interaction: the colliding epidemics of tobacco and tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(3):385–391.
- 99 Slama K, Chiang CY, Enarson DA et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(10):1049–1061.
- 100 Bothamley GH. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax* 2005; 60(7):527–528.
- 101 Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009;161(4):797–800.
- 102 Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1952–1956.
- 103 Salpeter SR, Sanders GD, Salpeter EE, Owens DK. Monitored isoniazid prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 years of age: a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1997;127:1051–1061.
- 104 Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1986;255:1579–1583.
- 105 Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):847–850.
- 106 Hong Kong Chest Service TRCM. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36–41.
- 107 Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(11):1055–1060.
- 108 Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):445–449.
- 109 Page KR, Sifakis F, Montes de OR et al. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1863–1870.

- 110 Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):670–676.
- 111 Sterling TR. New approaches to the treatment of latent tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(5):532–541.
- 112 Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45(6):715–722.
- 113 Bright-Thomas R, Nandwani S, Smith J, Morris JA, Ormerod LP. Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. *Arch Dis Child* 2010;95(8):600–602.
- 114 Narita M, Kellman M, Franchini DL, McMillan ME, Hollender ES, Ashkin D. Short-course rifamycin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection in patients with HIV infection: the 2-year experience of a comprehensive community-based program in Broward County, Florida. *Chest* 2002;122(4):1292–1298.
- 115 Gordin F, Chaisson RE, Matts JP et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000;283(11):1445–1450.
- 116 American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations – United States 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1319–20.
- 117 Passannante MR, Gallagher CT, Reichman LB. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A delphi survey. *Chest* 1994;106:431–434.
- 118 Cain KP, Nelson LJ, Cegielski JP. Global policies and practices for managing persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(3):269–274.
- 119 Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:991–1001.
- 120 Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005;128(1):116–123.
- 121 Snider DE, Jr., Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494–497.
- 122 Patel AN, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculous drugs. *Drug safety* 1995;12:1–25.
- 123 Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(11):1235–1254.
- 124 Racine-Perreaud E, Zellweger JP. Chimiothérapie antituberculeuse préventive chez 250 patients du Dispensaire antituberculeux de Lausanne. *Schweiz med Wschr* 1994;124:705–11.
- 125 Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(5):551–559.

4 Diagnostica della malattia

La diagnosi di una tubercolosi attiva si basa sull'individuazione di micobatteri del complesso *M. tuberculosis* («complesso MTB») in campioni clinici («caso confermato»). Una tubercolosi attiva non può essere confermata formalmente né con esami clinici né con esami radiologici («caso sospetto» o «caso non confermato»).

Il test della tuberculina e i nuovi IGRA-Test (cap. 3) sono indicativi di un'infezione con MTB, ma non sono adatti per la diagnosi della tubercolosi attiva.

4.1 Ricerca passiva e attiva della malattia

Per ricerca passiva si intende la ricerca della malattia in singole persone che, accusando dei sintomi, chiedono spontaneamente l'assistenza medica. Questo è il caso normale.

Per contro, per ricerca attiva si intende l'effettuazione di una serie di esami di screening indipendentemente dalla presenza di sintomi. In Svizzera, questi esami di screening sono giustificati solo in gruppi di popolazione con prevalenza nettamente più elevata rispetto a quella rilevata nella popolazione in generale. Gli esami sono quindi efficaci se il gruppo target è raggiungibile in modo quanto più possibile completo (cap. 8).

Nei Paesi altamente sviluppati, la radiografia del torace è di regola il primo esame in caso di sospetta tubercolosi, seguita da esami batteriologici, se la radiografia è risultata anormale.

4.2 Esame radiologico

Le alterazioni della radiografia del torace rappresentano il segno più significativo che può avvalorare il sospetto di una tubercolosi e indurre quindi a proseguire le indagini. La sua estensione è spesso in correlazione con il risultato degli esami batteriologici degli espettorati, supposto che si tratti di una tubercolosi [1].

La presenza di infiltrati unilaterali nei lobi superiori o nei segmenti apicali del lobo inferiore, soprattutto se sono presenti anche delle caverne o un'immagine miliare, fanno pensare a una tubercolosi. In caso di tubercolosi accertata è raro riscontrare un referto radiologico normale, p. es. in caso di tubercolosi primaria e in soggetti immunodeficienti. I malati di Aids presentano più frequentemente un'immagine radiologica atipica, caratterizzata da adenopatie ilari e mediastiniche unilaterali e da infiltrati nelle zone medie e inferiori del polmone, spesso senza caverne. L'affidabilità della diagnosi radiologica per la tubercolosi è stata messa in discussione, da un lato a causa del carattere aspecifico delle lesioni evidenziate radiologicamente, dall'altro lato per la scarsa riproducibilità dei referti fra i diversi operatori specializzati e anche da parte dello stesso refertatore [2]. Le analisi più recenti hanno tuttavia dimostrato l'assoluta affidabilità dell'interpretazione dei referti radiologici mentre, per contro, la valutazione radiologica non permette di distinguere tra una tubercolosi batteriologicamente attiva e una vecchia tubercolosi inattiva o già trattata [3, 4].

Tabella 4.1 Classificazione dei casi secondo criteri diagnostici (secondo l'OMS/WHO)

Caso confermato	Individuazione colturale di micobatteri del complesso MTB in campioni clinici; oppure individuazione mediante esame microscopico di bacilli acido-resistenti con contemporanea individuazione, con tecniche di genetica molecolare, di sequenze di acido nucleico specifiche dell'MTB in campioni clinici
Caso sospetto (diagnosi senza conferma batteriologica)	Clinica compatibile con una tubercolosi e presenza di altri indici di tubercolosi (p. es. referti radiologici e/o individuazione di bacilli acido-resistenti o campione con PCR positiva)

4.3 Acquisizione dei campioni

Per la diagnosi della tubercolosi è di grande importanza l'ottenimento di un campione da un organo colpito. In caso di tubercolosi polmonare, è essenziale l'ottenimento di espettorato – il momento migliore è al mattino a digiuno dopo essersi alzati – perché fornisce un indizio sull'infettività. Sebbene la maggior parte dei pazienti con una tubercolosi polmonare avanzata abbiano una tosse produttiva e sono quindi in grado di espettorare un campione di secreto bronchiale, questo non è sempre possibile quando la malattia si trova a uno stadio iniziale se pur già in presenza di segni evidenti all'esame radiologico. Determinati pazienti non riescono inoltre, per motivi psicologici o culturali, a espellere dell'espettorato mentre tossiscono. È sempre necessaria un'adeguata istruzione [5], in caso di bisogno con la guida di un fisioterapista [6]. Un'alternativa all'espettorato prodotto spontaneamente è l'induzione dell'espettorato con un aerosol di soluzione salina ipertonica (con aggiunta di salbutamolo) [7, 8]. Questo procedimento è adatto anche per i bambini in tenera età [9] e in molti casi sostituisce l'esecuzione di una broncoscopia [6, 10, 11]. Per i bambini in tenera età si è dimostrata valida anche l'acquisizione di campioni nel succo gastrico. In pratica viene prelevato con una sonda gastrica, per tre giorni e a digiuno, del succo gastrico e il campione viene successivamente neutralizzato [7].

4.4 Microbiologia

La diagnosi di una tubercolosi attiva si basa sull'individuazione di micobatteri del complesso *tuberculosis* («complesso MTB») in un campione clinico. Questa indi-

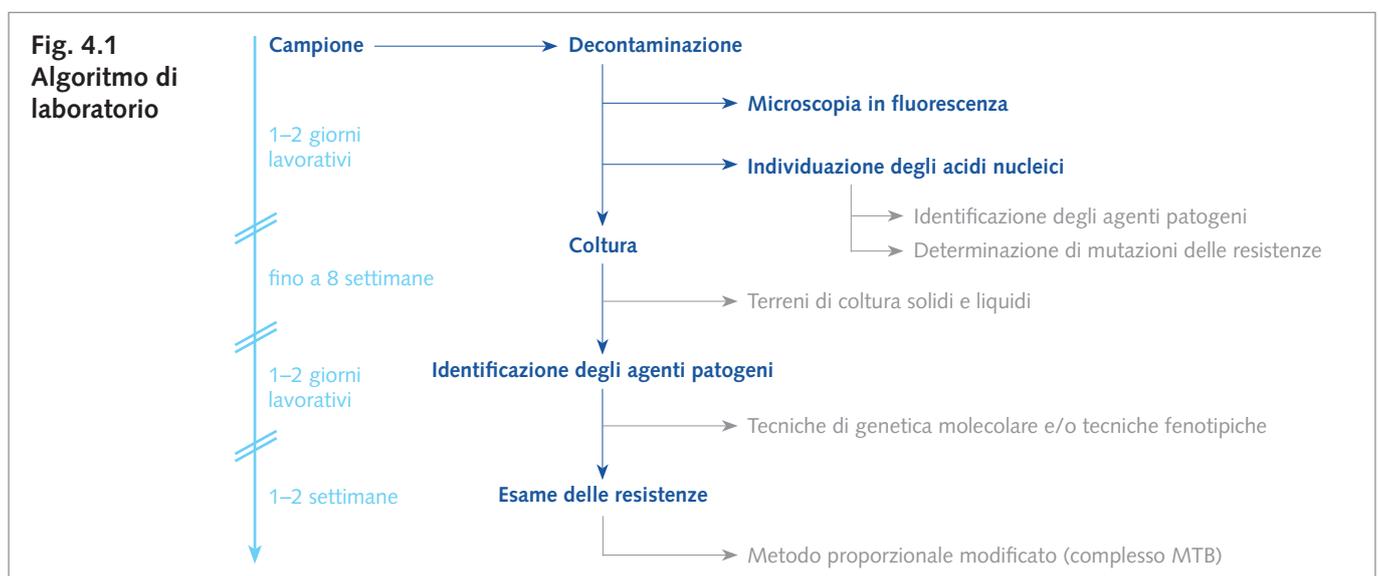
viduazione può avvenire mediante tecniche di genetica molecolare e/o colturali. L'individuazione al microscopio di bacilli acido-resistenti non è sufficiente da sola a provare l'esistenza di una tubercolosi.

4.4.1 Batteriologia

Il genere *Mycobacterium* comprende attualmente più di 130 specie conosciute. Fanno parte degli agenti patogeni della tubercolosi, riuniti nel complesso MTB: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* e *M. bovis* BCG (ceppo della vaccinazione), *M. caprae*, *M. canettii*, *M. microti* e *M. pinnipedii*. Le restanti specie del genere *Mycobacterium* sono riunite sotto il termine di micobatteri non tubercolari (NTM).

La distinzione tra complesso MTB e NTM ha una particolare importanza ai fini epidemiologici, clinici e terapeutici [12–14]. Nel caso degli NTM da prendere in considerazione in Svizzera ai fini della diagnostica differenziale, si tratta di micobatteri ubiquitari presenti nell'ambiente, che per gli esseri umani sono patogeni solo facoltativamente. Con particolare frequenza vengono colpiti polmoni e linfonodi. Specialmente negli immunocompromessi possono verificarsi delle infezioni disseminate. La valutazione della rilevanza clinica della individuazione di NTM si fonda nel singolo caso su criteri clinici e microbiologici. La terapia si basa sulle raccomandazioni pubblicate per una determinata specie o su rapporti che si rifanno ad esperienze fatte. Contrariamente a quanto avviene per gli MTB, per gli NTM solo in casi eccezionali è necessario un esame delle resistenze [13, 14].

In Svizzera sono due gli NTM patogeni per l'uomo, osservati tuttavia solo molto raramente: il *Mycobacterium*



leprae, agente patogeno della lebbra [15], e il *Mycobacterium ulcerans*, agente patogeno dell'ulcera tropicale (Ulcus tropicum – Buruli) [16].

4.4.2 Diagnostica di laboratorio

La fig. 4.1 mostra a titolo d'esempio un tipico algoritmo di laboratorio per il ritrattamento microbiologico di campioni clinici nella sua sequenza temporale (asse dei tempi). I risultati dell'esame al microscopio e la determinazione degli acidi nucleici sono quindi abitualmente disponibili in 1–2 giorni lavorativi dopo l'arrivo dei campioni in laboratorio. Naturalmente possono trascorrere parecchie settimane prima dell'individuazione di micobatteri nelle colture.

Dopo aver ricevuto il campione clinico, si procede alla sua omogeneizzazione: eventuali micobatteri in esso contenuti vengono arricchiti e la flora residente viene abbattuta (la cosiddetta «decontaminazione»). Il campione così pretrattato (il cosiddetto «sedimento») costituisce il materiale di partenza per le ulteriori analisi microbiologiche [17].

4.4.2.1 Individuazione con esame microscopico degli agenti patogeni

L'individuazione al microscopio di bacilli acido-resistenti avviene preferibilmente mediante una colorazione in fluorescenza o anche utilizzando la colorazione di Ziehl-Neelsen. Il limite d'individuazione dell'esame microscopico è di circa 10^4 germi patogeni per millilitro di campione [18], vale a dire che un esame microscopico negativo non esclude in nessun caso la presenza di una tubercolosi o di un'altra micobatteriosi. D'altro canto, i pazienti con una tubercolosi polmonare appena scoperta, nel cui espettorato sono individuabili con l'esame microscopico dei bacilli acido-resistenti, sono considerati infettivi per il loro ambiente (in passato chiamata anche «tubercolosi aperta») e devono essere isolati [12].

4.4.2.2 Individuazione con tecniche di genetica molecolare degli agenti patogeni e delle resistenze

L'individuazione con tecniche di genetica molecolare degli acidi nucleici costituisce oggi una componente integrale dell'accertamento microbiologico in caso di sospetto clinico della presenza di una tubercolosi attiva; in questa situazione, almeno un campione di materiale respiratorio dovrebbe essere esaminato anche con tecniche di genetica molecolare [19]. Per questo oggi vi sono a disposizione, oltre ai cosiddetti procedimenti *in-house*, anche diversi sistemi commerciali [20]. Le loro caratteristiche prestazionali possono essere richieste agli offerenti del materiale di laboratorio. In generale vale tuttavia il concetto che le tecniche di genetica molecolare presentano una sensibilità un po' più ridotta rispetto alla coltura, che continua a essere considerata lo standard di riferimento (gold standard).

Per l'MTB, il fenotipo è «resistente», di regola associato a mutazioni, che sono individuabili mediante il sequenziamento dei relativi geni micobatterici o delle sonde di DNA (o sonde molecolari). I relativi test disponibili in commercio [16] hanno diverse caratteristiche prestazionali (chiedere al laboratorio) e nello stesso tempo rispondono – semplificando – a due domande: «L'MTB è individuabile nel campione?» e se sì, «È presente, p. es., una resistenza alla rifampicina?». Recentemente i test vengono completati con un Real-Time-PCR-System altamente integrato, flessibile e rapido, con caratteristiche prestazionali degne di nota [21], che è stato sviluppato per i campioni di espettorato. Un esame della durata di due ore, solo poco più lungo di un esame al microscopio effettuato in piena regola, ma che fornisce risultati notevolmente più concreti (cap. 4.4.2.3). Questo moderno sistema tecnico di genetica molecolare abbrevia dunque notevolmente il periodo di tempo fino al riconoscimento di ceppi isolati resistenti di MTB. Nell'individuazione con tecniche di genetica molecolare delle mutazioni delle resistenze si tratta però sempre di un'asserzione *indiretta* sul fenotipo che ci si aspetta di identificare (sensibile/resistente); questa deve essere verificata con l'esame convenzionale delle resistenze (vedi sotto).

4.4.2.3 Compendio: interpretazione dei primi risultati di laboratorio

I risultati degli esami al microscopio e i test di genetica molecolare sono di regola disponibili dopo 1–2 giorni lavorativi (fig. 4.1) e possono perciò fornire rapidamente importanti aiuti per decidere l'iter successivo [19]. Hanno carattere provvisorio e devono essere verificati alla luce dei risultati della coltura e dell'esame delle resistenze (cap. 4.4.2.4–6).

4.4.2.4 Individuazione colturale degli agenti patogeni

L'individuazione colturale di micobatteri comprende oggi come standard l'inoculazione di terreni di coltura solidi e liquidi. Questi ultimi non sono solo più sensibili, ma consentono anche un'efficace e rapida crescita della coltura rispetto ai tradizionali terreni di coltura solidi. In questo contesto va tenuto conto che questi procedimenti colturali per l'individuazione del complesso MTB sono ottimizzati. Indicazioni sul contesto clinico dell'esame possono perciò essere determinanti per il successo dell'analisi microbiologica, in particolare quando vi è l'esigenza d'individuare micobatteri in fase di crescita (p. es. *M. marinum*, *M. haemophilum* e altri).

4.4.2.5 Identificazione di micobatteri individuati mediante colture

L'identificazione di micobatteri individuati con le colture avviene mediante tecniche di genetica molecolare e/o fenotipiche. I procedimenti fenotipici richiedono molto tempo e vengono sempre più sostituiti con procedimenti

A Individuazione degli agenti patogeni

Microscopia	Procedimento con tecniche di biologia molecolare	Interpretazione
POSITIVO	POSITIVO	Tubercolosi probabile; iniziare la terapia anti TB*
Negativo	POSITIVO	Valutazione clinica: sono necessari ulteriori accertamenti? Se sulla base delle informazioni già disponibili una tubercolosi è plausibile, va iniziata una terapia anti TB*. In caso di ripetuta individuazione con tecniche di genetica molecolare (≥ 2 campioni), la presenza di una tubercolosi è probabile anche nel caso in cui l'esame microscopico risultasse negativo: va iniziata una terapia anti TB*.
POSITIVO	Negativo	Il laboratorio esclude un'inibizione della reazione di amplificazione per il campione del paziente? (ev. chiedere!) Se no, il risultato ottenuto con le tecniche di biologia molecolare non è valido. Se sì, l'iter successivo dipende dalla valutazione clinica: sono necessari ulteriori accertamenti? È plausibile un'infezione con micobatteri non tubercolari (NTM)? Ciononostante, va iniziata una terapia anti TB?
Negativo	Negativo	Valutazione clinica: sono necessari ulteriori accertamenti? In base alle informazioni già disponibili, una tubercolosi è poco plausibile; devono essere verificate diagnosi alternative; la tubercolosi, però, non può essere definitivamente esclusa.

* si basa sui risultati dell'individuazione delle mutazioni delle resistenze (vedi sotto)

B Individuazione delle resistenze

Mutazioni nel gene <i>rpoB</i>	Interpretazione
Non individuate	Resistenza alla rifampicina e quindi MDR-TB improbabile; iniziare la terapia standard con quattro farmaci (HREZ).
INDIVIDUATE	Resistenza alla rifampicina e quindi MDR-TB probabile; la terapia standard con quattro farmaci (HREZ) è insufficiente. Si raccomanda di consultare urgentemente un esperto per il trattamento della MDR-TB!

MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis (tubercolosi multifarmaco-resistente)

di genetica molecolare. Fanno eccezione le analisi degli acidi micolici associati alla parete cellulare dei micobatteri per mezzo dell'High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) [22] e l'individuazione immunocromatografica dell'MPT64, una frazione proteica micobatterica ceduta dal complesso MTB durante la crescita nel terreno di coltura [23]. Mentre l'HPLC consente l'identificazione della maggior parte dei micobatteri aventi una rilevanza clinica entro un giorno lavorativo, l'individuazione della MPT64 permette l'identificazione del complesso MTB entro 15 minuti. I procedimenti di genetica molecolare

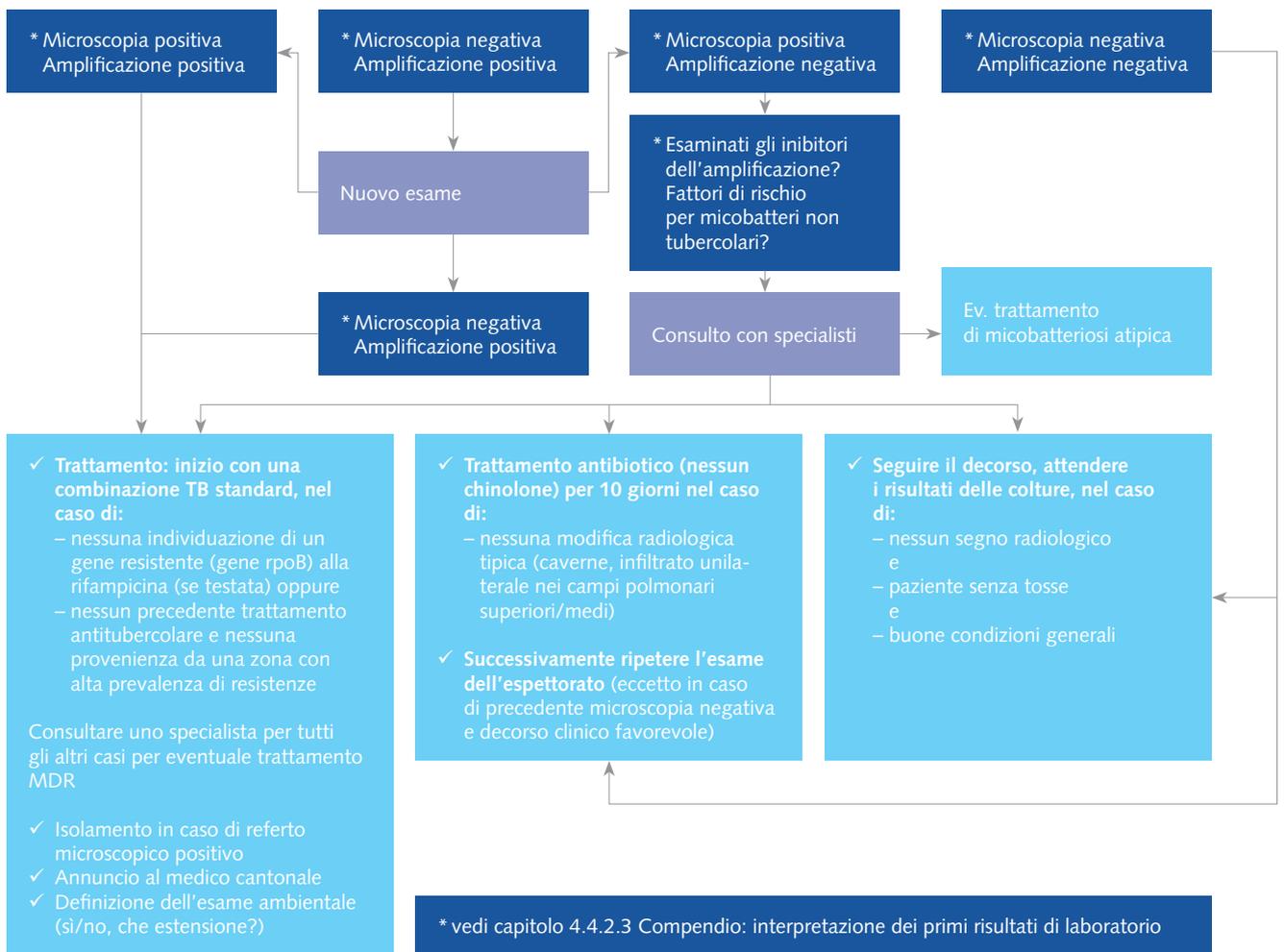
per l'identificazione comprendono, oltre al parziale o totale sequenziamento di uno [24] o più dei cosiddetti geni «house-keeping» (p. es. gene 16S rRNA, gene 65kD *hsp*, e altri) anche test commerciali, che consentono l'identificazione di micobatteri per mezzo delle sonde di DNA (o sonde molecolari) [20]. Mentre nessuno di questi test identifica erroneamente gli MTB per NTM, sono state per contro riportate sporadiche attribuzioni di NTM al complesso MTB. In particolare in settori dove tassonomicamente esiste ancora un certo grado d'incertezza (p. es. complesso *M. avium* o gruppo *M. fortuitum*),

Tubercolosi polmonare: accertamento e trattamento

È necessario un traduttore per l'anamnesi?

