

Progetto di aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi

Coordinamento:
dr. Enrico Girardi , UOC Epidemiologia Clinica
Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS, Roma

INDICE

<i>Definizioni e principali abbreviazioni utilizzate</i>	<i>p.3</i>
1 INTRODUZIONE	<i>p.4</i>
2 OBIETTIVO	<i>p.4</i>
3 METODOLOGIA DI LAVORO	<i>p.5</i>
3.1 Gruppi di Lavoro	<i>p.5</i>
3.1.1 <u>Segreteria Scientifica</u>	
3.1.2 <u>Comitato di Redazione</u>	
3.1.3 <u>Comitato di Lettura e Revisione</u>	
3.2 Definizione della lista dei quesiti	<i>p.5</i>
3.3 Identificazione dei documenti per la revisione sistematica	<i>p.5</i>
3.4 Selezione dei documenti per la revisione sistematica	<i>p.6</i>
3.5 Sintesi delle raccomandazioni /evidenze	
– Formulazione delle raccomandazioni	<i>p.8</i>
3.6 Fasi del progetto e Composizione dei gruppi di lavoro	<i>p.9</i>
3.7 Finanziamento	<i>p.11</i>
3.8 Conflitto di interessi	<i>p.11</i>
4 RISULTATI	<i>p.12</i>
ALGORITMO	<i>p.16</i>
5 RACCOMANDAZIONI: GESTIONE DEI CONTATTI	<i>p.18</i>
6 RACCOMANDAZIONI: GESTIONE DELLA TUBERCOLOSI IN AMBITO ASSISTENZIALE	<i>p.72</i>
7 BIBLIOGRAFIA	<i>p.107</i>

DEFINIZIONI

Documento di indirizzo - Si definiscono documenti di indirizzo le due seguenti tipologie di documenti:

- **Linee guida** - Raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche.
- **Consensus statement** – Raccomandazioni prodotte da parte di una giuria al termine di una presentazione e consultazione di esperti che sintetizzano le conoscenze scientifiche su un dato argomento (conferenza di consenso).

Documento di sintesi - Documento che riporta una revisione della letteratura esistente su uno specifico argomento.

Revisione sistematica - Una sintesi delle prove disponibili effettuata a partire da un metodo di ricerca delle evidenze pubblicate esplicitamente dichiarato e che riduce al minimo gli errori sistematici o casuali nella identificazione di queste evidenze.

PRINCIPALI ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

ACH ricambi d'aria per ora
BAAR bacilli alcool-acido resistenti
BCG bacillo di Calmette e Guérin
CCDC consulente referente per il controllo delle malattie trasmissibili
DPI dispositivi di protezione individuale
IGRA test basati sul rilascio di interferon-gamma
HVAC sistemi di riscaldamento, ventilazione e condizionamento
INH isoniazide
ITL infezione tubercolare latente
MDR *multi drug resistant*
PPD *purified protein derivative*
PZA pirazinamide
RCT trial randomizzato controllato
RMP rifampicina
TB tubercolosi
TST *tuberculin skin test*, test cutaneo alla tubercolina

1. INTRODUZIONE

Fino agli anni '80 si è avuta una progressiva riduzione dell'incidenza della tubercolosi (TB) in Italia, mentre negli ultimi venti anni il trend è stato sostanzialmente stabile. L'attuale situazione epidemiologica è caratterizzata da una bassa incidenza nella popolazione generale, dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi a rischio e in alcune classi di età e dall'emergere di ceppi tubercolari multiresistenti. Negli ultimi anni, si è registrato un costante aumento della proporzione di casi di TB in persone nate all'estero (dal 22% del 1999 al 39% del 2004), soprattutto nelle classi di età giovani e adulte, mentre per quanto riguarda la popolazione autoctona la maggiore incidenza si è registrata negli ultrasessantacinquenni. Inoltre, benché l'uso delle nuove terapie antiretrovirali abbia ridotto il rischio di ammalare di TB per le persone con infezione da HIV, circa il 10% dei casi di TB che si osserva nel nostro paese è legato all'infezione da HIV.