- Tosse? Da due settimane o più? Emottisi? Espettorato? Fumatore?
- Perdita di peso negli ultimi mesi?
- Sudori notturni? Dolori al torace?
- Provenienza? Percorso migratorio (persona notata in occasione della domanda d'asilo)?
- Caso di tubercolosi nell'ambiente sociale?
- Precedente diagnosi? Precedente trattamento? Durata?

- Radiografia del torace
- Prelievo di espettorato in caso di radiografia anormale del torace o in caso di forte sospetto (istruzioni, accompagnamento).
Se possibile espettorato mattutino, se necessario inalazione di una soluzione salina (3%, nebulizzatore)
- Incarico al laboratorio: ricerca di micobatteri del complesso TB e di resistenze (individuazione con esame al microscopio e preparazione di colture su almeno un campione: amplificazione genetica e test molecolare delle resistenze)
- Se non è possibile disporre di espettorato indotto e se sussiste un forte sospetto: broncoscopia



l'applicazione di questi sistemi di test può condurre ad identificazioni errate. Inoltre, singoli sistemi di test non riconoscono in modo attendibile tutte le specie quali micobatteri [25].

4.4.2.6 L'esame delle resistenze

Dopo la coltura di micobatteri del complesso MTB, è obbligatoria l'effettuazione di un esame delle resistenze almeno nei confronti degli antitubercolari di prima scelta (isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide). I risultati vanno annunciati all'Ufficio federale della sanità pubblica. Servono ai fini della sorveglianza della situazione delle resistenze e costituiscono la base per l'aggiornamento delle raccomandazioni per quanto riguarda il primo trattamento empirico in Svizzera. I laboratori inviano gli isolati del complesso MTB resistenti alla rifampicina al Centro nazionale per i micobatteri per una tipizzazione con tecniche di genetica molecolare (cap. 6.2). In questo modo, gli indizi di eventuali catene infettive possono essere riconosciuti precocemente impedendo quanto più possibile la diffusione di ceppi multiresistenti (cap. 5.5.11).

Bibliografia

- 1 Wilcke JT, Kok-Jensen A. Diagnostic strategy for pulmonary tuberculosis in a low-incidence country: results of chest X-ray and sputum cultured for *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Med* 1997; 91(5):281–285.
- 2 Toman K. Mass radiography in tuberculosis control. *WHO Chronicle* 1976;30:51–57. Diagnostik der Erkrankung 4 Seite 30 Handbuch Tuberkulose | Mai 2007 Lungenliga Schweiz.
- 3 Graham S, Das GK, Hidvegi RJ, Hanson R, Kosiuk J, Al ZK et al. Chest radiograph abnormalities associated with tuberculosis: reproducibility and yield of active cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(2):137–142.
- 4 Zellweger JP, Heinzer R, Touray M, Vidondo B, Altpeter E. Intra-observer and overall agreement in the radiological assessment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1123–6.
- 5 Khan MS, Dar O, Sismanidis C, Shah K, Godfrey-Faussett P. Improvement of tuberculosis case detection and reduction of discrepancies between men and women by simple sputum-submission instructions: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9577):1955–1960.
- 6 Bell DJ, Dacombe R, Graham SM et al. Simple measures are as effective as invasive techniques in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(1):99–104.
- 7 Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis* 2007; 44(11):1415–1420.
- 8 Chang KC, Leung CC, Yew WW, Tam CM. Supervised and induced sputum among patients with smear-negative pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2008; 31(5):1085–1090.
- 9 Zar HJ et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130–134.
- 10 Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009;94(3):195–201.
- 11 Morse M, Kessler J, Albrecht S et al. Induced sputum improves the diagnosis of pulmonary tuberculosis in hospitalized patients in Gaborone, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(11):1279–1285.
- 12 American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376–1395.
- 13 Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:906–910.
- 14 Griffith DE et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367–416.
- 15 <http://www.who.int/wer/2008/wer8333.pdf>
- 16 <http://www.who.int/buruli/en>
- 17 Kent PT, Kubica GP. 1985. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.
- 18 Groothuis DG, Yates MD, ed. Diagnostic and Public Health Mycobacteriology. 2nd ed., 1991. Bureau of Hygiene and Tropical Diseases. London, England.
- 19 CDC. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR* 2009;58:7–10.
- 20 Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;1–9.
- 21 Boehme CC et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005–1015.
- 22 Butler WR, Guthertz LS. Mycolic acid analysis by High-Performance Liquid Chromatography for identification of *Mycobacterium* species. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:704–726.
- 23 Park Y et al. Evaluation of an immunochromatographic assay kit for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2009;47:481–4.
- 24 Rogall T et al. Differentiation of *Mycobacterium* species by direct sequencing of amplified DNA. *J Gen Microbiol* 1990;136:1915–1920.
- 25 Tortoli E et al. Commercial DNA probes for mycobacteria incorrectly identify a number of less frequently encountered species. *J Clin Microbiol* 2010;48:307–310.

5 Trattamento della tubercolosi

Con un idoneo trattamento della tubercolosi è possibile

- evitare casi di decesso causati dalla malattia
- guarire le persone ammalate
- impedire la trasmissione di micobatteri da soggetti ammalati a soggetti sani
- evitare l'insorgenza di resistenze che potrebbero determinare il fallimento del trattamento e una recidiva della malattia.

Il trattamento di pazienti contagiosi è perciò la misura più efficace e la migliore profilassi antitubercolare anche sotto l'aspetto della salute pubblica, della cui tutela sono responsabili in Svizzera i Cantoni. I principi terapeutici rientrano nell'ambito della strategia del trattamento della tubercolosi auspicata dall'OMS/WHO [1]. Lo scopo di questa strategia consiste nel guarire nel mondo l'85% dei casi di tubercolosi con espettorato positivo. In caso di trattamento non idoneo (p. es. dosaggio insufficiente o errate combinazioni di farmaci), agenti patogeni resistenti naturalmente ai farmaci antitubercolari possono mutare in forme resistenti a numerosi antibiotici. Questo rischio giustifica i principi fondamentali che stanno alla base del trattamento in caso di tubercolosi. Tutti i principi esposti in questo capitolo sono conformi alle direttive dell'OMS/WHO del 2010 [1] e agli standard internazionali per il trattamento della tubercolosi [2].

Principi base del trattamento della tubercolosi

- Trattamento intenso durante la fase iniziale con una combinazione di più farmaci antitubercolari allo scopo di ridurre rapidamente il numero di micobatteri.
- Trattamento a lungo termine per eliminare micobatteri residui a crescita lenta anche in punti dove i farmaci non penetrano in modo ottimale.
- Scelta di combinazioni di farmaci fisse, al fine di semplificare la terapia e di aumentare il grado di osservanza terapeutica. Con l'assunzione di singole sostanze sussiste il pericolo di non assumere tutti i farmaci necessari o di assumere combinazioni di farmaci non idonee, cosa questa che a sua volta aumenta il pericolo di sviluppo di resistenze.
- Assunzione assicurata dei farmaci, all'occorrenza introducendo misure aggiuntive quali la somministrazione sotto controllo diretto (DOT, cap. 5.7.2) o misure di sostegno (p. es. spese di viaggio, buono pasti).

La scelta della combinazione di farmaci dipende anche da altri fattori quali la possibilità che la persona ammalata possa essere portatrice di un ceppo di micobatteri resistente a uno o più farmaci antitubercolari, per esempio a causa di un trattamento precedente, e provenga da una regione con elevati tassi di resistenze ai farmaci (cap. 1).

5.1 Esami prima del trattamento

Valutazione del rischio di resistenze ai farmaci

Si deve sempre controllare se sia già stato effettuato precedentemente un trattamento medicamentoso contro la tubercolosi, quale sia la provenienza del paziente e se ha soggiornato in luoghi con un elevato rischio di contagio di tubercolosi resistente (carcere in Paesi con un'elevata prevalenza, Paesi con un'aumentata prevalenza di multiresistenze [secondo i dati dell'OMS/WHO] [3]).

Ricerca dei micobatteri

Prima di iniziare un trattamento antitubercolare è indispensabile procedere alla ricerca del micorganismo, identificarlo ed effettuare i relativi test di sensibilità. In Svizzera, tutte le colture nelle quali sono stati individuati dei micobatteri vengono sottoposte ai test di sensibilità ai più importanti farmaci antitubercolari. I test di sensibilità con farmaci antitubercolari impiegati raramente devono essere richiesti separatamente ed eseguiti in laboratori specializzati. In caso di motivato sospetto di una resistenza ai farmaci, per la sua individuazione può essere effettuata un'analisi genetica (cap. 4.4.2.4).

Esami ematochimici

In previsione di possibili effetti collaterali, prima dell'inizio del trattamento si raccomanda di determinare i livelli di transaminasi e creatinina. In caso di sospetta epatite (anamnesi o provenienza) è opportuno determinare i marcatori (markers) dell'epatite B e C. In pazienti con insufficienza renale, dovrebbe essere esaminata la clearance della creatinina. La determinazione di altri valori di laboratorio serve a titolo di orientamento, ma non ha alcuna influenza sullo schema di trattamento scelto.

Test dell'HIV

La combinazione di infezione HIV e tubercolosi è associata ad un'elevata mortalità e a un alto rischio di recidiva. In pazienti sieropositivi si osservano inoltre più frequentemente effetti e interazioni indesiderati indotti da farmaci. Oltre a ciò, i pazienti affetti da tubercolosi e HIV

positivi sono spesso colpiti da forme disseminate, risp. da forme che all'esame microscopico diretto danno un risultato negativo. Si consiglia quindi un test dell'HIV **per tutti** i pazienti tubercolotici.

5.2 Farmaci antitubercolari

I quattro farmaci più importanti per il trattamento della tubercolosi sono

- isoniazide = INH o H
- rifampicina = RMP o R
- pirazinamide = PZA o Z
- etambutolo = EMB o E

H e R sono potenti battericidi attivi contro tutte le varianti di agenti patogeni della tubercolosi (complesso *M. tuberculosis*). E è batteriostatico. Z è attivo in ambiente acido e agisce sui bacilli intracellulari. In associazione con tre degli altri importanti farmaci antitubercolari, Z permette di abbreviare la durata della terapia. La penetrazione dei farmaci antitubercolari nelle meningi e nel liquido cerebrospinale (o liquido cefalorachidiano) è solo relativa. La penetrazione di H e Z è buona, meno quella di R ed E, che superano la barriera soprattutto quando le meningi sono infiammate, ossia negli stadi precoci della malattia. Queste caratteristiche farmacocinetiche sono, insieme agli altri fattori, decisivi per la determinazione dello schema terapeutico standard per le diverse categorie di casi [4–6].

Il dosaggio dei farmaci antitubercolari è riportato nella tabella 5.1.

5.3 Categorie di trattamento e schemi terapeutici standard

Sono stati convalidati diversi protocolli terapeutici efficaci [5–8]. L'OMS/WHO raccomanda una strategia terapeutica standardizzata alla quale hanno aderito la maggior parte dei Paesi [1]. Anche la Svizzera agisce in accordo alle raccomandazioni europee [9], britanniche [10] e americane [11, 12] e alle direttive della International Union against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) [13].

Il trattamento della tubercolosi necessita della somministrazione di più farmaci per molti mesi per poter debellare completamente i micobatteri presenti nell'organismo e prevenire lo sviluppo di resistenze ai farmaci. Tutte le forme di tubercolosi, a eccezione della forma cerebrale e della tubercolosi meningea, vengono in linea di massima trattate secondo lo stesso schema. La scelta dello schema terapeutico dipende dal fatto se il soggetto ammalato abbia già ricevuto o meno un trattamento con farmaci antitubercolari. I pazienti già trattati presentano un rischio maggiore di essere infettati da micobatteri resistenti [1, 14]. Speciali situazioni terapeutiche sono trattate nel capitolo 5.5.

Lo schema standard, come anche la terapia intermittente (cap. 5.4), sono idonei per il trattamento delle infezioni con micobatteri del complesso tubercolosi, ma non per i micobatteri non tubercolari. Si noti che in generale *M. bovis* presenta una resistenza naturale alla pirazinamide.

Il trattamento di portatori di focolai residui, di persone che presentano una conversione della reazione alla tubercolina e delle persone entrate in contatto con pazienti tubercolotici è descritto nel capitolo 3.2 sul trattamento dell'infezione tubercolare latente.

Tabella 5.1 Dosaggio dei farmaci antitubercolari standard (secondo l'OMS/WHO [1])

	Somministrazione quotidiana in mg/kg (minimo – massimo)	Somministrazione intermittente (3 × alla settimana) in mg/kg (minimo – massimo)
Isoniazide (H)	5 (4–6) max. 300 nei bambini: 10 mg/kg (max. 300 mg)	10 (8–12) max. 900
Rifampicina (R)	10 (8–12) max. 600	10 (8–12) max. 600
Pirazinamide (Z)	25 (20–30)	35 (30–40)
Etambutolo (E)	15 (15–20)	30 (20–35)

5.3.1 Nuovi casi di tubercolosi

Si considera nuovo caso di tubercolosi quello di un soggetto che non si è mai sottoposto precedentemente a una terapia farmacologica contro la tubercolosi o vi si sia sottoposto per un periodo inferiore a un mese. In questo caso, la presenza di una resistenza è poco probabile, a meno che sia stato contagiato da una persona con tubercolosi resistente. Nella fase iniziale del trattamento vengono somministrati contemporaneamente quattro farmaci antitubercolari di prima linea per un periodo di due mesi, successivamente due farmaci per un periodo di quattro mesi, per un totale quindi di sei mesi.

Fase iniziale

4 farmaci (isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo) per 2 mesi (2 HRZE),

poi

Fase di continuazione

2 farmaci (isoniazide e rifampicina) per 4 mesi (4 HR)

L'OMS/WHO non raccomanda più il trattamento con tre farmaci (isoniazide, rifampicina e pirazinamide) nella fase iniziale per pazienti con malattia poco diffusa o con sensibilità nota dei micobatteri. Raccomanda invece di mantenere per tutta la fase iniziale lo schema di trattamento con quattro farmaci (HRZE), senza interruzione della somministrazione di etambutolo, anche dopo aver ricevuto l'esame delle resistenze. Altri continuano a raccomandare [12, 15] una combinazione di tre farmaci in caso di malattia poco diffusa o di sensibilità nota, poiché i risultati terapeutici sono in questi casi comparabili con quelli di una combinazione di quattro farmaci [5]. Quando i farmaci nel dosaggio consigliato sono ben tollerati, questo schema terapeutico viene perciò ancora adottato in determinati casi.

Il trattamento standardizzato viene continuato fino a quando sono disponibili i risultati dei test di sensibilità per micobatteri. Il trattamento deve poi, eventualmente, essere adattato. In caso di sospetta resistenza ai farmaci (cap. 1), per l'individuazione si può effettuare anche un'analisi genetica in laboratorio (cap. 4.4.2.4).

5.3.2 Pazienti tubercolotici già trattati precedentemente

Si tratta di pazienti tubercolotici che hanno già ricevuto un trattamento con farmaci antitubercolari per un mese o più. Tra di loro è maggiore il numero di pazienti con ceppi di micobatteri con una resistenza ai farmaci antitubercolari di prima linea che il numero di pazienti non trattati (15,3% contro il 2,9% secondo le stime dell'OMS/WHO [1]). È perciò indispensabile far eseguire il più pre-

sto possibile dei test di sensibilità per poter scegliere per il trattamento i farmaci che sono ancora efficaci contro i micobatteri. In caso di fondato sospetto di una resistenza ai farmaci, per la sua individuazione deve essere richiesto almeno un esame di resistenza molecolare alla rifampicina, meglio anche all'isoniazide [1].

Categorie di pazienti trattati precedentemente

- Una **ricaduta** (ricaduta) è un caso che è stato dichiarato guarito dopo la conclusione di una terapia antitubercolare completa e che successivamente risulta di nuovo positivo all'esame microbiologico. Si può trattare di una riattivazione di una precedente tubercolosi con lo stesso agente patogeno o eventualmente di un nuovo contagio da parte di un altro agente patogeno (reinfezione).
- Un **fallimento terapeutico** è un caso che resta, o torna a essere, positivo all'esame microbiologico dopo cinque mesi di trattamento.
- La **terapia postinterruzione** corrisponde a un caso in cui il trattamento è stato interrotto per almeno due mesi.
- Viene definita una **tubercolosi cronica** il caso in cui la presenza di bacilli persiste anche dopo una seconda terapia sorvegliata per tutto il periodo. In genere si tratta di casi multiresistenti (resistenti almeno all'isoniazide e alla rifampicina = MDR-TB).

La Svizzera segue le raccomandazioni dell'OMS/WHO per la terapia dei casi già trattati precedentemente. Fintanto che non sono disponibili i risultati dei test di sensibilità, restano validi i seguenti due approcci terapeutici:

5.3.2.1 Sospetto moderato di una resistenza ai farmaci

Il rischio di una multiresistenza è considerato moderato quando è soddisfatta la definizione data precedentemente di ricaduta (ricaduta) o di terapia postinterruzione.

Questi tipi di pazienti vanno trattati nei primi due mesi con cinque farmaci, successivamente con quattro farmaci per un mese e poi con tre farmaci per cinque mesi (2 SHRZE / 1 HRZE / 5 HRE). Non appena sono disponibili i risultati dei test di sensibilità per i micobatteri, il trattamento deve essere conformemente adeguato. Poiché in Svizzera la streptomina (S) non è più registrata, può essere sostituita con amikacina (o amicacina) (A), che ha uno spettro d'azione simile, anche se i costi sono molto più elevati e gli effetti collaterali un po' superiori a quelli della S [16].

5.3.2.2 Sospetto elevato, risp. individuazione, di una resistenza ai farmaci

Il rischio di una multiresistenza è considerato elevato quando è soddisfatta la definizione data precedentemente di fallimento terapeutico. Questo vale anche per

L'esposizione a un caso noto di MDR e per la provenienza da, o la permanenza in, un ambiente ad alta incidenza di tubercolosi multiresistente [1, 17–19].

Errori terapeutici possono comportare uno sviluppo di altre resistenze. Si raccomanda perciò di iniziare con uno schema di trattamento che copra anche il rischio di una multiresistenza e di continuarlo fino a quando sarà disponibile il risultato dei test di sensibilità. L'ulteriore trattamento dipende dal risultato dei test di sensibilità. Se si è in presenza di una resistenza a uno o più farmaci anti-tubercolari, il trattamento deve essere concordato con uno specialista esperto in questo campo. Devono inoltre essere adottate misure di massima per un isolamento respiratorio (cap. 5.5.11 e 5.7.1). Il trattamento di una MDR-TB deve essere effettuato obbligatoriamente in un centro specializzato che disponga di idonee camere d'isolamento (cap. 5.7.1) e di esperti specialisti in grado di trattare le MDR.

5.4 Principi terapeutici

La somministrazione dei farmaci viene effettuata una volta al giorno in dose singola, in modo da assicurare un tasso sierico sufficientemente elevato. A causa di possibili interazioni (soprattutto della rifampicina) con alimenti, è preferibile somministrare i farmaci a digiuno o almeno a una sufficiente distanza da pasti contenenti lipidi. In casi di gravi intolleranze gastrointestinali spesso la somministrazione dei farmaci insieme a un pasto leggero migliora la situazione. In caso contrario può essere somministrato anche un antiemetico.

Si consiglia l'uso di preparazioni combinate contenenti più (due, tre o quattro) farmaci antitubercolari.

È anche possibile somministrare i farmaci tre volte alla settimana (trattamento intermittente), adattando tuttavia la posologia. Il tasso di recidiva con la terapia intermittente sembra essere più elevato rispetto a quello dell'assunzione quotidiana, soprattutto in caso di tubercolosi cavernosa. In questi pazienti si osserva, dopo un trattamento intermittente, un tasso di recidiva del 7,8% rispetto al 3,3% nell'assunzione quotidiana [20]. Con un'assunzione quotidiana si ottiene inoltre più rapidamente un referto batteriologico negativo che con un trattamento intermittente [7, 21]. Per questo motivo l'OMS/WHO consiglia di ricorrere a un trattamento intermittente solo se è assicurata una somministrazione dei farmaci sorvegliata direttamente. Una somministrazione dei farmaci due volte alla settimana aumenta il rischio di sottodosaggio se il paziente salta una dose. Questo schema di trattamento non è perciò consigliato dall'OMS/WHO [1].

Almeno durante la fase iniziale del trattamento è quindi preferibile l'assunzione quotidiana dei farmaci. È consigliata anche la somministrazione controllata, almeno nella fase iniziale del trattamento e per determinati pazienti (cap. 5.7.2), e in particolare in caso di somministrazione intermittente e di trattamento ripetuto (cap. 5.3).

5.5 Situazioni terapeutiche particolari

5.5.1 Meningite o encefalite tubercolare

Nella meningite o encefalite tubercolare, la durata totale del trattamento è di dodici mesi poiché la penetrazione del farmaco nello spazio liquorale non è completamente affidabile [22]. L'OMS/WHO raccomanda l'impiego di streptomina (in Svizzera amikacina) invece dell'etambutolo, che penetra solo con difficoltà nello spazio subaracnoideo. L'American Academy of Pediatrics consiglia d'impiegare la protionamide invece dell'etambutolo [23]. La fase di consolidamento della terapia (biterapia) viene prolungata a dieci mesi, la fase iniziale (quadriterapia) rimane invariata [24, 25].

5.5.2 Tubercolosi disseminata

In caso di tubercolosi disseminata, p. es. tubercolosi miliare, devono essere cercati indizi di un interessamento meningeo. In casi sospetti, con una puntura lombare e/o una MRT (tomografia a risonanza magnetica) sarà possibile accertare se il sistema nervoso centrale è interessato per potere poi adattare adeguatamente la durata della terapia.

5.5.3 Tubercolosi vertebrale

Una spondilodiscite su diversi livelli è frequente e deve essere ricercata. In caso di dubbio sul responso clinico e se il responso batteriologico non è valutabile, è possibile prolungare la terapia a nove o dodici mesi. È indispensabile una regolare osservazione clinica del decorso (durante il decorso possono verificarsi, in caso di danni cervicali o dorsali, delle complicanze neurologiche); è necessario anche un controllo facendo ricorso alle tecniche diagnostiche per immagine al più tardi dopo due mesi (formazione di ascessi durante il trattamento). Per la spondilodiscite si ricorre all'intervento chirurgico solo se insorgono sintomi neurologici di compressione. In caso di gravi deformità della colonna vertebrale è indispensabile consultare un ortopedico (stabilizzazione? corsetto?).

5.5.4 Tubercolosi linfonodale

Durante la terapia di una tubercolosi linfonodale e raramente anche dopo la terapia, si sono riscontrate, con una frequenza che può interessare fino al 25% dei pazienti, delle tumefazioni dei linfonodi interessati e delle formazioni spontanee di fistole. Questa reazione paradossale

può verificarsi anche in linfonodi fino ad allora non ingrossati e non è manifestazione di un fallimento terapeutico. All'inizio della terapia i pazienti devono essere informati su questo fenomeno. In caso di sospetta resistenza si può prendere in considerazione un nuovo prelievo di campione batteriologico. Steroidi o NSAR non influenzano lo sviluppo di queste tumefazioni linfonodali. Un drenaggio locale può a volte essere d'aiuto. Nei limiti del possibile evitare una rimozione chirurgica.

5.5.5 Epatopatie e trattamento della tubercolosi

In caso di epatopatie croniche non deve essere prescritta la pirazinamide (Z). Per una durata complessiva di nove mesi possono essere impiegate isoniazide (H), rifampicina (R) più uno o due farmaci non epatotossici come streptomina (S), amikacina (A), etambutolo (E) o un chinolone [26, 27].

In caso di concomitante epatite acuta (p. es. epatite virale), la combinazione di S o A, E con un chinolone (per un massimo di tre mesi) offre un'opzione, qualora non sia possibile differire il trattamento antitubercolare. In seguito il paziente può ricevere per sei mesi H ed R. Spesso nei pazienti con virus dell'epatite B/C compaiono alterazioni della funzione epatica [28]; questi disturbi possono, però, essere controllati sostituendo farmaci epatotossici con farmaci antitubercolari meno tossici (amikacina, levofloxacina, moxifloxacina).

5.5.6 Insufficienza renale e trattamento della tubercolosi

H e R sono eliminati per via biliare. Possono essere somministrati a pazienti con insufficienza renale (definita come una riduzione della clearance della creatinina a <30 ml/min) senza modificare la posologia. S, A ed E sono eliminati dai reni e il loro dosaggio deve essere ridotto. In caso di grave insufficienza renale si raccomanda lo schema 2 HRZ / 6 HR [29].

5.5.7 Tubercolosi nei bambini

La tubercolosi nei bambini si differenzia da quella negli adulti per la sua manifestazione clinica: nella prima infanzia sono più frequenti forme disseminate ed extrapolmonari di tubercolosi [30]. Il trattamento della tubercolosi nei bambini è sostanzialmente identico a quello degli adulti [31–33]. La durata della terapia per forme di tubercolosi polmonare ed extrapolmonare nei bambini è di regola di sei mesi ed è costituita da isoniazide e rifampicina, nei primi due mesi con aggiunta di pirazinamide ed eventualmente di etambutolo. Nella maggior parte dei casi, per il trattamento della tubercolosi è sufficiente una tripla combinazione (isoniazide, rifampicina [10 mg/kg/giorno], pirazinamide [25 mg/kg/giorno]). Se si sospetta una resistenza ai farmaci antitubercolari, va iniziata una quadriterapia (in aggiunta etambutolo o un aminoglicoside). I bambini metabolizzano l'isoniazide più rapidamente degli adulti [34, 35]. Nella prima infanzia viene

perciò raccomandata una posologia più elevata (10 mg/kg/giorno; max. 300 mg) rispetto a quella per i giovani e gli adulti (5 mg/kg). Nei bambini con meno di 4 anni d'età, l'etambutolo viene generalmente impiegato in modo estremamente cauto poiché a questa età è difficile riconoscere per tempo la neurite ottica con alterata percezione dei colori quale effetto indesiderato. Una nuova rivalutazione dei dati mostra ora che questo effetto collaterale è molto raro e che l'etambutolo può essere senz'altro impiegato laddove sussistano determinate indicazioni [36, 37]. L'impiego di etambutolo nella prima infanzia necessita di un'attenta ponderazione rischi/benefici (resistenza all'isoniazide; tubercolosi del SNC vs. rilevamento dell'alterata percezione dei colori). A causa del metabolismo più rapido, anche l'etambutolo nei bambini viene raccomandato in dosaggi più elevati di 20 (15–25) mg/kg al giorno [38].

In caso di meningite tubercolare, il trattamento con isoniazide, rifampicina e pirazinamide viene inizialmente completato con streptomina (20 mg/kg/giorno) o etionamide (Eth). La determinazione e l'attuazione della terapia e la prescrizione di steroidi devono essere effettuate da specialisti [33, 38]. L'OMS/WHO raccomanda una durata complessiva del trattamento di sei mesi, l'American Academy of Pediatrics (AAP) una di 9–12 mesi.

Effetti farmacologici indesiderati sono molto più rari nei bambini che negli adulti. Se il caso rimane asintomatico durante il trattamento, suffice il controllo clinico regolare. In caso di sintomi epatici, o con aumento delle transaminasi fino a cinque volte il valore superiore normale deve essere sospesa la somministrazione dei farmaci fino alla scomparsa dei sintomi e alla normalizzazione dei valori epatici. È raccomandata la somministrazione aggiuntiva di piridossina (vitamina B6) a bambini allattati, sottopeso o positivi all'HIV come pure a giovani di oltre 12 anni d'età (da 5 a 10 mg/giorno).

5.5.8 Tubercolosi durante la gravidanza e l'allattamento

Donne in gravidanza o che allattano affette da tubercolosi possono essere trattate con lo schema standard (2 HRZE / 4 HR) [1, 39]. Nei casi di resistenza ai farmaci, risp. d'intolleranza, possono essere impiegati anche farmaci di seconda linea [39]. L'aggiunta di vitamina B6 è raccomandata durante la gravidanza e l'allattamento. Tutti i farmaci antitubercolari sono compatibili con il normale allattamento. La concentrazione dei farmaci presenti nel latte materno è tuttavia insufficiente per trattare un'eventuale infezione nel neonato. Il neonato e bambini di <5 anni di una madre affetta da tubercolosi devono essere perciò oggetti di una particolare profilassi [38].

5.5.9 Tubercolosi e immunosoppressione (naturale, virale o farmacologica)

Pazienti tubercolotici immunosoppressi vengono trattati, in linea di principio, in base allo stesso schema terapeutico standardizzato utilizzato per i casi immunocompetenti [40, 41]. Nei pazienti HIV positivi con una tubercolosi non resistente, è possibile che un prolungamento della terapia determini un miglioramento del tasso di successo e anche una riduzione della percentuale di recidive [42]. Se la risposta terapeutica del paziente è ritardata o insufficiente, il trattamento sarà prolungato caso per caso. Per contro, i pazienti HIV positivi presentano nel corso del trattamento un tasso di effetti collaterali maggiore rispetto a quello di altri pazienti. Si osservano principalmente eruzioni cutanee (28%), nausea (26%), neutropenia e leucopenia (20%) e diarrea (19%) [41, 42].

Un altro problema di particolare rilevanza nel trattamento antitubercolare di pazienti HIV positivi è costituito dalle interazioni con la terapia antiretrovirale. La rifampicina induce il citocromo P450, che accelera l'inattivazione degli antivirali inibitori della proteasi. A loro volta gli inibitori della proteasi inibiscono il citocromo P450, bloccando così il metabolismo della rifampicina e accrescendo la tossicità. Finora è stato raccomandato di iniziare una terapia antiretrovirale due a otto settimane dopo l'avvio della somministrazione dei farmaci antitubercolari. In questo contesto, la rifampicina dovrebbe essere sostituita con la rifabutina. In combinazione con gli inibitori della proteasi la dose di rifabutina deve essere ridotta, mentre in combinazione con inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa la dose di rifabutina deve essere aumentata. È comunque necessario richiedere il consiglio di uno/una specialista.

Un nuovo studio arriva alla conclusione che, nonostante le possibili interazioni tra terapie antiretrovirali e anti-tubercolari, la contemporanea adozione di entrambe le terapie offre vantaggi in relazione alla prognosi [43].

I lettori dovrebbero tenersi aggiornati, tramite la letteratura pubblicata, p. es. le pubblicazioni dell'OMS/WHO [40] (www.hiv-druginteraction.org), sullo stato attuale degli altri farmaci antivirali e sulle interazioni tra farmaci antiretrovirali e farmaci antitubercolari.

Uno dei potenziali problemi che possono insorgere durante il trattamento della tubercolosi nei pazienti sieropositivi sotto terapia antiretrovirale (ART) è la sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione (IRIS) [44, 45]. I sintomi clinici possono ricordare quelli di una riattivazione della tubercolosi; eventualmente accompagnati da fenomeni infiammatori e da una temporanea estensione delle lesioni tubercolari. I sintomi possono essere ridotti con un trattamento antinfiammatorio o steroideo.

Nei pazienti sotto trattamento immunosoppressivo (p. es. chemioterapia antitumorale, anti-TNF- α), l'incidenza di una tubercolosi è nettamente più frequente che nei pazienti immunocompetenti e la malattia si presenta spesso in forma disseminata. Le modalità di trattamento della tubercolosi sono identiche, ma la guarigione potrà essere più lenta e necessitare di una terapia più lunga [46–48].

5.5.10 Indicazioni per una terapia con corticosteroidi

L'aggiunta di uno steroide all'inizio del trattamento è indicata nei casi gravi di tubercolosi cerebrale e meningea accompagnata da segni di ipertensione intracranica [49, 50], di bronchite tubercolare stenotica, particolarmente nei bambini, e di pericardite. Non ha invece dato risultati positivi in caso di pleurite tubercolare [51]. Nei casi di grossi versamenti pleurici è per contro importante drenare quanto più intensamente possibile, per evitare più tardi conseguenze a livello funzionale.

5.5.11 Tubercolosi resistente e multiresistente

Resistenza all'INH

Quando la resistenza è limitata all'INH, una triterapia per sei mesi (REZ o HRE), nella quale almeno due farmaci sono ancora efficaci, eventualmente combinata in modo intermittente con isoniazide in dosaggio maggiore, ha gli stessi tassi di successo ottenuti con pazienti senza resistenza [52, 53]. Gli errori di trattamento, come per esempio continuare una fase di proseguimento con isoniazide e rifampicina, che diventa praticamente una monoterapia alla rifampicina, possono comportare lo sviluppo di nuove resistenze farmacologiche [54].

Tubercolosi multiresistente

La tubercolosi multiresistente (MDR-TB), definita come una resistenza simultanea all'isoniazide e alla rifampicina, rappresenta una grave forma di tubercolosi e una seria minaccia per la persona ammalata e per il contesto in cui vive. La mortalità è elevata ed è necessario un trattamento molto più lungo. La combinazione di antibiotici deve essere determinata sulla base di un antibiogramma.

– Se sussiste il sospetto di una tubercolosi multiresistente (nell'anamnesi trattamenti ripetuti o errati, ambiente ad alto rischio, contatto con un caso multiresistente), è necessario somministrare una combinazione empirica di sei antibiotici (schema standard H + R + E + Z più un aminoglicoside e un chinolone) come trattamento iniziale, in attesa che siano disponibili gli antibiogrammi [1]. Se si teme una multiresistenza, è utile effettuare un esame molecolare per l'identificazione di una multiresistenza, per poterla confermare o escludere nel giro di poche ore o di pochi giorni [55].

- Una volta noto l'antibiogramma dei micobatteri, lo schema del trattamento deve essere composto secondo i seguenti principi [56–59]:
 1. Utilizzo di tutti i farmaci di prima linea contro i quali non vi è alcuna resistenza
 2. Utilizzo di un farmaco iniettabile (amikacina, capreomicina o kanamicina), da somministrare per altri sei mesi dopo la conversione batteriologica della coltura
 3. Utilizzo di un chinolone (evitare la ciprofloxacina)
 4. Aggiungere farmaci di riserva (tabella 5.2)
 5. Continuare il trattamento con una combinazione di cinque farmaci attivi o parzialmente attivi fino alla conversione batteriologica delle colture. Dopo la conversione proseguire con tre farmaci per 18 mesi.

Tabella 5.2 Farmaci per il trattamento della tubercolosi multiresistente (MDR-TB)

- 1. Farmaci antitubercolari di prima linea (*firstline*)**
 - a. Isoniazide
 - b. Rifampicina
 - c. Pirazinamide
 - d. Etambutolo
- 2. Iniettabili**
 - a. Streptomina, amikacina
 - b. Capreomicina, kanamicina
- 3. Fluorochinoloni**
 - a. Levofloxacina, moxifloxacina
 - b. Gatifloxacina, sparfloxacina
 - c. (Ciprofloxacina, ofloxacina)
- 4. Batteriostatici**
 - a. Etionamide, protionamide
 - b. Cicloserina
 - c. PAS (Acido paraminosalicilico)
- 5. Altri**
 - a. Rifabutina
 - b. Amoxicillina/Acido clavulanico
 - c. Linezolid
 - d. Claritromicina
 - e. Tioacetazone
 - f. Isoniazide intermittente a dose alta
 - g. Clofazimina

Alcuni esperti raccomandano di continuare l'impiego di isoniazide ad alto dosaggio nel contesto di uno schema intermittente (p. es. 900 mg, tre volte alla settimana); in merito fanno riferimento a uno studio che ha dimostrato un effetto potenzialmente favorevole [60].

Nel trattamento di una tubercolosi multiresistente compaiono spesso degli effetti collaterali che possono avere conseguenze gravi [61]. Il trattamento di una tubercolosi multiresistente dovrebbe essere effettuato solo in collaborazione con uno specialista esperto e dopo aver preso contatto con il Centro competenze tubercolosi della Lega polmonare svizzera. Si raccomanda ai medici curanti di partecipare al Gruppo nazionale di intervizione, che permette lo scambio di opinioni e la consulenza sul trattamento di casi di tubercolosi multiresistente (registrazione e documentazione presso la Lega polmonare svizzera all'indirizzo www.tbinfo.ch > closed user group).

Farmaci di riserva

La disponibilità dei farmaci di riserva sul mercato svizzero è limitata. Molti di loro sono così raramente utilizzati da indurre le aziende farmaceutiche a non richiedere la registrazione in Svizzera. I farmaci possono, in singoli casi e per un determinato paziente, essere ordinati tramite una farmacia dal medico curante. I farmaci non registrati in Nord-America, nell'Unione europea, in Giappone o in Australia/Nuova Zelanda, necessitano, per l'importazione e l'utilizzo, di una speciale autorizzazione di Swissmedic. Il Centro competenze tubercolosi della Lega polmonare svizzera fornisce all'occorrenza le necessarie informazioni sui preparati (www.tbinfo.ch > indirizzi utili). Questi farmaci raramente utilizzati possono, su richiesta, essere assunti a carico dall'assicurazione malattia quali *Orphan Drugs* (farmaci orfani).

5.6 Prospettive per il futuro

5.6.1 Nuovi farmaci per il trattamento della tubercolosi

Dopo un lungo periodo senza nuovi farmaci antitubercolari, oggi l'arsenale terapeutico si sta modificando molto velocemente [62, 63]. Determinati farmaci già conosciuti vengono impiegati in una nuova indicazione terapeutica (chinolone [64], linezolid [65]). Altri risultano da modifiche di farmaci già esistenti (rifabutina, rifapentina). Altri ancora sono totalmente nuovi e sono in fase di sperimentazione II o III dei relativi studi. Fra tutti i nuovi farmaci, la moxifloxacina sembra essere la più promettente poiché possiede un effetto battericida comparabile a quello dell'isoniazide e nello stesso tempo potrebbe permettere di abbreviare la durata del trattamento [64]. La rifapentina possiede un'emivita molto lunga e permette un trattamento intermittente una volta alla settimana [66]. La combinazione di meropenem e acido clavulanico si è rivelato efficace anche contro micobatteri sensibili e multiresistenti [67]. Attualmente sono in fase d'esame nuovi, efficaci antibiotici che potrebbero essere introdotti nei prossimi anni [68, 69].

5.6.2 Altre opzioni terapeutiche

Numerosi gruppi di lavoro stanno investigando sulle possibilità di rendere più rapida la guarigione o di potenziare, mediante immunostimolazione, le difese immunitarie del paziente. Fra i prodotti disponibili sono già stati effettuati dei test con l'interferone gamma (IFN- γ), l'interleuchina 2 (IL-2) e l'anti-TNF- α [70]. L'etanercept, così come il prednisolone in dosi elevate [71], sembra avere un effetto positivo sulla guarigione batteriologica e sulla rapidità di regressione dei sintomi clinici e dei segni radiologici della tubercolosi nei pazienti HIV positivi. Il motivo è probabilmente la sua azione inibitrice sulla formazione dei granulomi che proteggono i micobatteri dagli effetti dei farmaci antitubercolari [72]. Anche l'immunostimolazione con estratti di micobatteri può contribuire al miglioramento dei risultati terapeutici [72].

Si stanno anche effettuando dei test per accertare se la somministrazione per inalazione degli antibiotici potrebbe favorire l'aumento della concentrazione nell'organo bersaglio e avere un effetto più efficace sui micobatteri nei granulomi, analogamente a quanto accade in altre malattie polmonari infettive [73].

Nella pratica clinica non si raccomanda nessuno di questi trattamenti.

5.7 Monitoraggio del paziente

5.7.1 Isolamento in ospedale

La decisione di ospedalizzare un paziente tubercolotico non è né giuridicamente obbligatoria né un'assoluta necessità dal punto di vista medico e di per sé non ha alcun influsso sulla prognosi. L'isolamento, che può essere attuato in ospedale o a domicilio, serve a evitare la trasmissione di micobatteri e a proteggere la società da una possibile fonte d'infezione. Per una guarigione è importante unicamente l'assunzione dei farmaci appropriati per un lasso di tempo sufficientemente lungo. Nei casi di tubercolosi non contagiosa e per i pazienti senza malattie concomitanti che vivono in un ambiente sociale stabile, in cui non vi è alcun pericolo di entrare in contatto con persone immunosopresse, può essere effettuato il trattamento ambulatoriale. In questo modo non vi è alcun rischio né per i pazienti né per la cerchia di persone a loro più vicine, fintantoché i farmaci sono assunti correttamente, all'occorrenza sotto sorveglianza (cap. 5.7.2). Vedi anche le raccomandazioni della SUVA [74].

Indicazioni per un isolamento ospedaliero ottimale dei malati di tubercolosi

- Malattie fisiche o psichiche concomitanti
- In caso di inevitabile rischio di contagiare terze persone (p. es. ricovero di persone in cerca d'asilo)
- MDR-TB con espettorato positivo
- Presenza di persone immunosopresse in un ambiente sociale instabile
- Assunzione di farmaci incerta

Avvertenza:

in Svizzera nessuno può essere costretto a seguire un trattamento, ma può essere isolato finché è considerato contagioso.

Un isolamento in ospedale dovrebbe prevedere il ricovero del paziente in una camera singola munita di un'anticamera e di una seconda porta (paratia). L'aria della camera dovrebbe essere cambiata più volte all'ora e l'aria viziata scaricata direttamente all'aperto oppure evacuata attraverso un filtro HEPA. In nessun caso l'aria evacuata deve andare ad alimentare una centrale di climatizzazione dell'ospedale senza essere stata prima adeguatamente filtrata. Il personale sanitario e i visitatori devono indossare, prima di accedere alla camera, una mascherina FFP2 o FFP3. Se viene ospedalizzato un bambino affetto da tubercolosi, devono essere prese misure appropriate che permettano di escludere genitori e visitatori quali fonti di diffusione della tubercolosi. Fino a quando gli accertamenti non sono completati, essi indossano nell'area ospedaliera una mascherina FFP2. Se il paziente deve in via eccezionale lasciare la camera per scopi diagnostici o terapeutici (radiografie, BA), deve indossare una mascherina FFP2.

Principi base per l'isolamento di pazienti con tubercolosi polmonare (in particolare multiresistente)

- Ricambio dell'aria della camera almeno sei volte all'ora
- Pressione negativa nella camera d'isolamento rispetto ai locali circostanti
- Evacuazione dell'aria viziata direttamente all'esterno, risp. attraverso un filtro adeguato
- Doppia porta (paratia)
- Uso di una mascherina protettiva adatta (personale)

Per la revoca dell'isolamento e per la dimissione dall'ospedale devono essere tenuti in considerazione anche altri criteri elencati qui sotto. Una diminuzione della concentrazione di micobatteri nei campioni di espettorato è un segno della risposta positiva del paziente alla terapia [75, 76]. Si deve mirare ad ottenere una totale conversione batteriologica delle colture dell'espettorato se il paziente ritorna a vivere in un ambiente sociale in cui potrebbe entrare in contatto con persone immunosopresse o bambini in tenera età. L'evoluzione radiologica è irrilevante ai fini della revoca dell'isolamento, perché i cambiamenti delle immagini radiologiche non possono essere così rapidi.

Criteria per la revoca dell'isolamento

- Assunzione controllata dei farmaci da almeno 14 giorni, ben tollerati
- Garanzia che la terapia venga osservata (se indicata la somministrazione controllata è organizzata)
- Tosse scarsa o assente
- Il paziente risponde clinicamente alla terapia
- Nessun indice anamnestico di un aumentato rischio per la presenza di resistenze dei germi ai farmaci antitubercolari (provenienza da un Paese ad alto rischio, precedente trattamento della tubercolosi)
- Continuazione della terapia assicurata, nessun ostacolo di ordine medico, sociale o amministrativo

Prima della dimissione dall'ospedale, deve essere pianificato con cura l'ulteriore trattamento a cui il paziente dovrà sottoporsi. Uno/una specialista in tubercolosi della Lega polmonare cantonale o dell'Ufficio del medico cantonale dovrebbe prendere contatto con il paziente prima della sua dimissione dall'ospedale e assisterlo nella fase ambulatoriale del trattamento. Il paziente deve avere un domicilio conosciuto. Prima dell'uscita dall'ospedale deve essere chiarita l'indicazione per un trattamento con controllo diretto dell'assunzione dei farmaci (DOT). Il DOT deve essere organizzato con la persona che sorveglierà la terapia (monitore della terapia) per evitare in ogni caso un'interruzione del trattamento (cap. 9.1). Il medico responsabile della successiva terapia ambulatoriale deve essere informato esattamente dal medico dell'ospedale e dallo/dalla specialista in tubercolosi.

5.7.2 Compliance del paziente e assunzione controllata direttamente dei farmaci (DOT = Directly Observed Treatment)

Le percentuali di successi terapeutici variano da Paese a Paese e non sempre corrispondono ai risultati attesi dall'OMS/WHO [77]. Un motivo di questa variabilità è costituito dalle percentuali di Compliance (osservanza terapeutica), che variano tra i vari Paesi ma anche tra i gruppi di popolazione. È contrario alla natura umana continuare ad assumere farmaci ancora per mesi una volta che i sintomi sono scomparsi, soprattutto se gli effetti collaterali del trattamento sono spesso più sgradevoli dei sintomi residui della malattia. Numerosi fattori influiscono negativamente sull'osservanza terapeutica dei pazienti tubercolotici e le interruzioni del trattamento ed errori di dosaggio possono far emergere resistenze ai farmaci, portare a fallimenti terapeutici e recidive [78].

All'inizio del trattamento, e sempre nel corso del trattamento, è importante accertare con ogni paziente in che misura è in grado di rispettare in modo coscienzioso una terapia di questo tipo. L'OMS/WHO raccomanda, quale migliore soluzione a questo problema, l'assunzione controllata direttamente dei farmaci (DOT = directly observed treatment) e l'uso di associazioni farmacologiche fisse [1, 79]. Il vantaggio principale dell'assunzione controllata direttamente dei farmaci risiede nella riduzione del rischio di fallimento terapeutico e di comparsa di resistenza ai farmaci [80].

Il DOT prevede che il paziente assuma i suoi farmaci in presenza di una persona che ha ricevuto una specifica formazione per monitorare la terapia. Questo implica che o il paziente o il monitore della terapia debba recarsi ogni volta dall'altra persona. Il monitore della terapia può delegare il DOT per l'assunzione dei farmaci anche a un altro ente, ma mantiene la responsabilità amministrativa e oggettiva della terapia. Questi problemi pratici fanno naturalmente lievitare in maniera notevole i costi indiretti della terapia. A questo si aggiunge il fatto che una terapia di questo tipo assume rapidamente il carattere di terapia forzata, aspetto questo che nel nostro contesto culturale non viene spesso accettato così semplicemente. Spesso è necessario adeguare gli orari di lavoro del personale per poter raggiungere i pazienti che lavorano o assicurare un servizio di guardia (p. es. in una clinica o in un ospedale) [81]. Questi costi aggiuntivi sono, però, controbilanciati dalla diminuzione del numero di recidive e quindi del pericolo di diffusione della malattia nella società e dalla riduzione dei costi legati a riospedalizzazioni e alla moltiplicazione delle terapie – specialmente a causa di germi patogeni resistenti [82]. Il DOT appare utile e vantaggioso sotto il profilo economico laddove si teme una insufficiente collaborazione da parte dei pazienti [83]. I pochi studi comparativi effettuati tra

terapia controllata e terapia autogestita mostrano risultati comparabili [84], risultati che sono stati tuttavia messi in dubbio [85, 86].