Nel 1999 sono state predisposte in Italia nuove linee guida per il controllo della tubercolosi mirate a promuovere la standardizzazione della terapia antitubercolare ed il *follow-up* dei pazienti trattati, la prevenzione e controllo della TB in pazienti ad alto rischio, tra i quali soprattutto i contatti dei casi, il miglioramento dell'accesso ai servizi. Una indagine condotta a livello nazionale nel 2002 ha messo in evidenza una situazione molto differenziata tra le diverse regioni, per modalità e grado di implementazione delle linee guida e, in generale, l'assenza in molte aree del paese di programmi di controllo della TB solidamente strutturati.

Diversi fattori possono aver contribuito ad un non ottimale controllo della TB. Tra questi vanno ricordati:

-Il fatto che la TB è divenuta una patologia rara nella popolazione generale e di conseguenza l'attenzione al problema, il grado di sospetto diagnostico, le competenze specialistiche sono divenute meno diffuse in Italia.

-Il progressivo aumento dei casi di TB in persone immigrate da altri paesi ha comportato problemi nuovi nella gestione di questa patologia (difficoltà di accesso ai servizi, barriere culturali e linguistiche, difficoltà di *follow-up*)

La scomparsa di servizi dedicati alla prevenzione e trattamento di questa patologia, che pure non sono più giustificati dal mutato quadro epidemiologico, ha comportato il coinvolgimento di numerosi diversi professionisti nella diagnosi e terapia di questa patologia, con un rischio di frammentazione dei percorsi diagnostico-terapeutici.

La persistenza di problemi organizzativi e gestionali in molte aree del Paese (carenze nella rete di diagnosi e cura, difficoltà di applicazione delle misure di controllo e isolamento, etc.)

In questo contesto le linee guida del 1999 non appaiono più in grado di svolgere un ruolo di promozione di una attività di controllo della TB basate su evidenze scientifiche. Appare evidente la necessità di elaborare nuove raccomandazioni nazionali che possano anche servire come base per l'elaborazione di protocolli operativi a livello dei servizi sanitari regionali.

2. OBIETTIVO

Obiettivo di questo progetto è stato di rivedere le raccomandazioni nazionali sul controllo della tubercolosi attraverso la ricerca e la revisione di documenti di indirizzo e documenti di sintesi concernenti:

- ❖ la gestione dei contatti di casi di TB attiva,
- ❖ gli interventi di terapia preventiva con particolare riguardo ai pazienti con infezione da HIV,
- ❖ la gestione dei pazienti con TB in ambito nosocomiale.

Il progetto ha riguardato gli aspetti operativi delle attività di controllo, di competenza delle autorità sanitarie regionali.

3. METODOLOGIA DI LAVORO

3.1 Gruppi di Lavoro

3.1.1 Segreteria Scientifica

La Segreteria Scientifica ha avuto i seguenti compiti

- ❖ Definire una lista di quesiti rispetto ai temi di interesse da sottoporre al Comitato di redazione.
- ❖ Effettuare la revisione sistematica della letteratura secondo un protocollo concordato con il Comitato di Redazione.
- ❖ Fornire al Comitato di Redazione la sintesi delle evidenze identificate rispetto alle liste dei quesiti in precedenza definite
- ❖ Fornire supporto al Comitato di Redazione nella stesura della prima bozza e della versione definitiva delle raccomandazioni.
- ❖ Pianificare la disseminazione della versione definitiva delle raccomandazioni.

I componenti della Segreteria Scientifica sono stati identificati dal responsabile della stessa e dal responsabile del progetto tra professionisti di diverse discipline interessate all'oggetto delle raccomandazioni. Ha contribuito inoltre al lavoro della segreteria un consulente esperto in revisioni sistematiche.

3.1.2 Comitato di Redazione

Il Comitato di Redazione, è un gruppo multidisciplinare di esperti rappresentanti di istituzioni sanitarie e società scientifiche, identificato e coordinato dal responsabile del progetto sentita la Segreteria Scientifica.

- ❖ I compiti del Comitato di Redazione sono stati:
- ❖ Approvare lista di quesiti rispetto ai temi di interesse
- ❖ Valutare ed approvare il lavoro di revisione e produzione delle linee guida
- ❖ Stendere le raccomandazioni sulla base dei materiali forniti dalla Segreteria Scientifica
- ❖ Valutare i commenti proposti dal Comitato di Lettura e Revisione per eventuale integrazione o modifiche dei documenti definitivi
- ❖ Approvare i documenti finali
- ❖ Contribuire alla disseminazione della versione definitiva delle raccomandazioni.
- ❖ I componenti della Comitato di Redazione sono identificati dal Presidente della Società o dal responsabile della struttura istituzionale coinvolta.

3.1.3 Comitato di Lettura e Revisione

Il Comitato di Lettura e Revisione è un gruppo più ampio di esperti rappresentanti di istituzioni sanitarie e società scientifiche, identificate dal responsabile del progetto sentita la Segreteria Scientifica, il cui compito è stato di rivedere la prima stesura delle raccomandazioni e di suggerire modifiche o integrazioni, prima della stesura finale dei documenti.

I componenti del Comitato di Lettura e Revisione sono stati identificati dal Presidente o della Società o dal responsabile della struttura istituzionale coinvolta.

3.2 Definizione della lista dei quesiti

La prima bozza della lista dei punti rispetto ai quali formulare raccomandazioni è stata predisposta dalla Segreteria Scientifica ed inviata ai membri del Comitato di Redazione. Questi ultimi hanno espresso il proprio parere sulla rilevanza dei quesiti identificati, hanno proposto eventuali modifiche ed hanno indicato se del caso altri punti da inserire. Nella seconda versione della lista sono stati mantenuti i punti giudicati rilevanti da almeno il 75% dei membri e sono stati aggiunti gli eventuali punti indicati dai membri in prima lettura. La seconda versione della lista è stata nuovamente inviata ai membri del comitato che hanno espresso il proprio giudizio sulla rilevanza dei quesiti non presenti nella prima versione. Questi ultimi sono stati quindi inclusi nella versione definitiva qualora ritenuti rilevanti da almeno il 75% dei membri.

3.3 Identificazione dei documenti per la revisione sistematica

Il reperimento dei documenti è avvenuto mediante consultazione delle banche dati PUBMED, EMBASE e COCHRANE LIBRARY, selezionando documenti pubblicati a partire dal 2000 (incluso)

e fino al 31 dicembre 2007 e relativamente alle pubblicazioni in italiano, inglese, francese, spagnolo, tedesco.

Sono stati inoltre consultati i siti web Società di Malattie Respiratorie (ATS, ERS), Malattie Infettive (IDSA), organizzazioni internazionali (WHO, IUATLD, STOP-TB) e nazionali (CDC; HTA; National Clearinghouse).

E' stata inoltre eseguita una analisi degli aspetti economici sull'utilizzo dei test in vitro per la diagnosi di infezione tubercolare latente.

Strategie di ricerca

Le strategie di ricerca iniziale sono state definite secondo un criterio di alto richiamo e bassa precisione per garantire l'eshaustività della documentazione raccolta.

PUB MED

Per i Documenti di Indirizzo è stata utilizzata la seguente strategia di ricerca: (Tuberculosis [MeSH Terms] OR Tuberculosis [Text Word]) AND (Guidelines [TitleWord] OR Guideline [Publication Type]) AND ("2000/01/01" [Pdat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Italian[lang] OR Spanish[lang]).