Per tutti questi motivi, l'uso del DOT è consigliato in situazioni particolari [87], quali per esempio:

- quando esistono problemi di comunicazione (immigrati, persone anziane, pazienti psichiatrici);
- in caso di pazienti socialmente instabili (senza fissa dimora, rifugiati senza ancora una precisa collocazione) o individualmente instabili (disturbi della personalità, abuso di alcol o stupefacenti, adolescenti);
- in caso di schemi di trattamento intermittente (cap. 5.3);
- trattamento di recidive o di germi patogeni resistenti, in particolare di tubercolosi multiresistente.

Raccomandiamo di pianificare e attuare il DOT fin dall'inizio, in collaborazione con le strutture designate dal Servizio medico cantonale per la lotta alla tubercolosi.

Altri mezzi ausiliari per il controllo dell'aderenza terapeutica (Compliance) sono

- misurazione del tasso di isoniazide nell'urina con strisce per test
- controllo visivo della colorazione arancione delle urine a causa della rifampicina
- uso di un contenitore per farmaci con un contatore elettronico che registra ogni apertura del contenitore [88]

Vedi anche:

- Flusso di processo della somministrazione dei farmaci sotto controllo diretto (cap. 9)
- Modelli di formulari (cap. 11)

5.7.3 Controlli clinici nel corso del trattamento

Per riconoscere rapidamente gli effetti collaterali e migliorare l'osservanza terapeutica, si raccomanda di controllare regolarmente i pazienti: nella fase iniziale ogni due settimane, poi una volta al mese fino alla fine del trattamento. Si ricercheranno principalmente segni di disturbi epatici, neurologici o visivi (tabella 5.4 e tabella 5.5) [89]. Nella prima fase del trattamento (4 farmaci) possono presentarsi frequentemente (23% in uno studio tedesco) degli effetti collaterali che richiedono un adattamento del trattamento [90]. Nella fase successiva (in cui nella maggior parte dei casi vengono assunti ancora solo due farmaci), gli effetti collaterali sono meno frequenti [91].

5.7.4 Controlli degli espettorati nel corso del trattamento

Pochi giorni dopo l'inizio di un'adeguata terapia anti-tubercolare, la concentrazione di batteri nell'espettorato diminuisce rapidamente. Nella tubercolosi polmonare con

espettorato inizialmente positivo, l'esame dell'espettorato nel corso del trattamento permette di verificare l'efficacia del trattamento e di individuare possibili resistenze, anche se la sensibilità e la specificità dell'esame non sono ottimali [92].

Si consiglia di effettuare un esame degli espettorati (diretti o indotti) nei pazienti con tubercolosi polmonare:

- al termine della fase iniziale del trattamento (dopo il secondo mese)
- durante la fase di proseguimento (alla fine del quinto mese)

Se dopo il quinto mese di terapia l'esame diretto dell'espettorato è sempre positivo, secondo le definizioni dell'OMS/WHO si parla di un fallimento terapeutico e si rende necessario un cambiamento del trattamento in base ai risultati dei test di sensibilità (cap. 5.3.2).

5.7.5 Radiografie del torace nel corso del trattamento

La radiografia del torace di una persona affetta da tubercolosi polmonare può essere interessante per controllare il decorso della malattia e per valutare indirettamente la risposta al trattamento; non è comunque assolutamente necessaria. È consigliabile semmai effettuare radiografie:

- 1) prima del trattamento
- 2) al termine della fase iniziale (dopo due mesi di trattamento)
- 3) dopo il termine del trattamento (alla fine del sesto mese)

5.7.6 Controllo dopo la fine del trattamento

Una tubercolosi trattata correttamente ricompare solo molto raramente. Dopo la fine del trattamento non è perciò tassativamente necessaria una sorveglianza clinica. Le persone malate dovrebbero, però, essere esortate a recarsi immediatamente dal medico nel caso in cui si manifestassero sintomi sospetti. Per contro, per i pazienti HIV positivi o immunosoppressi è necessaria una prolungata sorveglianza a causa del maggior rischio di recidiva e di reinfezione [93–95].

5.7.7 Risultati del trattamento

Per ragioni epidemiologiche, è importante rilevare i risultati del trattamento di pazienti tubercolotici di un Paese o di una determinata regione in base a criteri standardizzati, per mettere in evidenza eventuali problemi nella gestione della tubercolosi [96]. È inoltre importante effettuare una sistematica comparazione dei risultati del trattamento per la sorveglianza della tubercolosi multiresistente [97]. Uno studio ha mostrato, in relazione ai risultati, notevoli differenze tra i Paesi europei [77].

L'OMS/WHO, l'Unione internazionale contro la tubercolosi e un Gruppo di consenso europeo raccomandano

di rilevare i risultati del trattamento della tubercolosi polmonare suddividendoli in **otto** categorie esclusive [1, 96] (tabella 5.3). Questa classificazione dei risultati del trattamento è stata eseguita su scala nazionale nel 1996/97 nel quadro di uno studio durato un anno che ha mostrato come l'interruzione di un trattamento fosse più frequente tra i richiedenti l'asilo [98]. Da uno studio condotto recentemente a Ginevra è risultato un tasso di successo pari all'80% nei pazienti con tubercolosi polmonare [99].

Si raccomanda di far rilevare sistematicamente i risultati del trattamento di casi di tubercolosi polmonare con colture positive dalle Leghe polmonari cantonali su mandato dell'Ufficio del medico cantonale. La Lega polmonare svizzera fornirà successivamente i risultati consolidati. Particolarmente importante è la percentuale delle inter-

ruzioni della terapia poiché essa è indicativa dello sviluppo di problemi di resistenza e della conseguente necessità di un'assistenza medica e sociale più intensiva. In tal senso è indispensabile una stretta collaborazione tra medici curanti, Leghe polmonari cantonali e Uffici dei medici cantonali.

5.7.8 Effetti collaterali di farmaci antitubercolari

I farmaci antitubercolari possono provocare effetti collaterali di diversa gravità. Gli effetti collaterali più lievi, non pericolosi per il paziente, possono essere trattati farmacologicamente in modo sintomatico. In caso di comparsa di gravi effetti collaterali, il trattamento antitubercolare deve essere interrotto o modificato (temporaneamente o permanentemente), risp. sostituito con un'altra combinazione di farmaci [26, 100].

Un elenco completo di tutti i farmaci antitubercolari, della loro farmacologia e dei loro possibili effetti collaterali è contenuto in una pubblicazione della Global Alliance for TB Drug Development (accesso all'indirizzo www.sciencedirect.com o <http://elsevierhealth.com/journals/tube> [4]).

Tabella 5.3 Rilevamento dell'esito del trattamento (secondo l'OMS/WHO [1])

- 1. Guarigione**
Trattamento concluso e documentato con conversione colturale
- 2. Terapia conclusa**
Trattamento concluso e documentato senza individuazione di una conversione colturale
- 3. Terapia interrotta**
Interruzione del trattamento per almeno due mesi o non completamento della terapia entro nove mesi (in caso di una prevista durata della terapia di sei mesi) o assunzione dei dosaggi dei farmaci <80%
- 4. Fallimento terapeutico**
Persistenza o ricomparsa di colture positive di *M. tuberculosis* dopo ≥5 mesi di trattamento
- 5. Decesso dovuto alla tubercolosi**
Decesso dovuto alla tubercolosi prima o durante la terapia antitubercolare
- 6. Decesso dovuto ad altre ragioni**
Decesso dovuto a un'altra causa (non a TB) prima o durante la terapia antitubercolare
- 7. Trasferimento**
Trasferimento a un altro servizio per la continuazione del trattamento: non è disponibile alcun dato sull'esito del trattamento
- 8. Altro risultato**
(p. es. continuazione del trattamento di un caso di MDR)

5.7.8.1 Epatotossicità

L'effetto collaterale più frequente è l'epatotossicità di H, R e Z [101]. L'epatotossicità di H aumenta con il dosaggio, l'età del paziente (molto rara in pazienti giovani, ma di circa il 2% in pazienti a partire dai 50 anni), l'abuso di alcol e la malnutrizione. Compare più frequentemente anche nelle donne africane nella fase post-parto e in soggetti acetilatori lenti (N-Acetiltransferasi 2) [91, 100, 102–104]. R potenzia l'epatotossicità di H, pur essendo di per sé meno epatotossica (occasionalmente induce una colestasi). Z può provocare raramente epatiti fulminanti di natura immunoallergica. Non deve perciò essere nuovamente impiegata se viene considerata il fattore scatenante di gravi disturbi della funzione epatica. In generale, si ipotizza una frequenza di eccessivo aumento della transaminasi del 6,9% nei pazienti con i fattori di rischio qui descritti, rispetto a una frequenza dello 0,4% nei pazienti senza fattori di rischio [103].

I pazienti devono essere informati sulla natura dei sintomi di un'epatite da farmaci e istruiti sulle modalità da seguire in caso di comparsa di sintomi di questo tipo: sospendere immediatamente l'assunzione dei farmaci e contattare il proprio medico. Raccomandiamo di eseguire a ogni controllo anche un esame della transaminasi quando il paziente ha disfunzioni epatiche croniche preesistenti (in particolare epatite B o C) o è HIV positivo, a causa del maggior rischio di effetti collaterali e delle interazioni farmacologiche. Lo stesso dicasi in caso di presenza di sintomi gastrointestinali, di malnutrizione, diabete, alcolismo e gravidanza [27, 102].

In caso di un aumento asintomatico della transaminasi fino a tre a cinque volte il valore normale superiore, non è in generale necessario interrompere la terapia – se non vi sono altre cause. Se l'aumento supera di cinque volte il valore normale superiore, in generale la terapia dovrebbe essere sospesa fino alla normalizzazione dei valori epatici. Poi normalmente può essere ripreso lo stesso schema terapeutico escludendo la pirazinamide. In caso di grave epatite sintomatica da farmaci, l'interruzione deve considerarsi definitiva e suggeriamo un trattamento empirico quotidiano della tubercolosi con tre farmaci non epatotossici (S o amikacina, un chinolone ed E) per due mesi, seguito da una biterapia orale per dieci mesi, se possibile completata con molta precauzione con R per i primi due mesi. Questi tipi di trattamenti devono essere condotti da uno specialista.

5.7.8.2 Neurotossicità

L'isoniazide può provocare una neuropatia periferica. Il rischio viene aumentato dai seguenti fattori: gravidanza, alcolismo, malnutrizione, infezione HIV ed epatopatie croniche. Una neuropatia può essere prevenuta con la

somministrazione quotidiana di vitamina B6 (40 mg al giorno). In queste situazioni si raccomanda perciò una somministrazione sistematica di vitamina B6.

La tossicità dell'etambutolo per il nervo ottico subentra in caso di trattamento prolungato o di dosi di 25 mg/kg o più. In questi casi, all'inizio del trattamento deve essere eseguito un elettroretinogramma o un potenziale evocato visivo, che va ripetuto mensilmente per individuare precocemente una neurite ottica, sebbene i sintomi possano manifestarsi anche tra i controlli [105]. I pazienti che vengono trattati per soli due mesi con un basso dosaggio (da 15 a 20 mg/kg), vanno resi attenti sulla possibilità che si manifesti questo effetto collaterale (in particolare sulla perdita della visione cromatica) e controllati clinicamente.

I pazienti curati con aminoglicosidi (streptomina, amikacina) devono essere controllati mensilmente (in caso di malattie concomitanti anche più frequentemente) per mezzo di audiogramma e in considerazione dei loro valori renali.

Tabella 5.4 Approccio sintomatologico per misure d'intervento in caso di effetti collaterali causati da farmaci antitubercolari

Effetti collaterali	Farmaco(i) probabilmente responsabile(i)	Misure
Gravi		Sospendere il(i) farmaco(i) considerato(i) responsabile(i) e ricovero urgente in ospedale
Eruzione cutanea con o senza prurito	Isoniazide, rifampicina, pirazinamide, streptomina	Sospendere i farmaci anti-TB
Ittero (escluse altre cause), epatite	Isoniazide, rifampicina, pirazinamide	Sospendere i farmaci anti-TB
Stato confusionale (in caso di ittero, presumere un'insufficienza epatica acuta indotta da farmaci)	La maggior parte dei farmaci anti-TB	Sospendere i farmaci anti-TB
Disturbi della vista (escluse altre cause)	Etambutolo	Sospendere l'etambutolo
Shock, porpora, insufficienza renale acuta	Rifampicina	Sospendere la rifampicina
Ridotta produzione di urina	Streptomina	Sospendere la streptomina
Sordità	Streptomina	Sospendere la streptomina
Capogiri (vertigine e nistagmo)	Streptomina	Sospendere la streptomina
Modesti		Continuare la somministrazione di farmaci anti-TB, controllare i dosaggi dei farmaci
Anoressia, nausea, malessere, mal di pancia	Pirazinamide, rifampicina, isoniazide	Somministrare i farmaci con acqua o con piccoli pasti o direttamente prima di coricarsi. Se i sintomi persistono o peggiorano o si presenta vomito protratto o compare ematemesi (vomito ematico): ricovero immediato in ospedale
Dolori articolari	Pirazinamide	Aspirina o altri antiflogistici non steroidei o paracetamolo
Brucciori, senso di sordità o formicolio nelle mani e nei piedi	Isoniazide	Piridossina, da 50 a 75 mg/giorno
Stordimento, vertigi	Isoniazide	Tranquillizzare. Somministrare i farmaci prima di coricarsi.
Urina color arancione/rosso	Rifampicina	Tranquillizzare. I pazienti dovrebbero essere informati che questo è normale.
Sindrome influenzale (febbre, brividi, malessere, mal di testa, dolori alle ossa)	Rifampicina a dosaggi intermittenti	Passare dalla somministrazione intermittente di rifampicina alla somministrazione quotidiana

5.7.8.3 Artrite

Sotto trattamento con pirazinamide aumenta di regola l'acido urico. Questo di solito non ha conseguenze cliniche. Un esame di controllo è indicato solo in caso di comparsa di dolori articolari, sebbene non vi sia alcun nesso tra tasso ematico e intensità dei disturbi. Farmaci uricosurici non hanno effetto sui dolori articolari, che possono invece essere trattati con antinfiammatori non steroidei.

5.7.8.4 Reazioni cutanee

Il rischio di questo tipo di effetti collaterali varia. Se un paziente lamenta un prurito senza lesione cutanea visibile, consigliamo una terapia sintomatica con antistami-

nici senza modificare la terapia. Se vi sono lesioni cutanee visibili, la somministrazione dei farmaci antitubercolari dovrebbe essere interrotta, reintroducendola separatamente solo dopo la scomparsa delle lesioni cutanee. La reintroduzione deve avvenire progressivamente, sempre per tre giorni per ogni farmaco [26].

5.7.9 Interazioni con altri farmaci

La rifampicina, e in misura più ridotta l'isoniazide, possono causare interazioni con altri farmaci. Queste interazioni sono riassunte nella tabella 5.5. In particolare nei pazienti con HIV, che vengono in più trattati con diversi farmaci antivirali, queste interazioni sono difficili da arginare (cap. 5.5.9).

Tabella 5.5 Interazioni dei più importanti farmaci antitubercolari con altri farmaci
(secondo l'OMS/WHO [1])

Farmaco	Tasso ematico aumentato da	Tasso ematico diminuito da	Tasso ematico aumentato di	Tasso ematico diminuito di
Isoniazide	Prednisolone Etionamide	–	Fenitoina Carbamazepina Cumarina Diazepam Probenecid	Enflurano Azole
Pirazinamide	–	–	Probenecid	–
Etambutolo	–	Idralumina	–	–
Rifampicina	Inibitori della proteasi	PAS Chetoconazolo	–	Cumarina Sulfonilurea Contraccettivi orali Glucocorticoidi Fenitoina Diazepam Teofillina Vitamina D Digitossina Metadone Inibitori della proteasi Ciclosporina

Bibliografia

- 1 World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines. 4th edition. Geneva: World Health Organization, 2010WHO/HTM/TB/2009.420.
- 2 Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6(11):710–725.
- 3 World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 global report on surveillance and response. Geneva: 2010 WHO/HTM/TB/2010.3.
- 4 Global Alliance for TB Drug Development. TB drugs database. *Tuberculosis* 2008;88(2):85–169.
- 5 Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10 Suppl 2):S231–S279.
- 6 Mitchison DA. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(7):699–706.
- 7 Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364(9441):1244–1251.
- 8 Jindani A, Dore CJ, Mitchison DA. Bactericidal and sterilizing activities of antituberculosis drugs during the first 14 days. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(10):1348–1354.
- 9 Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T et al. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. *Eur Respir J* 1999;14(4):978–992.
- 10 National Institute for Health and clinical excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. London 2006, www.nice.org.uk/CG033.
- 11 Small PM, Fujiwara P. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001;345(3):189–200.
- 12 Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et al. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):603–662.
- 13 Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebuscu A. Management of tuberculosis. A guide for low income countries. 5th ed. Paris: IUATLD; 2001.
- 14 Helbling P, Altpeter E, Raeber PA, Pfyffer GE, Zellweger JP. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995–1997: the central link. *Eur Respir J* 2000;16(2):200–202.
- 15 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: 2006.
- 16 Dartois V, Barry CE. Clinical Pharmacology and Lesion Penetrating Properties of Second- and Third-Line Antituberculous Agents used in the Management of Multidrug-Resistant (MDR) and Extensively-Drug Resistant (XDR) Tuberculosis. *Curr Clin Pharmacol [BSP/CCP/E-Pub/0001 pii]*. 2010.
- 17 Aziz MA, Wright A, Laszlo A et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006;368(9553):2142–2154.
- 18 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006;61(2):158–163.
- 19 Zignol M, Hosseini MS, Wright A et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194(4):479–485.
- 20 Mwanduba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults (Cochrane Review). [Issue 1]. 2003. Oxford: Update Software.
- 21 Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(10):1124–1130.
- 22 Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(3):650–655.
- 23 American Academy of Pediatrics CoID. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992;89:161–165.
- 24 Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3(5):427–432.
- 25 Waecker NJ, Jr., Connor JD. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:539–543.
- 26 Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle Lung Dis* 1996;77:37–42.
- 27 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):935–952.
- 28 Wong WM, Wu PC, Yuen MF et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000;31(1):201–206.
- 29 Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993;64(2):169–181.
- 30 Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005;26(2):295–312.

- 31 Zellweger JP, Barben J, Hammer J. Diagnostic et traitement de la tuberculose chez l'enfant. *Paediatrica* 2007;18(4):22–24.
- 32 Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1078–1090.
- 33 American Academy of Pediatrics. Red Book. www.aapredbook.aapublications.org ed. 2009.
- 34 Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90(6):614–618.
- 35 McIlleron H, Willemse M, Werely CJ et al. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clin Infect Dis* 2009;48(11):1547–1553.
- 36 Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(12):1318–1330.
- 37 Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(1):12–15.
- 38 World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: WHO/HTM/TB/2006.371.
- 39 Raju B, Schluger N. Tuberculosis and pregnancy. Seminars in respiratory and critical care medicine 1998;19(3):295–306.
- 40 Harries A, Maher D, Graham S. TB/HIV: a clinical manual. 2 ed. Geneva: WHO/HTM/TB/2004.329; 2004.
- 41 Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):7–12.
- 42 Khan FA, Minion J, Pai M et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010;50(9):1288–1299.
- 43 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362(8):697–706.
- 44 Breen RA, Smith CJ, Bettinson H et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59(8):704–707.
- 45 Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5(6):361–373.
- 46 Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1766–1772.
- 47 Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185–1206.
- 48 Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(6):714–720.
- 49 Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351(17):1741–1751.
- 50 Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tuber Lung Dis* 1993;74:6–11.
- 51 Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001876.
- 52 Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest* 2001;119(6):1730–1736.
- 53 Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG et al. The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1321–1328.
- 54 Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(8):869–877.
- 55 Helb D, Jones M, Story E et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 2010;48(1):229–237.
- 56 World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva: 2008 WHO/HTM/TB/2008.402.
- 57 Nathanson E, Lambregts-van WC, Rich ML et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006;12(9):1389–1397.
- 58 Mukherjee JS, Rich ML, Soggi AR et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363(9407):474–481.
- 59 Chiang CY, Schaaf HS. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6):672–682.

- 60 Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(2):139–145.
- 61 Bloss E, Kuksa L, Holtz TH et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(3):275–281.
- 62 O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med* 2005;26(2):327–40.
- 63 Churchyard GJ, Friedland G, Fielding K, Nardell E. Opportunities afforded by new drugs for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(6):368–369.
- 64 Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(3):273–280.
- 65 Migliori GB, Eker B, Richardson MD et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDR-TB. *Eur Respir J* 2009;34: 387–393.
- 66 Chan CY, Au-Yeang C, Yew WW, Leung CC, Cheng AF. In vitro postantibiotic effects of rifapentine, isoniazid, and moxifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):340–343.
- 67 Hugonnet JE, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE III, Blanchard JS. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2009;323(5918):1215–1218.
- 68 Lienhardt C, Vernon A, Raviglione MC. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(3):186–93.
- 69 Spigelman M, Woosley R, Gheuens J. New initiative speeds tuberculosis drug development: novel drug regimens become possible in years, not decades. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6):663–664.
- 70 Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41(2):201–208.
- 71 Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A et al. Immuno-adjuvant prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005;191(6):856–865.
- 72 Cardona PJ, Amat I, Gordillo S et al. Immunotherapy with fragmented *Mycobacterium tuberculosis* cells increases the effectiveness of chemotherapy against a chronic infection in a murine model of tuberculosis. *Vaccine* 2005;23(11):1393–1398.
- 73 Muttill P, Wang C, Hickey AJ. Inhaled drug delivery for tuberculosis therapy. *Pharm Res* 2010;26(11):2401–16.
- 74 Jost M, Merz B, Ruegger M et al. *Tuberkulose am Arbeitsplatz, Gefährdung und Prävention*. 2nd edition ed. SUVA Luzern: 2010.
- 75 Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57:275–299.
- 76 World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. WHO/HTM/TB/2009.419 ed. 2009.
- 77 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. *Eur Respir J* 2005;26(3):503–510.
- 78 Kliiman K, Altraja A. Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(4):454–463.
- 79 Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995;122: 951–4.
- 80 Weis SE, Slocum PC, Blais FX et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179–1184.
- 81 Gupta S, Berg D, de Lott F, Kellner P, Driver C. Directly observed therapy for tuberculosis in New York City: factors associated with refusal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):480–485.
- 82 Deruaz J, Zellweger JP. Directly observed therapy for tuberculosis in a low prevalence region: first experience at the Tuberculosis Dispensary in Lausanne. *Swiss Med Wkly* 2004;134(37–38):552–558.
- 83 Snyder DC, Chin DP. Cost-effectiveness analysis of directly observed therapy for patients with tuberculosis at low risk for treatment default. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:582–586.
- 84 Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet* 2001;357(9257):664–669.
- 85 Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis (Cochrane Review). The Cochrane Library [Issue 1]. 2003. Oxford. Update Software.
- 86 Pope DS, Chaisson RE. TB treatment: as simple as DOT? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(7):611–615.
- 87 Ormerod LP. Directly observed therapy (DOT) for tuberculosis: why, when, how and if? *Thorax* 1999;54(2):S42–S45.
- 88 Fallab-Stubi CL, Zellweger JP, Sauty A, Uldry C, Iorillo D, Burnier M. Electronic monitoring of adherence to treatment in the preventive chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:525–530.