Per i Documenti di Sintesi è stato utilizzato il "filtro" fornito da PubMed (Clinical Queries -> Find Systematic Reviews) che genera la seguente strategia: (tuberculosis) AND systematic[sb] AND ("2000/01/01"[Pdat]:"3000"[Pdat]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Italian[lang] OR Spanish[lang]).

Per l'analisi degli aspetti economici sull'utilizzo dei test in vitro per la diagnosi di infezione tubercolare latente è stata effettuata una ricerca MEDLINE per articoli pubblicati dal 01/01/2000 al 31/12/2007 utilizzando le seguenti stringhe: ("latent tuberculosis" AND "cost-effectiveness") OR ((Tuberculosis/Diagnosis [Mesh] OR Tuberculosis/Prevention & Control [Mesh] OR Tuberculosis/Therapy [Mesh]) AND (Cost-Benefit Analysis [MeSH] OR Costs and Cost Analysis [MeSH] OR Mass Screening/Economics [MeSH]))

In aggiunta è stata fatta una ricerca manuale sulle linee guida precedentemente selezionate

EMBASE

Per Documenti di Indirizzo è stata utilizzata la seguente strategia di ricerca: tuberculosis.sh,tw. and guideline.pt,ti.

Per i Documenti di Sintesi è stata utilizzata la seguente strategia di ricerca: tuberculosis.sh,tw. and (Meta Analysis/ or systematic review.ti, ab.)

COCHRANE LIBRARY

Per quanto riguarda la Cochrane Library, sono stati consultati i seguenti database: Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects.

Per i Documenti di Sintesi è stata utilizzata la seguente strategia: SU tuberculosis.

3.4 Selezione dei documenti per la revisione sistematica

I documenti così identificati sono stati selezionati mediante una procedura articolata in tre fasi successive:

Fase 1:

1. Documenti di sintesi: sulla base della lettura del titolo e del riassunto, sono stati selezionati i documenti che rispondano alle seguenti caratteristiche:

- a. Avere la Tuberculosis o aspetti correlati alla sua gestione come argomento centrale
- b. Rispondere alla definizione di documento di sintesi riportata

2. Documenti di indirizzo: sulla base della lettura del testo sono stati selezionati i documenti che rispondano alle seguenti caratteristiche:

- a. Avere la Tuberculosis o aspetti correlati alla sua gestione come argomento centrale
- b. Rispondere alla definizione di documento di indirizzo riportata

Fase 2:

E' stata quindi definita una prima lista di documenti potenzialmente rilevanti e si è proceduto ad una ulteriore valutazione metodologica

1. Documenti di sintesi: sulla base della lettura del testo sono stati selezionati i documenti contenenti una sezione di metodi, che includa i seguenti aspetti: 1. criteri di inclusione degli studi (intervento considerato, popolazione in studio, tipologia dello studio); 2. metodologia utilizzata per identificare gli studi ; 3. valutazione di qualità degli studi inclusi;

2. Documenti di indirizzo: sulla base della lettura del testo sono stati selezionati i documenti rispondenti alle seguenti caratteristiche:

- per le Linee guida:

a. la presenza di una sezione metodi che includa i seguenti aspetti: 1. come sono stati definiti i quesiti, 2. come sono state identificate valutate e sintetizzate le evidenze che rispondono ai quesiti, 3. come e da chi è stato composto il *panel* di esperti, 4. come gli esperti hanno formulato la raccomandazione,

ovvero

b. la presenza di una sezione metodi anche se non rispondente ai criteri sopra definiti;

- per le Conferenze di consenso:

a. la presenza di una sezione metodi che includa i seguenti aspetti: 1. come sono stati definiti i quesiti, 2. come sono state identificate valutate e sintetizzate le evidenze che rispondono ai quesiti, 3. come e da chi è stato composto il *panel* di esperti, 4. definizione delle fasi iterative, 5. descrizione della giuria e del metodo decisionale,

ovvero

b. la presenza di una sezione metodi anche se non rispondente ai criteri sopra definiti;

Sulla base delle caratteristiche della sezione metodi, come sopra definite i documenti selezionati sono stati classificati come documenti di indirizzo di primo e secondo livello. Sono stati esclusi tutti i documenti che non facciano alcun riferimento alla metodologia di produzione utilizzata.

Per le Linee Guida, se presenti almeno 3/4 elementi sono stati classificate come LIVELLO "1", altrimenti (se presenti un numero inferiore di elementi) "2". Per le Conferenze di Consenso, se presenti almeno 3/5 elementi sono stati classificate come LIVELLO "1", altrimenti (se presenti un numero inferiore di elementi) come LIVELLO "2".

Fase 3:

Sono stati selezionati quei documenti che hanno prodotto prove scientifiche originali o indirizzi provenienti da opinioni di esperti in risposta parziale o totale ai quesiti oggetto della revisione.

Per i documenti di sintesi rispondenti ai quesiti, inoltre, la qualità della metodologia è stata ulteriormente classificata in base alla seguente scheda:

Il livello "1" è stato distinto in "a" o "b" secondo il seguente approfondimento:

Valutazione della Qualità a/b

Elementi
C'è un obiettivo?
L'obiettivo è chiaro?
Le ricerche bibliografiche sono descritte?
Le ricerche sono state condotte perlomeno su 3 fonti?
Le ricerche sembrano esaustive?
Sono state fatte ricerche a mano?
Criteri di inclusione espliciti?
Criteri inclusione coerenti con obiettivo?
Criteri di inclusione comprendono qualità studi primario?
L'estrazione dati è stata fatta in doppio?
La descrizione degli studi primari c'è?
Se vi è meta-analisi gli interventi sono omogenei?
Se vi è meta-analisi gli esiti sono omogenei?
Se vi è meta-analisi i disegni di studio sono omogenei?
Le analisi statistiche sono appropriate?
Le conclusioni derivano logicamente dai risultati?
Vi è dichiarazione di conflitti di interesse degli autori?

Se presenti tutti gli elementi è stato classificato “a”, altrimenti “b”.

3.5 Sintesi delle raccomandazioni /evidenze – Formulazione delle raccomandazioni

Per ogni quesito sono stati estratti i dati rilevanti con valutazione di qualità metodologica appropriata in relazione alla tipologia di documento. A sua volta, il contenuto delle griglie è stato sintetizzato in tabelle di evidenza che sono state sottoposte al Comitato di Redazione. A seconda dei risultati si è valutato se proporre la conduzione di revisioni sistematiche su temi che non hanno revisioni aggiornate.

Sulla base di questa sintesi il Comitato di Redazione ha formulato la prima bozza di raccomandazioni che sono state sottoposte al comitato di lettura. Il Comitato di Redazione ha valutato quindi le osservazioni pervenute dal comitato di lettura, ed ha deciso con parere motivato se accoglierle o meno. Ha formulato quindi la versione finale delle raccomandazioni.

Criteri per valutare la qualità delle evidenze sulla base delle quali è definito il grado della raccomandazione.

Applicazione della metodologia del GRADE Working Group

In analogia alla metodologia di valutazione adottata dal GRADE Working Group (*Grading quality of evidence and strength of recommendations BMJ 2004;328;1490-9*) sono stati considerati quattro criteri di valutazione applicati ai documenti di indirizzo e di sintesi presi in considerazione: disegno degli studi, qualità degli studi, consistenza degli studi, chiarezza degli obiettivi.