- 89 Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11):1472–1477.
- 90 Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9:2026–2030.
- 91 Dossing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuberc Lung Dis* 1996;77:335–340.
- 92 Horne DJ, Royce SE, Gooze L et al. Sputum monitoring during tuberculosis treatment for predicting outcome: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(6):387–394.
- 93 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358(9294):1687–1693.
- 94 Van Rie A., Warren R., Richardson M. et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *The New England Journal of Medicine* 1999;341(16):1174–1179.
- 95 Verver S, Warren RM, Beyers N et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(12):1430–1435.
- 96 Veen J, Raviglione M, Rieder HL et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998;12(2):505–510.
- 97 Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(6):640–645.
- 98 Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Raeber PA, Beeli D, Zellweger JP. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2002;132:517–522.
- 99 Kherad O, Herrmann FR, Zellweger JP, Rochat T, Janssens JP. Clinical presentation, demographics and outcome of tuberculosis (TB) in a low incidence area: a 4-year study in Geneva, Switzerland. *BMC Infect Dis* 2009;9:217.
- 100 Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(2):192–202.
- 101 Schaberg T. The dark side of antituberculosis therapy: adverse events involving liver function. *Eur Respir J* 1995;8(8):1247–1249.
- 102 Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995;8(8):1384–1388.
- 103 Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(12):1499–1505.
- 104 Huang YS, Chern HD, Su WJ et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002;35(4):883–889.
- 105 Griffith DE, Brown-Elliott BA, Shepherd S, McLarty J, Griffith L, Wallace RJ, Jr. Ethambutol ocular toxicity in treatment regimens for Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):250–253.

6 Procedura di dichiarazione e sorveglianza epidemiologica

La tubercolosi è una malattia soggetta all'obbligo di dichiarazione da parte dei medici e dei laboratori microbiologici (Legge sulle epidemie e Ordinanza sulla dichiarazione).

I formulari di dichiarazione sono reperibili sotto www.bag.admin o www.tbinfo.ch > Formulari.

Tramite il sistema di dichiarazione può essere seguita la situazione epidemiologica e possono essere adottate le misure per la protezione di altre persone. Dal 1998, le dichiarazioni sono registrate elettronicamente dall'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP). I dati raccolti corrispondono alle direttive europee dell'OMS/WHO e dell'Unione internazionale contro la tubercolosi e le malattie respiratorie (UICMR/IUATLD). Le analisi possono essere raffrontate con quelle degli altri Paesi.

6.1 Classe medica

Il criterio per stabilire se una dichiarazione è necessaria è l'inizio di un trattamento farmacologico con tre o più farmaci antitubercolari e/o l'individuazione colturale di micobatteri del complesso *M. tuberculosis*. La dichiarazione del caso deve essere inoltrata entro una settimana, mediante l'apposito formulario dell'UFSP **Dichiarazione iniziale del medico**, al medico cantonale del Cantone di domicilio del malato (in caso in cui manchi il domicilio, vale il Cantone in cui il malato soggiorna). Sono nuovamente assoggettati all'obbligo di dichiarazione i pazienti che dopo almeno dodici mesi dall'inizio del primo trattamento ricominciano un trattamento o la cui coltura risulta nuovamente positiva. Non sono invece soggetti all'obbligo di dichiarazione i trattamenti dell'infezione tubercolare latente (test della tubercolina e/o IGRA-Test positivi, focolaio fibrotico residuo).

Il medico cantonale, dopo aver ricevuto la Dichiarazione iniziale del medico, richiede a quest'ultimo una **Dichiarazione complementare di tubercolosi** che contiene informazioni necessarie ai fini della salute pubblica.

Oltre alle dichiarazioni obbligatorie, le Leghe polmonari raccolgono presso la classe medica, su mandato degli Uffici dei medici cantonali, gli esiti dei trattamenti (Art. 1 Legge sulle epidemie).

6.2 Laboratori

I laboratori sono tenuti a dichiarare al competente Ufficio del medico cantonale e direttamente all'UFSP qualsiasi coltura positiva ai micobatteri del complesso *M. tuberculosis*. Le informazioni necessarie sono riportate sul formulario **Dichiarazione di laboratorio di tubercolosi**. I risultati positivi di un'analisi dell'espettorato devono essere immediatamente dichiarati al medico cantonale. Entro i dodici mesi, un paziente deve essere dichiarato una sola volta. Trascorsi i dodici mesi, lo stesso paziente deve essere oggetto di una nuova dichiarazione se le sue colture risultano di nuovo positive o ancora positive ai micobatteri del complesso *M. tuberculosis*. Anche gli esiti dei test di sensibilità a isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo sono assoggettati all'obbligo di dichiarazione. Tutti i ceppi resistenti alla rifampicina devono essere inviati al Laboratorio nazionale di riferimento per i micobatteri (indirizzo riportato sulla Dichiarazione di laboratorio), affinché possano essere registrate le multiresistenze e identificate, mediante analisi di genetica molecolare, eventuali vie di trasmissione.

6.3 Medico cantonale

È responsabilità del medico cantonale di inoltrare all'UFSP solo Dichiarazioni complementari di tubercolosi debitamente e integralmente compilate. Conformemente alla Legge sulle epidemie, egli è anche responsabile delle altre misure epidemiologiche locali e decide in merito alla necessità di effettuare un'indagine ambientale. Le dichiarazioni di medici e laboratori forniscono al medico cantonale una serie d'indicazioni sull'entità e l'estensione delle misure necessarie (terapia sorvegliata direttamente, coordinamento delle terapie da parte di specialisti in tubercolosi, eventuali informazioni delle autorità della migrazione concernenti persone nel processo d'asilo sotto trattamento, indagine ambientale).

6.4 L'Ufficio federale della sanità pubblica

L'UFSP è responsabile dell'organizzazione e del coordinamento della procedura di dichiarazione. Tutti i dati di medici e laboratori riguardanti un/una determinato/a paziente sono raccolti dall'UFSP in base al nome e alla data di nascita in un'unica banca dati. Le analisi dei dati sono pubblicate sul Bollettino dell'UFSP e nelle riviste specializzate. Servono quale base decisionale per il personale clinico e per le autorità sanitarie e costituiscono anche il fondamento per l'elaborazione delle raccomandazioni per i medici curanti e i medici cantonali.

6.5 Sorveglianza epidemiologica

Tramite il sistema di dichiarazione può essere seguita la situazione epidemiologica (cap. 1). Si mira inoltre a effettuare un rilevamento continuo dei risultati dei trattamenti (cap. 5.7.7 e 9), perché questo è un indicatore della qualità del trattamento e con ciò del pericolo di sviluppo di resistenze. Nella maggior parte dei Paesi questo rilevamento è di routine ed è parte integrante della sorveglianza epidemiologica della tubercolosi, in conformità alle raccomandazioni dell'OMS/WHO [1]. In Svizzera, i risultati vengono rilevati dalle relative Leghe polmonari cantonali, nella misura in cui il competente medico cantonale ha conferito loro il corrispondente mandato.

6.6 Il Centro competenza tubercolosi

Il Centro competenza tubercolosi della Lega polmonare svizzera rappresenta la piattaforma nazionale di coordinamento e d'informazione sul tema della tubercolosi. Si tratta di un mandato di prestazioni dell'Ufficio federale della sanità pubblica (Art. 1 Legge sulle epidemie). Uno dei suoi compiti consiste nel raggruppare i dati statistici anonimizzati, complementari a quelli previsti dalla legge. Rientrano in particolare tra questi i dati concernenti le indagini ambientali, DOT (Directly Observed Treatment) e i risultati del trattamento conformemente ai criteri dell'OMS/WHO (cap. 5.7.7). A questo scopo, viene messo a disposizione delle Leghe polmonari cantonali un software informatico. Anche le attività delle Leghe polmonari cantonali sono previste nell'art. 1 della Legge sulle epidemie.

Vedi anche:

Gestione della qualità (cap. 9)

Bibliografia

- 1 Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12(2):505–510.

7 Vaccinazione BCG

La vaccinazione BCG può proteggere i neonati e bambini piccoli da forme disseminate di tubercolosi che possono avere esito letale. Poiché in Svizzera questa eventualità è molto rara, la vaccinazione BCG non è più indicata per bambini e adulti che vivono in Svizzera. È invece indicata per i bambini che non hanno ancora compiuto il primo anno d'età, se si prevede che andranno a vivere in un Paese ad alta prevalenza di tubercolosi.

7.1 Utilità della vaccinazione

Il bacillo Calmette-Guérin (BCG) è un ceppo vivente attenuato del *Mycobacterium bovis* ed è utilizzato dagli anni '40 a livello mondiale. Dal 1974 fa parte dell'«Expanded Programme on Immunization» (EPI) dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS/WHO) [1]. L'utilità della vaccinazione BCG nella prima infanzia contro l'evoluzione mortale della tubercolosi, contro la meningite tubercolare e contro le forme disseminate di tubercolosi è stata ampiamente dimostrata. Contro queste forme di tubercolosi dà una notevole protezione nella primissima infanzia (neonati). La sua efficacia diminuisce sensibilmente nei bambini più grandi per diventare minima negli adulti. Mentre nei Paesi in via di sviluppo, come pure in quelli con elevata prevalenza di tubercolosi, la vaccinazione BCG è ancora di routine, la maggior parte dei Paesi industrializzati ha rinunciato a questa vaccinazione oppure ne fa un uso molto limitato [2–6]. Nuovi vaccini per un uso più esteso saranno pronti non prima di alcuni anni [7].

Le raccomandazioni svizzere in materia di impiego del vaccino BCG prendono in considerazione le seguenti caratteristiche della vaccinazione:

- La vaccinazione BCG offre solo una protezione limitata contro la tubercolosi. Nei neonati e nella prima infanzia può certamente ridurre la frequenza di forme disseminate di tubercolosi, come la tubercolosi miliare e la meningite tubercolare, e il numero di casi di decesso. Non può tuttavia contrastare né un'infezione tubercolare latente né un'abituale forma di malattia tubercolare.
- La vaccinazione riduce, in misura diversa nei vari Paesi e popolazioni, il rischio di evoluzione nei neonati e nella prima infanzia verso le forme gravi citate precedentemente: non è quindi possibile dare un'indicazione

valida in generale sull'efficacia del vaccino [8–12]. In Svizzera non è nota l'efficacia di questa vaccinazione. Non vi è neppure un'indicazione per una vaccinazione BCG in età scolastica, perché con il progredire dell'età le forme disseminate di tubercolosi diventano sempre più rare. La durata dell'effetto protettivo della vaccinazione BCG è ritenuta limitata a circa dieci anni dopo la vaccinazione del bambino [9]. La maggior parte degli studi prospettici effettuati su soggetti in età adulta non ha dimostrato alcun effetto protettivo della vaccinazione BCG [11].

- La vaccinazione BCG non ha alcun influsso sull'endemia della tubercolosi. La rinuncia alla vaccinazione da parte di parecchi Paesi europei non ha provocato una recrudescenza dei casi di tubercolosi tra i bambini [13, 14].
- La vaccinazione BCG è una vaccinazione con un vaccino vivo. È controindicata per le persone con una immunodeficienza, che spesso nella primissima infanzia non è ancora clinicamente manifesta: in questo caso, la vaccinazione dei bambini che ne fossero colpiti li esporrebbe a un elevato rischio di complicazioni. Può provocare in generale complicazioni locali di diversa gravità [15] e raramente anche complicazioni sistemiche [16, 17].
- La positività del test della tubercolina, osservata soprattutto dopo la vaccinazione BCG al di là dell'età neonatale, può complicare la diagnosi d'infezione tubercolare, p. es. nell'ambito di una ricerca ambientale [18, 19]. Il risultato di specifici Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) non viene influenzato dalla vaccinazione BCG.

Una sistematica vaccinazione BCG è giustificata pertanto solo in Paesi dove i bambini sono esposti a un elevato rischio d'infezione tubercolare. In Paesi, come la Svizzera, a basso rischio d'infezione e una relativa bassa incidenza di casi di tubercolosi (<10 casi/100000 abitanti e anno), dove la tubercolosi tra i bambini è un'eccezione, la vaccinazione BCG per la popolazione autoctona non è più indicata. Nei Paesi con bassa incidenza, la vaccinazione BCG può essere presa in considerazione per i bambini di età <1 anno nel caso in cui entro pochi anni sia previsto un loro lungo soggiorno in un Paese con elevata incidenza di casi di tubercolosi o un loro ritorno in uno di questi Paesi.

7.2 Epidemiologia della tubercolosi nei bambini al di sotto dei 5 anni in Svizzera

Negli anni 2005–2009 sono stati dichiarati all'UFSP 47 casi di malattie tubercolari in bambini di età inferiore ai 5 anni, sei dei quali con decorso grave. Si è trattato di cinque forme meningee e di un ulteriore caso di tubercolosi disseminata. Uno di questi casi con decorso mortale. La statistica dei casi di morte dell'Ufficio federale di statistica riportava, nel periodo 1990–2007, anche un caso di un bambino di età inferiore ai 15 anni. Solo tre dei sei bambini con decorso grave erano originari di un Paese con una prevalenza >20/100 000 abitanti [20].

La vaccinazione BCG di routine non è perciò raccomandata in Svizzera per nessun gruppo di popolazione.

7.3 Indicazioni

Vaccinazione raccomandata

La vaccinazione BCG è raccomandata solo per i neonati e per i bambini con meno di 1 anno di età nel caso in cui sia prevista più tardi una loro possibile esposizione a un elevato rischio d'infezione a seguito di un prolungato soggiorno in un Paese in cui si stima vi sia un'alta incidenza tubercolare (incidenza stimata ≥ 50 [20]; v. cartina cap. 1: sostanzialmente Africa, Asia, parte del Sud-America, Europa orientale).

Vaccinazione non raccomandata

La vaccinazione BCG non è indicata per i bambini ≥ 1 anno e per gli adulti. Questo vale anche per gli adulti che sono esposti, per la loro attività professionale, alla tubercolosi. Non vi è alcuna indicazione per una vaccinazione BCG per chi viaggia per vacanze di durata limitata in Paesi con elevata incidenza tubercolare [21].

Controindicazioni

- Deficit dell'immunità cellulare
- Infezione HIV nota

7.4 Aspetti pratici

Tecnica della vaccinazione BCG

- Devono essere seguite le istruzioni riportate sul foglietto illustrativo allegato alla confezione (soluzione del vaccino, protezione dalla luce, tipo di siringa e di ago).
- L'iniezione deve essere **tassativamente intracutanea** ed effettuata di preferenza nella regione del muscolo deltoide.
- Attualmente l'iniezione viene praticata sul braccio sinistro.

- La dose non è identica per tutti i prodotti e può variare anche a seconda della fascia d'età (v. foglietto illustrativo allegato alla confezione).
- Durante 2–4 settimane dopo la vaccinazione è normale che la lesione trasudi: è sufficiente coprirlo con una benda sterile e asciutta.
- La vaccinazione BCG dovrebbe essere praticata preferibilmente in età neonatale, quando il bambino non è più ospedalizzato o quando è imminente la sua uscita dall'ospedale.
- Le vaccinazioni di richiamo BCG non hanno alcuna utilità dimostrata; non vanno quindi effettuate.
- Se è presente una cicatrice attribuibile a una vaccinazione BCG, non è indicata una rivaccinazione BCG.

Test della tubercolina o IGRA prima della vaccinazione

Nei bambini di ≤ 12 mesi, prima della vaccinazione BCG non viene effettuato nessun alcun test della tubercolina e nessun IGRA-Test.

Test della tubercolina o IGRA-Test dopo la vaccinazione

Non vi è alcuna correlazione tra l'effetto protettivo della vaccinazione BCG e il risultato del test della tubercolina [22] o dell'IGRA-Test. È quindi inutile un test della tubercolina o un IGRA-Test per il controllo dell'esito della vaccinazione.

Effettuazione di una vaccinazione BCG contemporaneamente ad altre vaccinazioni

- Non è nota alcuna interazione tra la vaccinazione BCG e altre vaccinazioni effettuate contemporaneamente.
- La vaccinazione BCG e la vaccinazione con vaccini vivi possono essere effettuate contemporaneamente o separatamente: in quest'ultimo caso, con un intervallo di almeno un mese. Per i vaccini inattivi non è necessario rispettare intervalli minimi dopo la vaccinazione BCG.

7.5 Complicazioni

Sono possibili complicazioni locali o regionali sotto forma di ulcerazione persistente o estesa o di tumefazioni linfonodali [14]. Infezioni disseminate da BCG e osteomieliti sono molto rare (da 1:10 000 a 1:1 000 000) [23, 24] a meno che si sia in presenza di una immunodeficienza congenita o acquisita, specialmente in caso di una preesistente infezione HIV [17].

All'occorrenza può essere indicato un intervento chirurgico (drenaggio dell'ascesso, ablazione dei linfonodi) o un trattamento antitubercolare (in caso di osteomielite o infezione disseminata da BCG). I ceppi BCG derivano, però, dal *Mycobacterium bovis*, per sua natura resistente alla pirazinamide. In tutti questi casi si raccomanda di consultare un/una infettivologo/a.

Bibliografia

- 1 BCG vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2004;79(4):27–38.
- 2 Infuso A, Falzon D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. *Euro Surveill* 2006;11(3):6–11.
- 3 Bruhl DL, Paty MC, Antoine D, Bessette D. Recent changes in tuberculosis control and BCG vaccination policy in France. *Euro Surveill* 2007;12(9):E070913.
- 4 Watson JM. Tuberculosis and BCG in Europe. *Euro Surveill* 2006;11(3):3–4.
- 5 Salo EP. BCG in Finland: changing from a universal to a selected programme. *Euro Surveill* 2006;11(3):18–20.
- 6 Romanus V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990;65:32–35.
- 7 Parida SK, Kaufmann SH. Novel tuberculosis vaccines on the horizon. *Curr Opin Immunol* 2010;22(3):374–384.
- 8 Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS et al. Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis. *JAMA* 1994;271(9):698–702.
- 9 Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995;96:29–35.
- 10 Fine PEM, Vynnycky E. The effect of heterologous immunity upon the apparent efficacy of (e.g. BCG) vaccine. *Vaccine* 1998;16(20):1923–1928.
- 11 Rieder HL. *Interventions for Tuberculosis Control and Elimination*. Paris: 2002.
- 12 Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367(9517):1173–80.
- 13 Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination: 1. Risk of tuberculosis infection and disease. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:167–172.
- 14 Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:150–161.
- 15 Bellet JS, Prose NS. Skin complications of Bacillus Calmette-Guerin immunization. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(2):97–100.
- 16 Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331: implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82(12):1043–1052.
- 17 Hesselting AC, Marais BJ, Gie RP et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 2007;25(1):14–18.
- 18 Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005;40(2):211–217.
- 19 Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(3):621–625.
- 20 World Health Organization. *Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009*. Geneva: 2009WHO/HTM/TB/2009.411.
- 21 Cobelens FG, Van Deutekom H, Draayer-Jansen IW et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet* 2000;356(9228):461–465.
- 22 al Kassimi FA, al Hajjaj MS, al Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt 1):1575–1578.
- 23 Rieder HL *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Int Union against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 2002.
- 24 Romanus V. Selective BCG vaccination in a country with low incidence of tuberculosis. *Euro Surveill* 2006;14–7.

8 Tubercolosi fra i migranti in Svizzera

La grande maggioranza dei casi di tubercolosi in Svizzera si riscontra in persone che hanno alle spalle una vicenda di migrazione (cap. 1). In questo capitolo vengono trattati solo alcuni aspetti che hanno una particolare rilevanza in relazione al tema dei migranti e che non sono trattati in dettaglio in altri capitoli.

Dal 2006, i richiedenti l'asilo sono l'unico gruppo di persone per le quali viene effettuato, indipendentemente dai sintomi, uno screening per la tubercolosi polmonare. Non è ragionevole, nel caso dei migranti, effettuare uno screening di routine per le infezioni tubercolari latenti (LTBI) unicamente sulla base della loro provenienza (cap. 3). Le indagini ambientali (cap. 3.3) devono rimanere circoscritte, a seconda dei gruppi di popolazione e tenendo conto dell'elevata probabilità di preesistenti test positivi per LTBI e di limitata aderenza terapeutica, ad una cerchia ristretta di persone.

La mobilità può, in particolare durante il trattamento, comportare una serie di problemi a seconda delle condizioni di soggiorno individuali. La comunicazione è spesso difficile ed esistono, a seconda del background culturale, anche diversi concetti della malattia. In particolare deve essere tenuta in considerazione la stigmatizzazione della tubercolosi in molte culture. Il finanziamento della diagnosi e del trattamento non è, a dipendenza dallo stato del soggiorno, assicurato senza problemi (cap. 10).

8.1 Ripartizione della tubercolosi per gruppi di migranti

Le persone con alle spalle una migrazione comprendono diversi gruppi di popolazione. Mentre le dimensioni delle popolazioni si basano su statistiche e stime dell'Ufficio federale di statistica e dell'Ufficio federale della migrazione, le cifre concernenti la tubercolosi sono derivate dalle dichiarazioni dei medici all'Ufficio federale della sanità pubblica. Non sempre è possibile, sulla base delle dichiarazioni dei medici, disporre di una chiara ripartizione dei casi di tubercolosi nei singoli gruppi di popolazione.

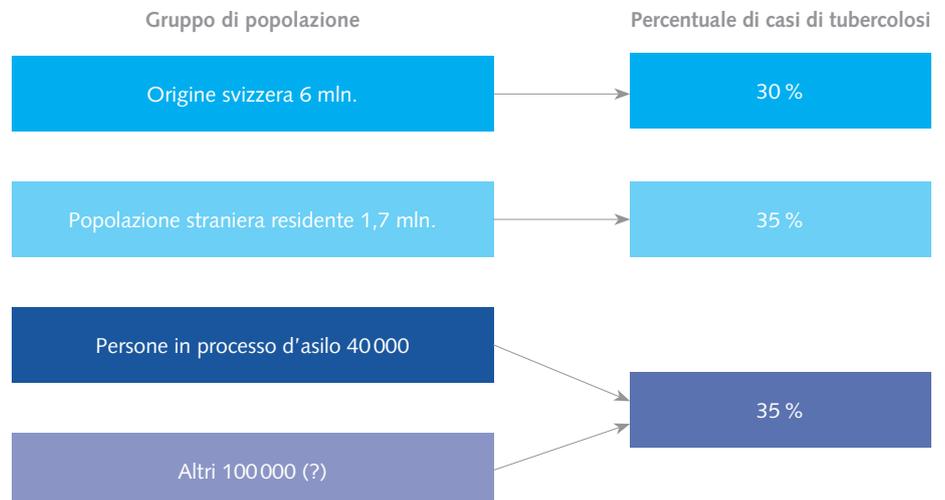
Complessivamente ne risulta il seguente quadro (fig. 8.1):

– La popolazione straniera residente in Svizzera comprendeva, a fine 2009, ca. 1,7 milioni di persone, più di un terzo delle quali provenienti dagli Stati limitrofi, un po' meno di un terzo da altri Paesi dell'UE (Statistica degli stranieri e degli asilanti UFM 2009, www.bfm.admin.ch). Nella popolazione residente sono calcolati anche ca. 24 000 rifugiati riconosciuti.

Grossi gruppi di popolazione (>15 000 persone) provengono dai seguenti Paesi con prevalenza di TB moderatamente elevata: Portogallo e Spagna, Stati della ex-Jugoslavia, Turchia, Sri Lanka e Brasile.

150 000 persone della popolazione straniera residente provengono da regioni con, in generale, un'elevata prevalenza di TB (Asia, Africa, America Latina ed Europa orientale).

Fig. 8.1 Gruppi di popolazione e casi di tubercolosi (2005–2009, n = 2637)



Circa un terzo dei casi di TB in Svizzera derivano dalla popolazione straniera residente.

- Il numero di persone in processo d'asilo era pari negli ultimi anni a ca. 40 000 all'anno. Di queste, circa la metà accolte provvisoriamente per una durata di soggiorno di più di 7 anni. Circa un quinto di tutti i casi di tubercolosi si registra in persone in processo d'asilo o in rifugiati riconosciuti (le dichiarazioni dei medici non fanno distinzione fra questi due gruppi).
- Il numero di illegali presenti sul territorio svizzero è stimato in circa 100 000 persone [1]. Insieme agli stranieri che, secondo le dichiarazioni dei medici hanno lo stato di soggiorno quali turisti, studenti, diplomati, ecc., rappresentano circa un sesto di tutti i casi di tubercolosi in Svizzera.

8.2 Diagnostica

Nella maggioranza dei casi, il sospetto di essere in presenza di un caso di tubercolosi si basa su una serie di sintomi che inducono a effettuare altri accertamenti. È determinante inoltre l'inclusione della tubercolosi nella diagnosi differenziale («Think TB!»). Fra le persone provenienti dall'estero che si ammalano di tubercolosi, la maggior parte è costituita da giovani adulti. A causa della sintomatologia a volte aspecifica o discreta, in caso di malattie respiratorie o sistemiche è possibile che si tratti di una tubercolosi. Per le persone provenienti da un Paese con alta incidenza tubercolare, la probabilità di essere in presenza di una tubercolosi è elevata, in particolare se si individuano delle alterazioni nella radiografia del torace. In quest'ultimo caso devono essere sempre predisposte delle analisi batteriologiche dell'espettorato. In caso di provenienza da un Paese con prevalenza moderata o elevata di tubercolosi, anche la probabilità di trovarsi in presenza di una resistenza ai farmaci è alta.

8.3 Ricerca attiva della tubercolosi nei richiedenti l'asilo

La ricerca attiva (screening) della tubercolosi è in ogni caso utile per i gruppi di persone con maggiore prevalenza, a condizione che questi gruppi siano facilmente raggiungibili. Questo è possibile in Svizzera solo per i richiedenti l'asilo e al momento della richiesta d'asilo. Poiché la maggior parte dei casi di tubercolosi fra i richiedenti l'asilo non emergono o non sono diagnosticabili immediatamente al momento della domanda d'asilo, uno screening ha solo un effetto limitato. Lo screening nasconde anche il pericolo d'infondere una falsa sicurezza per quanto riguarda a questo gruppo.

Lo scopo dello screening è di formulare precocemente le diagnosi di tubercolosi polmonare contagiosa e di contrastare così le trasmissioni ad altre persone e conseguentemente l'insorgenza di casi secondari [2].

Negli anni 1993–2005, nei Centri di registrazione della Confederazione (Ufficio federale della migrazione), dove vanno presentate le domande d'asilo, sono state effettuate sistematicamente le radiografie del torace [3]. L'indagine per mezzo della radiografia del torace è considerata come standard, ma ha un pessimo rapporto costo/beneficio [4, 5]. Il 12% delle radiografie effettuate fra i richiedenti l'asilo degli anni 2004–2005 hanno reso necessari ulteriori accertamenti (sempre incluso batteriologia, spesso anche broncoscopia), per poi diagnosticare una tubercolosi polmonare confermata dalla coltura solo nello 0,2% dei casi [6]. L'onere sia per gli individui sia per il sistema sanitario era perciò particolarmente rilevante.

Il sistema di controllo è stato modificato nel 2006 [7]. Il motivo è stato il freno all'indebitamento (votazione popolare del 2001) con i successivi pacchetti di sgravio per le finanze federali. Da allora, a ogni richiedente l'asilo vengono richieste, seguendo una procedura standardizzata, informazioni su Paese di provenienza, precedenti clinici di carattere tubercolare e sintomi della tubercolosi. In caso di sospetta tubercolosi, le persone vengono immediatamente controllate in un ospedale di riferimento o in uno studio medico mediante una radiografia del torace. Se il referto radiologico mostra una situazione anormale, vengono effettuati controlli batteriologici e il paziente viene posto eventualmente in isolamento.

I risultati del nuovo sistema mostrano che inizialmente vengono scoperti meno casi sospetti, ma che il numero di diagnosi di tubercolosi polmonare confermata nei primi 90 giorni dopo la richiesta d'asilo è allo stesso livello di quello che veniva riscontrato con il vecchio sistema delle radiografie sistematiche. La differenza più marcata è un ritardo della diagnosi di circa 3 settimane, durante le quali possono verificarsi delle trasmissioni [6]. Tuttavia, solo il 4% delle persone esaminate, ritenute casi sospetti, devono essere sottoposte a ulteriori accertamenti, con il relativo sgravio per la sanità pubblica [6].

Nei dibattiti internazionali sullo screening dei migranti c'è un generale consenso sul fatto che un'eventuale trasmissione della tubercolosi coinvolge in primo luogo altri migranti [8–10]. L'effetto dello screening dei migranti è stato analizzato dall'ECDC (Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie) e quantificato in modelli di calcolo [11]. In base a questo modello, in Svizzera la differenza tra lo screening con radiografie di routine e la rinuncia a qualsiasi tipo di screening

determinerebbe tra i richiedenti l'asilo l'insorgenza di ca. 12 casi secondari all'anno, supposto che tutti rimangano dopo in Svizzera. L'efficacia dell'attuale sistema di screening si colloca tra queste due varianti. Riduce quindi annualmente il numero di casi di tubercolosi in Svizzera di un ordine di grandezza dell'1%.

Affinché uno screening abbia senso, devono essere assicurati un corretto accertamento dei casi sospetti e il trattamento dei casi diagnosticati. In uno studio condotto a livello nazionale, la percentuale d'interruzione del trattamento riscontrata in Svizzera fra i richiedenti l'asilo è considerata, con 6/52, troppo elevata (12%), mentre in uno studio condotto nel Canton Berna il dato rilevato è stato di 4/62 (6%) [12, 13]. Mancano i dati a partire dal 1997. Con la ripartizione dei richiedenti l'asilo tra i Cantoni viene trasferita alle autorità cantonali anche la garanzia del trattamento.

8.4 Rilevamento passivo

Una tubercolosi può manifestarsi ancora entro vari anni dopo l'immigrazione, anche se il rischio scema con il passare del tempo [14–17]. Le cause sono riconducibili in primo luogo alla preesistenza di un'infezione tubercolare latente [18, 19] e, in secondo luogo, a un'infezione contratta recentemente nel contesto ambientale in cui la persona vive, che può essere caratterizzato dalla presenza di immigrati. Le persone con infezione HIV non trattata sono particolarmente a rischio [20].

Nella maggior parte dei casi, la diagnosi di tubercolosi viene perciò formulata nel corso di un esame medico motivato dal manifestarsi di alcuni sintomi, più raramente nell'ambito di un'indagine ambientale motivata dall'insorgenza di una tubercolosi contagiosa.

È importante inoltre che il medico consideri seriamente la possibilità di esistenza di una tubercolosi ed effettui comunque i relativi esami (radiografia, analisi dell'espettorato), anche quando i sintomi non sono tipici.

8.5 Come comportarsi in pratica nel trattamento della tubercolosi

Il dispositivo per il trattamento della tubercolosi deve essere adattato alla situazione del migrante. È necessario in particolare che venga garantita, tramite il personale infermieristico su incarico delle autorità sanitarie cantonali, l'assunzione dei farmaci da parte del paziente. Le autorità sanitarie cantonali possono valutare insieme al medico curante l'eventuale necessità di una DOT (cap. 5.7.2), organizzare dei servizi di traduzione e garantire il

coordinamento del trattamento anche in caso di cambiamento del luogo di soggiorno. Le interruzioni premature del trattamento favoriscono l'insorgenza di farmacoresistenze, rendono possibili altre trasmissioni e determinano la necessità di nuovi accertamenti in un'altra sede [21].

In presenza di situazioni abitative instabili, può essere vantaggioso iniziare subito un trattamento antitubercolare, mentre si è in attesa dei risultati delle colture. Lo stesso vale anche per le persone in processo d'asilo. Per loro il medico curante è tenuto a inviare sempre all'UFM un formulario ufficiale «Rapporto medico» (www.bfm.admin.ch/content/bfm/fr/home/dokumentation/downloads.html), affinché le autorità della migrazione possano disporre di un motivo per differire un'eventuale espulsione fino alla fine del trattamento (cap. 10.6.1). Questo non riguarda il trattamento della LTBI.

L'individuazione e l'assistenza possono risultare particolarmente difficili se la persona sospettata di essere affetta da tubercolosi non è presente regolarmente e per un periodo prolungato in Svizzera. I migranti illegali cercano spesso aiuto troppo tardi, quando la malattia ha già raggiunto uno stadio avanzato [22]. Le misure di sanità pubblica sono compito dei Cantoni e comprendono l'accesso alla diagnostica in caso di sospetto e la garanzia del trattamento della tubercolosi. Gli aspetti finanziari sono affrontati nel capitolo 10.

8.6 Infezioni tubercolari latenti e indagini ambientali

La prevalenza delle LTBI a seconda della provenienza è elevata e le condizioni di soggiorno e abitative dei migranti possono facilitarne la trasmissione. La sola provenienza da un Paese ad alta prevalenza non giustifica, però, la ricerca di una LTBI. In particolare le indagini con il metodo di screening per l'individuazione delle LTBI nei migranti si sono ripetutamente dimostrate poco utili [23, 24].

Nel trattamento della LTBI, l'osservanza terapeutica è scarsa. Fra i richiedenti l'asilo e le persone presenti illegalmente in Svizzera si riesce a portare a termine ca. un quarto dei trattamenti dell'infezione latente [23, 25]. Anche le esperienze fatte a livello internazionale arrivano alle medesime conclusioni [5, 26, 27]. Le cause di questa situazione possono essere problemi di tipo linguistico e culturale, la stigmatizzazione della TB e il maggior peso dato da queste persone ad altri problemi che hanno un'importanza vitale soprattutto sentendosi soggettivamente bene [28, 29].

A seconda delle circostanze, anche il valore di un'indagine ambientale fra i migranti è limitato e dovrebbe perciò essere circoscritta alle situazioni, nelle quali è ipotizzabile una rapida progressione della malattia:

- Deve essersi manifestata una recente, massiccia esposizione con contemporanea scarsa probabilità di un preesistente test positivo alla LTBI. La preesistente prevalenza di test positivi alla LTBI varia a seconda della provenienza dei richiedenti l'asilo ed è complessivamente del 25% ca. (dati UFSP non pubblicati). Spesso un test positivo indica perciò, anche dopo un'esposizione recente, solo una vecchia infezione che difficilmente evolve nel prossimo futuro in malattia [30]. Maggiore importanza, soprattutto in caso di bambini esposti, assume un'infezione recente con il pericolo di una rapida progressione e di un decorso grave.
- Il rischio di possibili, anche se rari, gravi effetti collaterali dei farmaci, richiede per motivi etici una stretta indicazione.
- La mobilità può rappresentare un ostacolo (trasferimento d'informazioni, continuità in caso di proseguimento del trattamento da parte di specialisti con diversa esperienza nel campo della tubercolosi).
- La diagnosi di una imminente e minacciosa malattia può aggravare la tensione nervosa e rendere insicure le persone colpite e il contesto sociale in cui esse vivono (paura di contagio delle persone che svolgono i servizi di assistenza), timori rafforzati anche da problemi di comunicazione.
- Un'indicazione allargata peggiora il rapporto costo/beneficio e grava sulla sanità pubblica con effetti minimi per la salute individuale e particolarmente per la salute pubblica.

Le indagini ambientali fra i migranti devono perciò essere circoscritte a seconda della situazione prevalentemente alle persone esposte con elevato rischio di progressione (parenti stretti, in particolare bambini, immunosoppressione nota), il cui trattamento può essere prevedibilmente garantito.

Nel caso dei richiedenti l'asilo, la responsabilità delle misure epidemiologiche, incluse le indagini ambientali, è demandata alle autorità cantonali. Questo vale anche per i Centri di registrazione per i richiedenti l'asilo, nei quali la Confederazione effettua solo uno screening per la tubercolosi contagiosa e consente in generale l'accesso individuale alla sanità pubblica.

Bibliografia

- 1 Longchamp, Claude et al. (2005). *Sans Papiers in der Schweiz: Arbeitsmarkt, nicht Asylpolitik ist entscheidend*. Bern: gfs.bern.
- 2 Verver S, Bwire R, Borgdorff MW. Screening for pulmonary tuberculosis among immigrants: estimated effect on severity of disease and duration of infectiousness. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(5):419–25.
- 3 BAG/OFSP. Suche nach Tuberkulose bei Asylsuchenden, 2000–2003 / Dépistage de la tuberculose chez les requérants d'asile de 2000 à 2003. *BAG-Bulletin / Bulletin OFSP* 2006;1:12–3.
- 4 Coker R. Compulsory screening of immigrants for tuberculosis and HIV. *BMJ* 2004;328(7435):298–300.
- 5 Dasgupta K, Menzies D. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. *Eur Respir J* 2005;25(6):1107–16.
- 6 Schneeberger Geisler S, Helbling P, Zellweger JP, Altpeter E. Screening for tuberculosis in asylum seekers: comparison of chest radiography with an interview-based system. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(11):1388–94.
- 7 BAG/OFSP. Neuausrichtung der grenzsanitätsdienstlichen Massnahmen / Réorientation des mesures sanitaires de frontière. *BAG-Bulletin / Bulletin OFSP* 2006;1:14–6.
- 8 Verver S, van SD, Borgdorff MW. Effect of screening of immigrants on tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(2):121–9.
- 9 Dahle UR, Eldholm V, Winje BA, Mannsaker T, Heldal E. Impact of Immigration on the Molecular Epidemiology of *M. tuberculosis* in a Low-incidence Country. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(9):130–5.
- 10 Barniol J, Niemann S, Louis VR, Brodhun B, Dreweck C, Richter E, Becher H, Haas W, Junghanss T. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC Infect Dis* 2009;9:197–209.
- 11 de Vlas SJ, Meima A. Pulmonary tuberculosis incidence in migrants. Project ECDC.572, part C. Rotterdam. 2008.
- 12 Helbling P, Medinger C, Altpeter E, Raeber PA, Beeli D, Zellweger JP. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland in 1996. *Swiss Med Wkly* 2002;132(35–36):517–22.
- 13 Maurer AM, Seiler AJ. Diagnose und Behandlung der Lungentuberkulose bei Asylsuchenden und Flüchtlingen im Kanton Bern 1993–1997 [Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Asylum Seekers and Refugees in the Canton of Berne 1993–1997]. *Praxis* 2000;89:271–4.
- 14 Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian Refugees. A five-year survey. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(4):805–9.

- 15 Cain KP, Mac Kenzie WR. Editorial commentary: Overcoming the limits of tuberculosis prevention among foreign-born individuals: next steps toward eliminating tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008;46(1): 107–9.
- 16 McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis – the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984;78(3): 248–53.
- 17 Vos AM, Meima A, Verver S, Looman CW, Bos V, Borgdorff MW, Habbema JD. High incidence of pulmonary tuberculosis persists a decade after immigration, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(4):736–9.
- 18 Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, LaPaz A, Schluger NW. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. *N Engl J Med* 2002;346(19): 1453–8.
- 19 Jasmer RM, Hahn JA, Small PM, Daley CL, Behr MA, Moss AR, Creasman JM, Schechter GF, Paz EA, Hopewell PC. A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991–1997. *Ann Intern Med* 1999;130(12):971–8.
- 20 Elzi L, Schlegel M, Weber R, Hirschel B, Cavassini M, Schmid P, Bernasconi E, Rickenbach M, Furrer H. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):94–102.
- 21 Heldal E, Kuyvenhoven JV, Wares F, Migliori GB, Ditiu L, Fernandez dlH, Garcia D. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(8):878–88.
- 22 Achkar JM, Sherpa T, Cohen HW, Holzman RS. Differences in clinical presentation among persons with pulmonary tuberculosis: a comparison of documented and undocumented foreign-born versus US-born persons. *Clin Infect Dis* 2008;47(10):1277–83.
- 23 Bodenmann P, Vaucher P, Wolff H, Favrat B, de Tribolet F, Masserey E, Zellweger JP. Screening for latent tuberculosis infection among undocumented immigrants in Swiss healthcare centres; a descriptive exploratory study. *BMC Infect Dis* 2009;9:34–42.
- 24 Harstad I, Heldal E, Steinshamn SL, Garasen H, Winje BA, Jacobsen GW. Screening and treatment of latent tuberculosis in a cohort of asylum seekers in Norway. *Scand J Public Health* 2010;38(3):275–82.
- 25 Breuss E, Helbling P, Altpeter E, Zellweger JP. Screening and treatment for latent tuberculosis infection among asylum seekers entering Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002;132(15–16):197–200.
- 26 Schwartzman K, Oxlade O, Barr RG, Grimard F, Acosta I, Baez J, Ferreira E, Melgen RE, Morose W, Salgado AC et al. Domestic returns from investment in the control of tuberculosis in other countries. *N Engl J Med* 2005;353(10):1008–20.
- 27 Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(11):1235–54.
- 28 Althaus F, Paroz S, Renteria SC, Rossi I, Gehri M, Bodenmann P. Gesundheit von Ausländern in der Schweiz. *Schweiz Med Forum* 2010;10(4):59–64.
- 29 Althaus F, Hudelson P, Domenig D, Green AR, Bodenmann P. Transkulturelle Kompetenz in der medizinischen Praxis. *Schweiz Med Forum* 2010;10(5):79–83.
- 30 Kik SV, Franken WP, Arend SM, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, van Dissel JT, Borgdorff MW, Verver S. Interferon-gamma release assays in immigrant contacts and effect of remote exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(7):820–8.

9 Assicurazione della qualità nella lotta contro la tubercolosi in Svizzera

Per contrastare la tubercolosi deve essere garantita la qualità dei servizi, sia tramite offerte di formazione continua sia mediante una corretta gestione della qualità.

Nel settore della formazione continua, la Lega polmonare svizzera e la Società svizzera di pneumologia offrono appositi corsi di preparazione all'esame professionale di **Consulente specializzata/o in malattie respiratorie e TBC**. La Lega polmonare svizzera organizza inoltre annualmente corsi e convegni specialistici sul tema della tubercolosi e un Simposio sulla tubercolosi per personale infermieristico specializzato e per medici. Le offerte attuali di formazione continua sono reperibili su www.tbinfo.ch.

Per la gestione della qualità sono stati definiti **processi e criteri di qualità**.

Conformemente alla Legge sulle epidemie (LEp), l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) si occupa di formulare le raccomandazioni per la lotta contro le malattie trasmissibili. Le misure concrete da adottare sono, però, di competenza dei Cantoni (LEp art. 11). Il Centro competenze

tubercolosi della Lega polmonare svizzera sostiene e consiglia le Leghe polmonari cantonali e i Cantoni nella loro applicazione. Salvo un'eccezione, sono le Leghe polmonari cantonali a occuparsi, su mandato del Cantone, della lotta contro la tubercolosi. Al fine di uniformare le modalità di lavoro in quest'ambito, la Lega polmonare svizzera e l'UFSP raccomandano una standardizzazione delle procedure, come sono descritte nei seguenti processi.

9.1 Processi

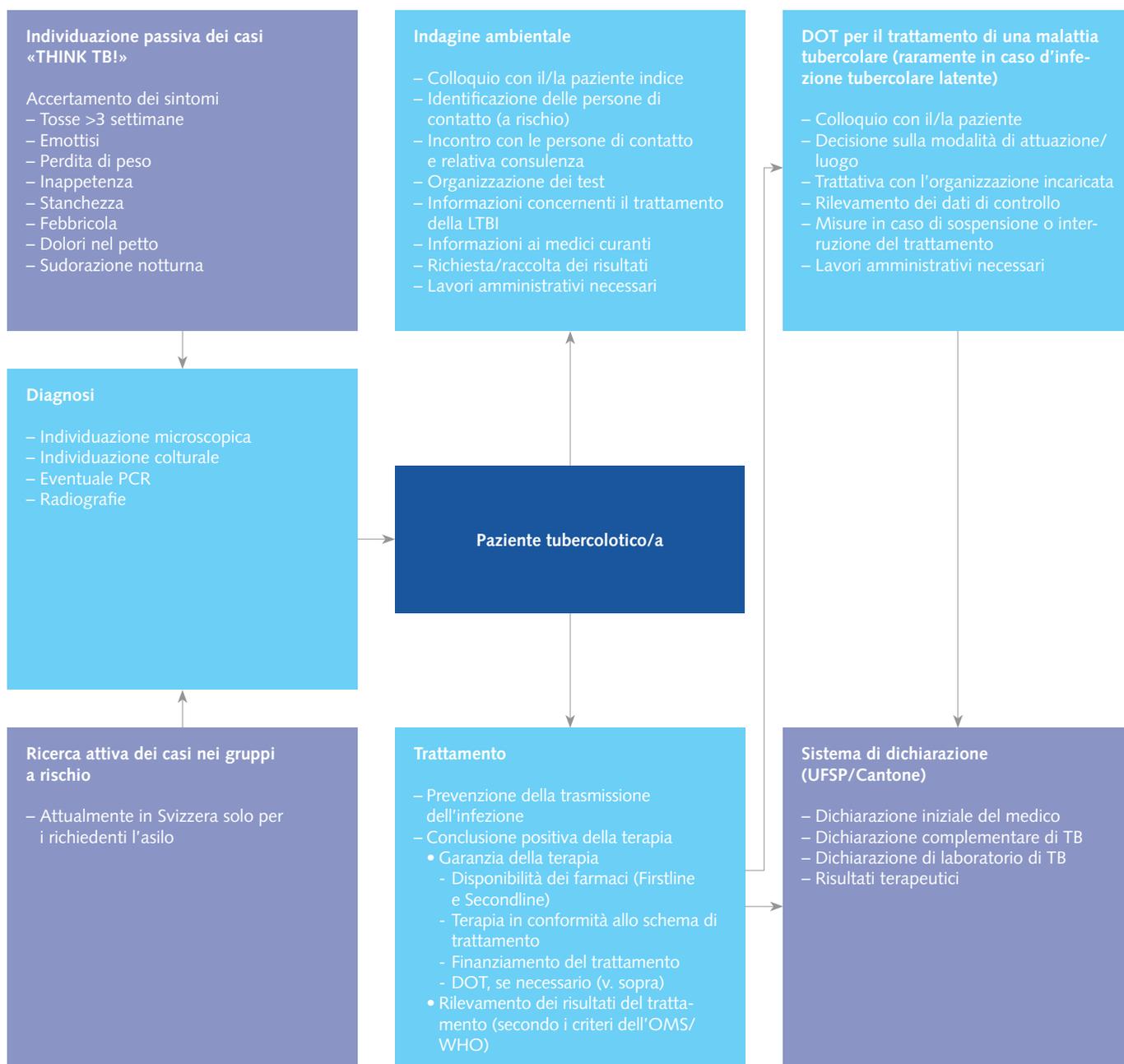
Partendo dalle attività principali per la lotta contro la tubercolosi vengono definiti **quattro processi**.

- 1 Flusso di processo in caso di sospetta tubercolosi polmonare infettiva
 - 1.1 Flusso di processo in caso di un'indagine ambientale
 - 1.2 Flusso di processo in caso di una somministrazione dei farmaci sotto controllo diretto (DOT)
- 2 Flusso di processo per un'indagine preventiva fra i dipendenti

Termini utilizzati

	Definizioni/Osservazioni
DOT	D irectly O bserved T reatment (somministrazione dei farmaci sotto controllo diretto) (cap. 5.7.2)
HB-TB	Manuale della tubercolosi edito dalla Lega polmonare svizzera e dall'Ufficio federale della sanità pubblica.
Indagine ambientale (IA)	Indagine alla ricerca di persone che si sospetta possano essere contagiose o possano avere contratto la malattia o siano ammalate, che sono state in contatto con il/la paziente indice. È il compito primario dei medici cantonali, che possono delegarlo ad altri servizi.
Indagine preventiva (IP)	Ricerca attiva di persone ammalate e infettate nei gruppi a rischio: dipendenti esposti di istituzioni della sanità pubblica e di istituzioni esterne alla sanità pubblica (centri nazionali e cantonali per richiedenti l'asilo e rifugiati, centri sociali quali istituti per persone senza fissa dimora, centri di accoglienza e consultazione per tossicodipendenti, centri assistenziali e penitenziari).
Infezione tubercolare latente (LTBI)	Stato di una persona infettata da micobatteri, ma non ancora malata.
Laboratorio	Laboratorio nazionale di riferimento per micobatteri o un altro laboratorio microbiologico.
Luogo di somministrazione dei farmaci	Il servizio che consegna i farmaci nell'ambito di una somministrazione dei farmaci sotto controllo diretto (DOT).
Medico di base	Di regola il medico di famiglia, ma può essere anche uno/a specialista o l'ospedale.
Monitore della terapia	Servizio che coordina una DOT. Può essere nello stesso tempo il luogo di somministrazione dei farmaci (v. sopra). Può trattarsi della Lega polmonare cantonale, dell'Ufficio cantonale della sanità o di un ospedale.
Organizzazione incaricata dell'IA	Servizio che esegue l'indagine ambientale. Può trattarsi della Lega polmonare cantonale, dell'Ufficio cantonale della sanità o di un ospedale (IA interna).
Organizzazione incaricata della IP	Servizio che esegue l'IP. Può trattarsi della Lega polmonare cantonale o dei Servizi medici per il personale.
Ospedale	Può trattarsi del medico di base o di un/una specialista.
Paziente indice	Persona affetta da una tubercolosi polmonare infettiva e che determina l'avviamento di una IA.
Persona di contatto	Persona che era in contatto con un paziente indice e che viene sottoposta, nell'ambito di un'indagine ambientale (IA), ad accertamenti per una LTBI.
Specialista	Di regola un/una pneumologo/a, ma può essere anche un/una radiologo/a.

Le attuali attività principali nella lotta contro la tubercolosi sono la base per la definizione dei processi



1 Flusso di processo in caso di sospetta tubercolosi polmonare infettiva

Sequenze di lavoro		Flusso dei documenti		
Cosa / Criterio	Chi	Cosa	Da chi	A chi
Sospetto				
Anamnesi incl. anamnesi ambientale. Gruppi a rischio?	Medico di base			
Accertamento specialistico				
Radiografie	Medico di base / specialista	(Prescrizione) esame	Medico di base	Specialista / Radiologo
Raccolta di 3 espettorati (ev. induzione) (immediatamente) (ev. PCR in situazioni speciali)	Medico di base	Prescrizione esame	Medico di base	Laboratorio
Ev. broncoscopia	Specialista	Prescrizione esame	Medico di base	Specialista
Ev. ospedalizzazione per accertamento stazionario / isolamento	Medico di base / specialista	Ricovero ospedaliero		Ospedale
Diagnosi				
Individuazione microscopica	Laboratorio	Dichiarazione di laboratorio di TB (entro una settimana) (cap. 6.2) Risultato di laboratorio	Laboratorio	Medico cantonale Medico di base
Individuazione colturale ed esame di sensibilità	Laboratorio	Dichiarazione di laboratorio di TB Risultato di laboratorio	Laboratorio	Medico cantonale + UFSP Medico di base
Ev. PCR	Laboratorio	Dichiarazione di laboratorio di TB Risultato di laboratorio	Laboratorio	Medico cantonale + UFSP Medico di base
Bilancio (incl. HIV) e decisione per il trattamento	Medico di base / specialista			
Isolamento del/della paziente infettivo/a (cap. 5.7.1)	Medico di base / specialista	Ricovero ospedaliero	Medico di base / specialista	Ospedale
Decisione se effettuare o meno un'indagine ambientale (IA). Se sì: vedi sotto processo 1.1	Medico cantonale (può delegarla all'Organizzazione incaricata dell'IA)	Incarico (ev. verbale)	Medico cantonale	Organizzazione incaricata dell'IA
Trattamento				
Dichiarazione iniziale del medico e Dichiarazione complementare di TB in caso d'individuazione colturale e/o inizio del trattamento con almeno 3 farmaci	Medico di base	Dichiarazione iniziale del medico (entro una settimana) (cap. 6.1) e Dichiarazione complementare di TB (cap. 6.1) (entro una settimana)	Medico di base Medico di base	Medico cantonale → UFSP Medico cantonale → UFSP
Trattamento come da cap. 5 (durata almeno 6 mesi)	Medico di base / specialista			
Trattamento di una multiresistenza in collaborazione con specialisti/ospedale	Medico di base / specialista			
Decisione se sia o meno necessaria la terapia sotto controllo diretto (DOT) per il/la paziente indice	Ospedale / medico di base / monitore della terapia / medico cantonale	Prescrizione	Medico cantonale / ospedale / medico di base	Monitore della terapia
Sospensione dell'isolamento (dopo almeno 14 giorni di trattamento efficace e miglioramento clinico) (cap. 5.7.1)	Ospedale			
Prescrizione per l'attuazione di una DOT	Medico cantonale / ospedale / medico di base / specialista	Prescrizione	Ospedale / medico di base / specialista	Monitore della terapia
Attuazione della DOT vedi sotto processo 1.2	Monitore della terapia / Luogo di somministrazione dei farmaci			
Dimissione del/della paziente indice dall'ospedale solo se è garantita la continuità del trattamento (cap. 5.7.1)	Ospedale	Rapporto di dimissione Informazioni al monitore della terapia	Ospedale	Medico di base / specialista / monitore della terapia

1 Flusso di processo in caso di sospetta tubercolosi polmonare infettiva

Sequenze di lavoro		Flusso dei documenti		
Cosa / Criterio	Chi	Cosa	Da chi	A chi
Controllo				
Controllo dell'espettorato (ev. induzione) dopo 2 e 5 mesi (cap. 5.7) / Coltura	Medico di base / laboratorio			
Tasso sierico dei farmaci (cap. 5.7)	Medico di base / laboratorio			
Effetti collaterali dei farmaci (cap. 5.7.8)	Medico di base			
Assunzione dei farmaci (se senza DOT)	Paziente indice / medico di base			
Problematiche speciali relative al trattamento (controlli radiologici/broncoscopia/HIV)	Specialista / medico di base			
Misure per la motivazione del/della paziente	Specialista / medico di base / monitore della terapia	Rapporto	Monitore della terapia	Medico di base / medico cantonale
Definizione e applicazione dei livelli d'intensificazione graduale delle misure in caso di rifiuto della terapia (proposta su www.tbinfo.ch > Modelli di formulari)	Medico di base / medico cantonale	Misure in caso di rifiuto della terapia	Medico cantonale	Monitore della terapia
Conclusione del trattamento				
Sono stati assunti tutti i farmaci in conformità allo schema di trattamento	Medico di base / specialista			
Espettorato (ev. induzione) negativo	Laboratorio	Dichiarazione «Individualizzazione colturale negativa»	Laboratorio	Medico di base / specialista
Dichiarazione dell'esito del trattamento conformemente alle raccomandazioni dell'OMS/WHO	Medico di base / monitore della terapia	Dichiarazione	Medico di base	Medico cantonale
Archiviazione dei dossier (min. 10 anni)	Persone che conformemente alla Legge sulla protezione dei dati (LPD) hanno rilevato dati degni di particolare protezione			

Criteri di misura della qualità: cap. 9.2

1.1 Flusso di processo per un'indagine ambientale

Sequenze di lavoro		Flusso dei documenti		
Cosa / Criterio	Chi	Cosa	Da chi	A chi
Mandato				
Mandato per un'indagine ambientale (IA)	Medico cantonale (può delegarlo all'Organizzazione incaricata dell'IA)	Referto o mandato (con informazioni complete incl. dichiarazione del laboratorio)	Medico cantonale	Organiz. incaricata dell'IA
Consultazione del paziente indice	Organiz. incaricata dell'IA	Checklist	Organiz. incaricata dell'IA	
Informazioni al paziente indice	Organiz. incaricata dell'IA			
Definire l'estensione dell'IA e stabilire la lista delle persone di contatto (a rischio) (cap. 3.3.1)	Organiz. incaricata dell'IA	Lista		
Informazioni alle persone di contatto	Organiz. incaricata dell'IA			
Organizzazione				
Organizzazione dell'indagine ambientale (incl., se necessaria, indagine ambientale sovracantonale)	Organiz. incaricata dell'IA	Notifica per l'IA (lettera alle persone di contatto)	Organiz. incaricata dell'IA	Persone di contatto
		Notifica dell'IA per altre organiz. incaricate dell'IA	Organiz. incaricata dell'IA	Organiz. incaricata dell'IA
		Notifica dell'IA per il medico di base	Organiz. incaricata dell'IA	Medico di base
Attuazione				
L'organizzazione incaricata dell'IA esegue i test direttamente o li delega al medico di base (cap. 3.1)	Organizzazione incaricata dell'IA / medico di base	Registrazione nel certificato vaccinazioni	Organiz. incaricata dell'IA / medico di base	Persona di contatto
Ampliamento della cerchia delle persone di contatto a seconda del risultato (cap. 3.3.1)	Organizzazione incaricata dell'IA / medico di base	Lista		
Controllo radiografico	Medico di base / Organiz. incaricata dell'IA	Lettera con referto	Organiz. incaricata dell'IA	Persona di contatto / medico di base
Raccomandazione per il trattamento della LTBI (ev. anche la sua organizzazione)	Organiz. incaricata dell'IA	Lettera al medico di base con raccomandazioni	Organiz. incaricata dell'IA	Medico di base
In caso di sospetta tubercolosi, invio al medico di base per il trattamento Vedi processo 1	Organiz. incaricata dell'IA	Lettera	Organiz. incaricata dell'IA	Medico di base
Conclusione				
Riunire i risultati	Organiz. incaricata dell'IA			
Rilevamenti statistici	Organiz. incaricata dell'IA	Rilevamenti	Organiz. incaricata dell'IA	Centro competenza TB
Classificazione dei dossier	Organiz. incaricata dell'IA			

Criteri di misura della qualità: cap. 9.2

1.2 Flusso di processo per una somministrazione dei farmaci sotto controllo diretto (DOT)

Sequenze di lavoro		Flusso dei documenti		
Cosa / Criterio	Chi	Cosa	Da chi	A chi
Mandato				
Mandato per una somministrazione dei farmaci sotto controllo diretto (DOT)	Ospedale / medico di base / medico cantonale	Prescrizione scritta	Medico di base / specialista	Monitore della terapia
Organizzazione				
Decisione del luogo per la somministrazione dei farmaci sotto controllo diretto	Monitore della terapia / medico di base / paziente indice	Checklist	Monitore della terapia	
Discussione delle circostanze e delle modalità con il paziente indice / la persona con LTBI	Monitore della terapia			
Discussione sulle formalità / modalità con il luogo di somministrazione dei farmaci	Monitore della terapia	Tabella di controllo della DOT	Monitore della terapia	Luogo di somministrazione dei farmaci
Informazione al medico di base sulla soluzione adottata	Monitore della terapia			
Attuazione				
Somministrazione dei farmaci	Monitore della terapia / luogo di somministrazione dei farmaci			
Chiedere se la terapia è iniziata	Monitore della terapia			
Eventuale controllo dell'urina	Monitore della terapia / medico di base	Per iscritto o verbalmente	Monitore della terapia / medico di base	Medico di base / monitore della terapia
Eventuale controllo del tasso ematico	Medico di base / specialista	Per iscritto o verbalmente	Medico di base / specialista	Monitore della terapia
Gestione della tabella di controllo della DOT	Luogo di somministrazione dei farmaci			
Segnalazione in caso di irregolarità nell'assunzione dei farmaci	Luogo di somministrazione dei farmaci	Per iscritto o verbalmente	Luogo di somministrazione dei farmaci	Monitore della terapia a medico di base
Applicazione delle misure in caso di rifiuto del trattamento	Monitore della terapia / medico di base / medico cantonale	Misure in caso di rifiuto della terapia (cap. 11.2.2)		
Conclusioni				
Riunire i risultati	Monitore della terapia	Tabella di controllo della DOT	Luogo di somministrazione dei farmaci	Monitore della terapia (a medico cantonale, se desiderato)
Rilevamenti statistici	Monitore della terapia	Rilevamenti	Monitore della terapia	Centro competenza TB
Contabilizzazione	Monitore della terapia	Fattura	Monitore della terapia	Cassa malattia / Cantone
Classificazione dei dossier	Monitore della terapia			

Criteri di misura della qualità: cap. 9.2

2 Flusso di processo per un'indagine preventiva fra i dipendenti

Avvertenze:

1. Qui s'intendono **esclusivamente le indagini preventive (IP) fra il personale** operante in strutture sanitarie (ospedali, laboratori, istituti di ricerca) e di istituzioni esterne alla sanità pubblica (centri di registrazione e di transito per richiedenti l'asilo e rifugiati, centri sociali quali istituti per persone senza fissa dimora, centri di accoglienza e consultazione per tossicodipendenti, centri assistenziali e penitenziari).
2. Il processo ha inizio con il mandato per l'IP da parte del datore di lavoro. L'analisi della classificazione del rischio nell'ambito della struttura coinvolta è materia del datore di lavoro e deve essere effettuata precedentemente (v. Tubercolosi sul posto di lavoro, SUVA pro, 2010, cap. 4.1).

Sequenze di lavoro		Flusso dei documenti		
Cosa / Criterio	Chi	Cosa	Da chi	A chi
Mandato				
Mandato per un'indagine preventiva (IP)	Datore di lavoro	Mandato scritto (incl. regolamentazione della gestione e conservazione del dossier)	Datore di lavoro	Organizzazione incaricata dell'IP
Organizzazione				
Stabilire l'ampiezza dell'IP e allestire la lista delle persone da sottoporre ai test	Organizzazione incaricata dell'IP			
Informazioni alle persone da sottoporre ai test	Organizzazione incaricata dell'IP			
Attuazione				
Effettuazione dei test in conformità al cap. 3.5	Organizzazione incaricata dell'IP	Registrazione nel certificato delle vaccinazioni	Organizzazione incaricata dell'IP	Persona sottoposta ai test
A seconda del risultato:				
• Raccomandazione per il trattamento della LTBI (ev. anche la sua organizzazione)	Organizzazione incaricata dell'IP	Dichiarazione	Organizzazione incaricata dell'IP	Medico di base / specialista
• In caso di sospetta tubercolosi, inoltrare al medico di base per il trattamento	Organizzazione incaricata dell'IP	Dichiarazione	Organizzazione incaricata dell'IP	Medico di base / specialista
Conclusione				
Riunire i risultati	Organizzazione incaricata dell'IP			
Rilevamenti statistici	Organizzazione incaricata dell'IP			
Contabilizzazione	Organizzazione incaricata dell'IP			
Classificazione dei dossier	Organizzazione incaricata dell'IP	Risultati (come da contratto)	Organizzazione incaricata dell'IP	Medico del personale

Criteri di misura della qualità: cap. 9.2

9.2 Criteri di misura della qualità

Conformemente ai processi stabiliti, sono raccomandati i seguenti criteri di misura della qualità:

Per il flusso di processo 1 in caso di sospetta tubercolosi polmonare infettiva:

Rilevamento dell'esito del trattamento conformemente ai criteri stabiliti dall'OMS/WHO per l'Europa:

1. Guarigione

Trattamento concluso e documentato con la conversione colturale

2. Terapia conclusa

Trattamento concluso e documentato senza individuazione della conversione colturale

3. Terapia interrotta

Interruzione del trattamento per almeno due mesi, oppure nessuna conclusione di una terapia di sei mesi entro nove mesi oppure assunzione di meno dell'80% della dose di farmaci prescritta

4. Fallimento terapeutico

Dopo ≥ 5 mesi di trattamento, persistente o nuova individuazione di *M. tuberculosis*

5. Decesso dovuto alla tubercolosi

Decesso dovuto alla tubercolosi prima o durante il trattamento della tubercolosi

6. Decesso per altre cause

Decesso dovuto ad un'altra causa (non alla TB) prima o durante il trattamento della tubercolosi

7. Trasferimento

Trasferimento del/della paziente ad un altro Centro e nessun esito della terapia disponibile

8. Altri risultati (p. es. ulteriore trattamento di un caso di MDR)

Per il flusso di processo 1.1 per un'indagine ambientale

- Percentuale di persone correttamente* esaminate nell'ambito di un'indagine ambientale in rapporto al numero di persone da esaminare
- Aliquota (in %) dei trattamenti di LTBI iniziati sui trattamenti da effettuare
- Aliquota (in %) dei trattamenti di LTBI portati a termine sui trattamenti iniziati

*come da capitolo 3.2

Per il flusso di processo 1.2 per una somministrazione dei farmaci sotto controllo diretto

- Aliquota (in %) di tutte le DOT* concluse in rapporto alle DOT iniziate
- Aliquota (in %) delle DOT* sul numero totale di trattamenti

*come da capitolo 5.7.2

Per il flusso di processo 2 per un'indagine preventiva fra i dipendenti

- Aliquota (in %) di persone correttamente* esaminate nell'ambito di un'indagine preventiva in rapporto al numero di persone da esaminare

*come da capitolo 3.2

10 Aspetti finanziari e basi legali

In Svizzera, le basi della lotta contro la tubercolosi sono la Legge sulle epidemie del 1970 e la Legge sulla tubercolosi del 1928 [1, 2]. Per il finanziamento sono valide la Legge sull'assicurazione malattie e la Legge sull'assicurazione contro gli infortuni [3, 4].

In funzione della relativa situazione e della prestazione erogata bisogna distinguere tra cinque diverse entità che si assumono i costi: l'assicurazione malattie (cap. 10.1), l'assicurazione contro gli infortuni (cap. 10.2), l'Ufficio cantonale della sanità (cap. 10.3), il datore di lavoro (cap. 10.4), i privati (cap. 10.5).

Da tenere in considerazione sono in particolare le tematiche dell'assunzione dei costi per i richiedenti l'asilo, per le persone con stato di soggiorno irregolare e la somministrazione dei farmaci sotto controllo diretto (cap. 10.6).

10.1 Assicurazione malattie

Dopo la constatazione di un'infezione tubercolare latente (LTBI), l'assicurazione malattie si assume di regola i costi degli ulteriori accertamenti medici (esclusione di una tubercolosi) e del trattamento, nella misura in cui non si tratta di una malattia professionale (cap. 10.2). Se viene diagnosticata una tubercolosi, si assume i costi degli accertamenti e del trattamento [3, 5, 6]. Non vi sono eccezioni per quanto riguarda la partecipazione ai costi da parte delle persone coinvolte (franchigia annua e quota parte a carico dell'assicurato).

10.2 Assicurazione contro gli infortuni

L'assicurazione contro gli infortuni è competente per le malattie professionali. Cosa è considerato malattia professionale è descritto nell'art. 9 della Legge federale sull'assicurazione contro gli infortuni (LAINF) [4] ed elencato nell'Allegato 1 della relativa Ordinanza sull'assicurazione contro gli infortuni (OAINF) [7]. Si fa distinzione tra un contagio o malattia in una istituzione della sanità pubblica e un contagio o malattia in un'altra istituzione (esterna alla sanità pubblica).

Istituzioni della sanità pubblica

Secondo l'articolo 9 capoverso 1 LAINF sono malattie professionali quelle causate esclusivamente o prevalentemente da sostanze nocive o da determinati lavori nel-

l'esercizio dell'attività professionale. Il Consiglio federale compila l'elenco di tali sostanze e lavori, come pure delle malattie provocate da quest'ultimi. L'elenco è riportato nell'Allegato 1 della OAINF. Ai sensi di questo articolo della legge sono considerate malattie provocate da determinati lavori le malattie infettive contratte nello svolgimento di attività lavorative in ospedali, laboratori, centri di ricerca e strutture analoghe. Una tubercolosi contratta da dipendenti di istituzioni della sanità pubblica, causata prevalentemente dall'attività professionale svolta (prevalentemente significa con il 50% o più di probabilità), viene riconosciuta alla stregua di malattia professionale secondo l'articolo 9 capoverso 1 LAINF [8].

Altre istituzioni (esterne alla sanità pubblica)

Una tubercolosi può, però, essere contratta anche da dipendenti di istituzioni esterne alla sanità pubblica quali, per esempio, persone che assistono i richiedenti l'asilo. Queste attività non possono tuttavia essere equiparate a lavori in ospedali, laboratori, centri di ricerca e strutture analoghe. L'articolo 9 capoverso 1 LAINF non trova qui applicazione. Per queste persone, il riconoscimento di malattia professionale avviene se sono soddisfatte le disposizioni di cui all'articolo 9 capoverso 2 LAINF. Ciò significa che deve essere comprovato che la malattia sia stata causata esclusivamente o in modo preponderante (cioè con il 75% o più di probabilità) dallo svolgimento dell'attività professionale [8].

Se si suppone che l'attività professionale sia la prima causa del contagio o della malattia (p. es. test di conversione quale segno di un'infezione tubercolare o di malattia dopo un caso di tubercolosi contagiosa in un'istituzione), questo deve essere dichiarato alla competente assicurazione contro gli infortuni come sospetto motivato di contagio o di malattia dovuta alla professione. L'assicurazione contro gli infortuni accerterà e valuterà se si tratta o meno di una malattia professionale ai sensi della LAINF art. 9.1 o 9.2.

Se viene riconosciuta come malattia professionale, gli accertamenti e il trattamento di una tubercolosi sono coperti dall'assicurazione contro gli infortuni. Lo stesso dicasi per gli accertamenti che si rendono necessari a seguito di un'infezione tubercolare latente riconducibile a un'esposizione professionale (p. es. test di conversione) e per il relativo trattamento.

10.3 Ufficio cantonale della sanità

Le indagini ambientali sono considerate, conformemente alla Legge sulle epidemie [1], accertamenti epidemiologici, per le quali sono competenti i Cantoni. L'ufficio cantonale della sanità si fa carico dei costi delle indagini ambientali, che dispone dopo la comparsa di un caso di tubercolosi contagiosa. Nella legge non vi è tuttavia un esplicito impegno in tal senso. In determinati Cantoni, per esempio, i costi delle indagini ambientali nel settore scolastico sono addebitati direttamente alle comunità scolastiche interessate e quelli delle indagini ambientali effettuate sul posto di lavoro al datore di lavoro. In questo modo, una persona colpita corre inoltre il rischio di essere stigmatizzata [9]. Per questi motivi si raccomanda in tutti i casi di effettuare le indagini ambientali solo su mandato dell'Ufficio cantonale della sanità.

I costi delle indagini ambientali comprendono il costo del lavoro per l'organizzazione e l'effettuazione dei test, i costi dei materiali per i test, i costi di laboratorio per le analisi, la consulenza in caso di esito negativo e la raccolta dei risultati dei trattamenti dell'infezione tubercolare latente (LTBI).

In caso di esiti positivi (diagnosi di una LTBI), i costi dell'ulteriore consulenza medica, degli accertamenti (radiografie ed esami di laboratorio) e dell'eventuale trattamento sono sostenuti dall'assicurazione malattie obbligatoria, nella misura in cui non si tratta di una malattia professionale (cap. 10.2).

10.4 Datori e datrici di lavoro

In istituzioni della sanità pubblica e in determinate istituzioni esterne alla sanità pubblica (cap. 10.2) viene consigliato di effettuare, all'atto dell'assunzione e periodicamente, indagini preventive (cap. 3.5). La valutazione del rischio della singola istituzione rientra tra le responsabilità del datore di lavoro [8]. I costi delle indagini preventive sono a carico del datore di lavoro.

La decisione in merito all'assunzione dei costi delle indagini ambientali nell'azienda a causa della comparsa di un caso di tubercolosi contagiosa spetta al Cantone (cap. 10.3).

10.5 Privati

I privati che per interesse personale intendono sottoporsi ai test per la LTBI o che necessitano questo esame per accedere a un incarico scolastico (p. es. Scuola specializzata di cure infermieristiche), devono di regola assumersi tutti i costi.

10.6 Situazioni particolari

10.6.1 Tubercolosi fra i richiedenti l'asilo

Accertamento precoce (Screening)

I richiedenti l'asilo vengono interrogati nei Centri di registrazione della Confederazione da uno specialista di cure infermieristiche, che valuta l'eventuale presenza di una tubercolosi polmonare (cap. 8). In caso di sospetta tubercolosi, un medico appositamente incaricato procederà a un esame medico più approfondito.

Diagnosi e trattamento di una tubercolosi

Se fra i richiedenti l'asilo viene diagnosticata una tubercolosi, l'Ufficio federale della migrazione (UFM) si assume i costi degli accertamenti medici e del trattamento o stipula un'assicurazione malattie. La diagnosi non influisce sulla decisione di concedere l'asilo. In caso di decisione di non entrata in materia (NEM) o di decisione avversa alla concessione dell'asilo, il richiedente viene escluso dal sistema di aiuto sociale e ha solo il diritto a un aiuto d'emergenza. La Confederazione corrisponde in questi casi ai Cantoni un importo forfetario per l'aiuto d'emergenza.

Tra l'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e l'UFM è in vigore un accordo che prevede che persone del settore dell'asilo che hanno contratto una tubercolosi portino a termine il trattamento in Svizzera. Questo non è valido, però, per le infezioni tubercolari latenti. L'esecuzione di un eventuale allontanamento viene così rinviata fino alla conclusione del trattamento. Queste disposizioni si applicano anche ai richiedenti l'asilo per i quali l'UFM ha presentato ad altri Paesi europei una domanda di riammissione in applicazione agli accordi di Dublino. Fanno eccezione quei casi, pur rientranti negli accordi di Dublino, per i quali il termine di rimpatrio stabilito in base agli accordi decade perché la diagnosi di TB o è stata formulata in ritardo o è stata resa nota in ritardo. In questi casi l'UFM prende contatto con il sistema sanitario del Paese di rimpatrio per le informazioni del caso.

Il requisito preliminare per consentire di rendere esecutiva un'azione sospensiva per permettere di iniziare il trattamento è sempre costituito dalla comunicazione della diagnosi all'UFM tramite il formulario «Rapporto medico» (www.bfm.admin.ch/content/bfm/fr/home/dokumentation/downloads.html), fatta dal medico che pone la diagnosi o che tratta la malattia. Se viene emessa una NEM ignorando l'esistenza di una tubercolosi, viene di regola presentata una domanda di riesame per motivi medici e l'esecuzione dell'allontanamento viene rinviata fino alla conclusione del trattamento. Fintanto che l'esecuzione del provvedimento è sospesa, l'UFM versa ai Cantoni, per i costi dell'aiuto sociale (incl. un forfait per l'assicurazione malattie), dei contributi forfetari per le

persone con una NEM o alle quali si è deciso di non concedere l'asilo. Se, però, la decisione di non entrata in materia (NEM), risp. di negare l'asilo, è passata in giudicato già molto tempo prima e la persona ha soggiornato da allora illegalmente in Svizzera, la sua situazione giuridica è assimilabile a quella di una persona presente illegalmente sul territorio. In questo caso l'UFM non dispone delle basi giuridiche necessarie per assumere i relativi costi.

10.6.2 Persone in stato di soggiorno irregolare

Conformemente all'articolo 3 cpv. 1 LAMal [3], ogni persona domiciliata in Svizzera deve assicurarsi per le cure medico-sanitarie entro tre mesi dall'acquisizione del domicilio o della nascita. Viene considerato domicilio il luogo dove la persona dimora, quando non può essere provato un domicilio precedente o quando abbia abbandonato il suo domicilio all'estero, senza averne stabilito un altro in Svizzera (art. 24 cpv. 2 CC) [10]. Anche le persone senza documenti di soggiorno validi («sans-papier»), che soggiornano in Svizzera ai sensi dell'articolo 24 del CC, sono assoggettate all'obbligo d'assicurazione conformemente alla LAMal. Gli assicuratori sono perciò tenuti, su richiesta, ad assicurare le persone che soddisfano le condizioni definite precedentemente riguardanti il domicilio. Questa richiesta può essere presentata con effetto retroattivo anche dopo aver contratto la malattia (art. 7 cpv. 8 e art. 8 OAMal) [4].

In una circolare [11], l'Ufficio federale delle assicurazioni sociali ha dato istruzioni agli assicuratori LAMal e ai loro riassicuratori precisando che sono tenuti ad accettare, in base allo stato giuridico in vigore, le persone in stato di soggiorno illegale come tutte le altre persone soggette all'obbligo di assicurazione. Gli assicuratori sono tenuti all'obbligo del segreto professionale verso terzi (art. 33 LPGa [12], art. 84 e ssgg. LAMal). Le relative disposizioni concernenti la notifica dei dati della LAMal non autorizzano la denuncia di persone che soggiornano in Svizzera senza permesso di soggiorno. Ai sensi dell'art. 21 LAMal e dell'art. 93a cpv. 1 lettera a LAMal, ogni assicuratore che infrange intenzionalmente o per negligenza le disposizioni applicabili in questo campo, incluse le istruzioni della lettera circolare 02/10, sarà punito con un'ammonda massima di CHF 5000.–. La violazione dell'obbligo del segreto professionale può comportare misure penali ai sensi dell'art. 92 lettera c LAMal.

In situazioni d'emergenza sussiste anche un diritto costituzionale a ricevere aiuto, assistenza e i mezzi indispensabili per condurre un'esistenza degna di un essere umano (Costituzione federale, art. 12) [13], diritto che si estende anche ai «sans-papier». In Svizzera, anche gli ospedali e i medici sono obbligati a prestare aiuto in caso d'emergenza. In alcuni Cantoni l'assistenza medico-sani-

taria dei «sans-papier» rientra negli obblighi degli ospedali pubblici [14]. Ulteriori informazioni sull'assistenza medica ai «sans-papier» sono reperibili sulla «Piattaforma nazionale dell'assistenza medica ai sans-papier» [15].

Gli indigenti sono assistiti dal loro Cantone di domicilio (CF art. 115). Per le persone provenienti dall'estero ma senza domicilio in Svizzera, il Cantone in cui soggiornano è tenuto ad assisterle se hanno bisogno di aiuto immediato (Legge federale sulla competenza ad assistere le persone nel bisogno, LAS art. 21 cpv. 1) [16]. Il Cantone di soggiorno provvede tuttavia anche al ritorno degli assistiti nel loro Stato di domicilio o d'origine, salvo parere contrario del medico (LAS art. 21 cpv. 2). A tale riguardo non sussiste per loro alcun diritto di soggiornare in Svizzera fino alla fine del trattamento.

In mancanza dell'assicurazione possono essere prese in considerazione diverse possibilità per la copertura dei costi che ne derivano (adattato in base a rif. [14]):

- Assunzione dei costi da parte del Cantone o del Comune (p. es. tramite l'assistenza sociale o l'aiuto d'emergenza per le persone oggetto di una decisione di non entrata in materia passata in giudicato o di una decisione avversa alla concessione d'asilo). Le richieste per la garanzia della copertura dei costi ai servizi competenti possono essere presentate solo con l'esplicito consenso della persona interessata.
- Assunzione dei costi da parte dell'assicurazione malattie tramite un'assicurazione retroattiva (fino a tre mesi) della persona trattata (art. 5 LAMal). In caso di adesione tardiva (quindi dopo tre mesi), la Cassa malattia può tuttavia richiedere un supplemento di premio del 50% per una durata pari al doppio di quella del ritardo, senza che per questo risulti una protezione assicurativa retroattiva. Se i premi sono assunti da un'autorità d'assistenza sociale, non viene riscosso alcun supplemento di premio (art. 7 cpv. 8 e art. 8 OAMal).
- Assunzione dei costi o dell'organizzazione di una garanzia della copertura dei costi tramite lo stesso servizio che effettua il trattamento. In parte esistono a tale scopo speciali fondi (di pubblica utilità) o pool locali (p. es. dei servizi sociali, del Cantone o dell'ospedale).
- Assunzione dei costi da parte della stessa persona colpita, ev. con la possibilità di pagamenti rateali.

10.6.3 Assunzione dei farmaci sotto controllo diretto

In determinati casi è indicata un'assunzione dei farmaci sotto controllo diretto (DOT) (cap. 5.7.2).

Il monitore della terapia (MT) è di regola incaricato dal Cantone dell'attuazione della DOT. La somministrazione dei farmaci può essere delegata a un luogo di somministrazione dei farmaci (p. es. farmacia, centro cantonale d'asilo, servizio sociale, medico di famiglia).

Il MT fattura al Cantone le ore di lavoro impiegate per il disbrigo delle varie pratiche amministrative in conformità a quanto previsto dal contratto di prestazioni, nella misura in cui questo aspetto è regolato nel contratto di prestazioni.

Per le ore di lavoro del luogo di somministrazione dei farmaci (MT o luogo di somministrazione dei farmaci delegato), vi sono due possibilità di contabilizzazione:

1. La prestazione viene fatturata dal MT al Cantone. Se tra il MT e il luogo di somministrazione dei farmaci è stato concordato un indennizzo, questo viene in generale addebitato dal MT al Cantone.
2. La prestazione viene fatturata al/alla paziente e da questo/a rinvia all'assicurazione malattie. Questo è possibile solo se il luogo di somministrazione dei farmaci è un medico o un fornitore di prestazioni riconosciuto dalla LAMal (specialisti di cure infermieristiche o loro organizzazioni, che erogano prestazioni su prescrizione medica, art. 49 e 51 della OAMal). Per la somministrazione dei farmaci da parte di personale non medico può essere invocata la posizione del Tar-med 00.0150. Il/la paziente è tenuto/a a partecipare alle spese mediante franchigia e quota parte a carico dell'assicurato.

10.7 Quadro d'insieme degli enti che si assumono i costi

Nella seguente tabella riassuntiva sono elencati gli enti che si assumono i costi delle attività principali svolte nell'ambito della lotta alla tubercolosi. In primo luogo è necessario distinguere tra «malattie professionali» e «malattie non professionali». Bisogna inoltre accertarsi presso il corrispondente ente che si assume i costi che questi siano coperti.

Le Leghe polmonari cantonali svolgono di regola la loro attività su mandato dell'Ufficio del medico cantonale nel quadro di una convenzione sulle prestazioni. A seconda del Cantone può essere coperta solo una parte delle attività svolte nell'ambito della lotta contro la tubercolosi.

Enti che si assumono i costi

Attività lavorative	Malattia non professionale			Malattia professionale	
	AM [3, 5, 6]	UCS [1, 2]	PP	AI [4, 7, 17]	DL [4, 17-19]
Indagine ambientale/Esame di accertamento (MP)					
Attività lavorativa per l'organizzazione dell'IA					
Test della tubercolina					
– Tempo di lavoro se il test è effettuato dall'OI-IA			a		
– Tempo di lavoro se il test è effettuato dal medico di base			a		
– Materiale se il test è effettuato dall'OI-IA			a		
– Materiale se il test è effettuato dal medico di base			a		
IGRA-Test					
– Prelievo di sangue da parte dell'OI-IP			a		
– Prelievo di sangue da parte del medico di base			a		
– Analisi (da parte del laboratorio)			a		
Radiografia del torace	b, e		a		
Trattamento della tubercolosi					
Controlli, farmaci, interventi chirurgici, degenza ospedaliera (isolamento), laboratorio	b		b		
Trattamento di un'infezione tubercolare latente					
Controlli, farmaci	b		b		
Assunzione dei farmaci sotto controllo diretto (DOT) da parte di malati di TB o di persone con un'infezione tubercolare latente					
Tempo di lavoro per l'organizzazione					
Tempo di lavoro per la somministrazione dei farmaci	b		b		
Indagine preventiva (IP) fra i dipendenti (medicina del lavoro)^c					
Lavori organizzativi dell'OI-IP per l'indagine preventiva					
Test della tubercolina					
– Tempo di lavoro se il test è effettuato dall'OI-IP					
– Tempo di lavoro se il test è effettuato dal medico di base			d		
– Materiale se il test è effettuato dall'OI-IP					
– Materiale se il test è effettuato dal medico di base			d		
IGRA-Test					
– Prelievo di sangue (medico di famiglia / OI-IP)			d		
– Analisi (da parte del laboratorio)			d		
Su richiesta di un privato					
Test della tubercolina					
Radiografia del torace					
IGRA-Test					
– Prelievo di sangue					
– Analisi di laboratorio					

- a) Il Cantone non è obbligato per legge ad assumere i costi di un'indagine ambientale. In particolare in caso di indagini ambientali in enti esterni al sistema sanitario o in caso di indagini senza mandato dell'Ufficio del medico cantonale, l'effettuazione dei test può essere a carico dell'ente o del privato.
- b) In questi casi il paziente/il privato è tenuto ad assumersi una partecipazione alle spese sotto forma di franchigia e di quota parte a carico dell'assicurato.
- c) Sotto questa voce s'intendono esclusivamente le indagini preventive (IP) del personale di istituzioni della sanità pubblica (ospedali, laboratori, centri di ricerca) e di istituzioni esterne alla sanità pubblica (centri di registrazione e di transito per richiedenti l'asilo e rifugiati, centri cantonali di transito per richiedenti l'asilo, centri sociali quali istituti per persone senza fissa dimora, centri di accoglienza e consultazione per tossicodipendenti, centri assistenziali e penitenziari). L'analisi della classe di rischio della relativa istituzione è materia del datore di lavoro e deve essere effettuata precedentemente (v. rif. [8]).
- d) Se il datore di lavoro non ha dato il suo consenso all'assunzione dei costi per il medico privato, questi sono a carico del privato.
- e) I costi della radiografia del torace per escludere un tubercolosi attiva in caso di test positivo alla LTBI sono a carico dell'assicurazione malattie obbligatoria.

Abbreviazioni utilizzate

AM: Assicuratore malattia; UCS: Ufficio cantonale della sanità; PP: Privato; AI: Assicurazione contro gli infortuni; DL: Datore di lavoro; IA: Indagine ambientale; OI-IA: Organizzazione incaricata dell'IA; IP: Indagine preventiva; OI-IP: Organizzazione incaricata dell'IP; MP: Malattia professionale

Bibliografia

- 1 Legge federale per la lotta contro le malattie trasmissibili dell'uomo (Legge sulle epidemie) del 18 dicembre 1970 (Stato 1° agosto 2008) (RS 818.101)
- 2 Legge federale per la lotta contro la tubercolosi del 13 giugno 1928 (Stato 13 giugno 2006) (RS 818.102)
- 3 Legge federale sull'assicurazione malattie (LAMal) del 18 marzo 1994 (Stato 1° gennaio 2011) (RS 832.10)
- 4 Legge federale sull'assicurazione contro gli infortuni (LAINF) del 20 marzo 1981 (Stato 1° giugno 2009) (RS 832.20)
- 5 Ordinanza sull'assicurazione malattie (OAMal) del 27 giugno 1995 (Stato 1° marzo 2011) (RS 832.102)
- 6 Ordinanza del DFI sulle prestazioni dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (Ordinanza sulle prestazioni, OPre) del 29 settembre 1995 (Stato 1° luglio 2011) (RS 832.112.31)
- 7 Ordinanza sull'assicurazione contro gli infortuni (OAINF) del 20 dicembre 1982 (Stato 1° gennaio 2008) (RS 832.202)
- 8 Jost M, Merz B, Rüegger M, Zellweger JP, Shang Meier H, Cartier B, Käslin E: Tuberculose dans le cadre professionnel risques et prévention, 3^e édition entièrement révisée, novembre 2010, Editions suvapro
- 9 Goffmann, Erving: Stigma. L'identità negata. Ombre Corte, Verona 2003
- 10 Codice civile svizzero del 10 dicembre 1907 (Stato 1° febbraio 2010) (RS 210)
- 11 Ufficio federale delle assicurazioni sociali (UFAS), Circolare 2/10 del 19 dicembre 2002
- 12 Legge federale sulla parte generale del diritto delle assicurazioni sociali (LPGA) del 6 ottobre 2000 (Stato 1° gennaio 2011) (RS 830.1)
- 13 Costituzione federale della Confederazione Svizzera del 18 aprile 1999 (Stato 1° gennaio 2011) (RS 101)
- 14 Pazienti senza permesso di soggiorno e senza assicurazione malattia. Statuto giuridico e assistenza medica dei «sans-papier». Editore: Piattaforma nazionale per l'assistenza medica ai sans-papier
- 15 Piattaforma nazionale per l'assistenza medica ai sans-papier www.sante-sans-papiers.ch
- 16 Legge federale sulla competenza ad assistere le persone nel bisogno (Legge federale sull'assistenza, LAS) del 24 giugno 1977 (Stato 13 giugno 2006) (RS 851.1)
- 17 Ordinanza del 25 agosto 1999 sulla protezione dei lavoratori dal pericolo derivante da microrganismi (OPLM) (Stato 1° ottobre 2008) (RS 832.321)
- 18 Ordinanza sulla prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali (Ordinanza sulla prevenzione degli infortuni, OPI) del 19 dicembre 1983 (Stato 1° luglio 2010) (RS 832.30)
- 19 Ordinanza 3 del 18 agosto 1993 concernente la legge sul lavoro (Igiene, OLL3) (Stato 1° maggio 2010) (RS 822.113)

11 Informazioni e indirizzi utili

11.1 Pubblicazioni/Materiali

Presso il Centro competenza tubercolosi (www.tbinfo.ch > pubblicazioni) sono disponibili:

Per specialisti

- Manuale della tubercolosi (d/f/i) (**solo** in versione PDF)
- Manuale della tubercolosi in forma ridotta (d/f/i/e)
- Tubercolosi sul posto di lavoro (opuscolo suvaPro)
- Disco girevole per la lettura del test cutaneo della tubercolina

Per la popolazione

- Opuscoli informativi sulla tubercolosi (d/f/i) (disponibili anche in versione PDF)
- Foglio informativo sulla tubercolosi in 16 lingue (disponibile anche in versione PDF)
- Foglio informativo in 10 lingue con le domande sulla tubercolosi poste più frequentemente e le relative risposte (in versione PDF)

11.2 Internet

Sul sito Internet del Centro competenza tubercolosi (www.tbinfo.ch) sono reperibili le seguenti informazioni costantemente aggiornate:

11.2.1 Elenco degli indirizzi

www.tbinfo.ch > indirizzi utili

- Centri specialistici cantonali per la TB
- Persone di contatto per indagini ambientali sovracantonali
- Persone di contatto nei Centri di registrazione della Confederazione
- Elenco degli indirizzi dei medici cantonali
- Traduttori e traduttrici interculturali
- Punti di consultazione per consulenze e assistenze sanitarie ai «sans-papier»
- Centri di contatto per la tubercolosi nello spazio europeo
- Elenco dei laboratori che analizzano gli IGRA (Interferon Gamma Release Assays)
- Elenco riguardante la disponibilità di farmaci antitubercolari in Svizzera

11.2.2 Modelli di formulari

www.tbinfo.ch > Modelli di formulari

- Modelli di formulari per l'organizzazione e l'attuazione di un'indagine ambientale
- Modelli di formulari per l'organizzazione e l'attuazione di una DOT
- Modelli di formulari per l'organizzazione e l'attuazione di uno screening
- Formulari di dichiarazione dell'Ufficio federale della sanità pubblica

11.2.3 Altri servizi

www.tbinfo.ch > Servizi

- Risposte alle domande poste più frequentemente
- Offerte di formazione continua
- Relazioni degli ultimi Simposi sulla tubercolosi
- Banca dati della letteratura
- Banca dati delle immagini
- Materiale cinematografico
- Statistiche
- Repertorio dei link concernenti il settore tematico tubercolosi

11.3 Hotline Tubercolosi per il personale medico

Al numero telefonico **0800 388 388** sono a disposizione medici ed esperti per rispondere a domande sul trattamento della tubercolosi (lingue: francese, tedesco o italiano). La Hotline Tubercolosi è in funzione nei giorni lavorativi (dal lunedì al venerdì) dalle ore 8 alle 12 e dalle 14 alle 17.

12 Servizi competenti tubercolosi

Siamo nelle vostre vicinanze

Aargau/Basel-Land

Tel. 062 832 40 00
lungenliga.aargau@llag.ch
www.lungenliga-ag.ch

Basel-Stadt

Tel. 061 267 95 26
gsd@bs.ch
www.gesundheitsdienste.bs.ch

Bern

Tel. 031 300 26 26
info@lungenliga-be.ch
www.lungenliga-be.ch

Fribourg

Tél. 026 426 02 70
info@liguepulmonaire-fr.ch
www.liguepulmonaire-fr.ch

Genève

Tél. 022 372 95 48
cat.infirmieres@hcuge.ch
www.hug-ge.ch

Glarus

Tel. 055 640 50 15
lungenligaglarus@bluewin.ch
www.lungenliga-gl.ch

Graubünden

Tel. 081 354 91 00
info@llgr.ch
www.llgr.ch

Jura

Tél. 032 422 20 12
direction@liguepj.ch
www.liguepulmonaire.ch

Luzern-Zug/ Nidwalden/Obwalden

Tel. 041 429 31 10
info@lungenliga-lu-zg.ch
www.lungenliga-lu-zg.ch

Neuchâtel

Tél. 032 723 08 68
ligue.pulmonaire@ne.ch
www.liguepulmonaire.ch

St. Gallen/ Appenzell AI/Appenzell AR

Tel. 071 228 47 47
info@lungenliga-sg.ch
www.lungenliga-sg.ch

Schaffhausen

Tel. 052 625 28 03
info@lungenliga-sh.ch
www.lungenliga-sh.ch

Schwyz

Tel. 055 410 55 52
pfaeffikon@lungenligaschwyz.ch
www.lungenliga-schwyz.ch

Solothurn

Tel. 032 628 68 28
info@lungenliga-so.ch
www.lungenliga-so.ch

Thurgau

Tel. 071 626 98 98
info@lungenliga-tg.ch
www.lungenliga-tg.ch

Ticino

Tel. 091 973 22 80
legapolm@bluewin.ch
www.legapolmonare.ch

Uri

Tel. 041 870 15 72
lungenliga.uri@bluewin.ch
www.lungenliga-uri.ch

Valais

Tél. 027 329 04 29
info@lvpp.ch
www.liguepulmonaire.ch

Vaud

Tél. 021 623 37 47
info@lpvd.ch
www.liguepulmonaire.ch

Zürich

Tel. 044 268 20 00
info@lunge-zuerich.ch
www.lunge-zuerich.ch

Fürstentum Liechtenstein

Tel. 00423 236 73 34
info@ag.llv.li
www.ag.llv.li