Pertanto, considerando i risultati della metodologia riportata in premessa si individua la seguente classificazione:

Qualità metodologica dei documenti di indirizzo e di sintesi considerati:

Alta =

- Metanalisi e/o revisioni sistematiche valutate come livello 1a (documenti caratterizzati dalla presenza dei seguenti requisiti : 1. criteri di inclusione degli studi; 2. metodologia utilizzata per identificare gli studi ; 3. valutazione di qualità degli studi inclusi; e rispondenti ad una *check –list* di valutazione di qualità costituita da 17 criteri.
- Linee-Guida di Liv 1 (presenza di una sezione metodi o di $\frac{3}{4}$ dei seguenti criteri: 1. come sono stati definiti i quesiti, 2. come sono state identificate valutate e sintetizzate le evidenze che rispondono ai quesiti, 3. come e da chi è stato composto il panel di esperti, 4. come gli esperti hanno formulato la raccomandazione).
- Consensus Conference di Liv 1 (presenza di una sezione metodi o di $\frac{3}{5}$ dei seguenti criteri: 1. come sono stati definiti i quesiti, 2. come sono state identificate valutate e sintetizzate le evidenze che rispondono ai quesiti, 3. come e da chi è composto il panel di esperti, 4. definizione delle fasi iterative, 5. descrizione della giuria e del metodo decisionale).

Bassa =

- Metanalisi e/o revisioni sistematiche valutate come livello 1b (documenti con presenza dei requisiti: 1. criteri di inclusione degli studi; 2. metodologia utilizzata per identificare gli studi; 3. valutazione di qualità degli studi inclusi; ma non rispondenti ai criteri previsti dalla *check–list* di valutazione di qualità).

Molto bassa =

- Metanalisi e/o revisioni sistematiche valutate come livello 2 (assenza dei requisiti previsti per 1a e 1b
- Linee-Guida di Liv 2 (assenza dei requisiti previsti per Liv. 1)
- Consensus Conferenze di Liv 2 (assenza dei requisiti previsti per Liv. 1)

Livelli di qualità delle evidenze e grado di forza della raccomandazione:

Livello alto=

Conclusioni e indicazioni derivate da documenti di indirizzo di Liv 1 e in documenti di sintesi di Liv. 1a di buona qualità

Grado della raccomandazione: A

Livello intermedio=

Conclusioni e indicazioni riportate in documenti di sintesi di Liv. 1b

Grado della raccomandazione: B

Livello basso=

Conclusioni e indicazioni riportate in documenti di sintesi e di indirizzo di Liv. 2

Grado della raccomandazione: C

Livello molto basso=

Conclusioni e indicazioni riportate come opinione di esperti

Grado della raccomandazione: D

Attribuzione del grado delle raccomandazioni basato sulla qualità delle evidenze:

- A: - raccomandazioni derivate da Revisioni Sistematiche di buona qualità metodologica (Liv. 1a)
- raccomandazioni sostanziate da evidenze di Buona qualità derivate da documenti di indirizzo di Liv.1.
- B: - raccomandazioni derivate da Revisioni Sistematiche di bassa qualità metodologica (Liv. 1b) o da documenti di indirizzo di Livello 1 ma basate su evidenze di bassa qualità.
- C: - indicazioni basate su evidenze provenienti da Revisioni Sistematiche di Livello 2 o su raccomandazioni basate sulle evidenze di documenti di indirizzo di Livello 2.
- D: - parere di esperti o indicazioni derivate da raccomandazioni basate su parere di esperti

3.6 Fasi del progetto e Composizione dei gruppi di lavoro

Sono state organizzate 3 riunioni in totale, il 10/12/07, il 12/05/08 ed il 21/07/08. Alle prime due hanno partecipato i membri della Segreteria Scientifica e del Comitato di Revisione mentre alla riunione conclusiva, oltre a questi, ha partecipato anche il Comitato di Lettura e Revisione

Composizione dei gruppi di lavoro:

SEGRETARIA SCIENTIFICA

Responsabile Francesco Nicola Lauria

Consulente per la metodologia delle Revisioni sistematiche: Thomas O Jefferson

GRUPPO DI LAVORO:

- Fabrizio Palmieri - infettivologo
- Delia Goletti - infettivologo
- Maria Rosaria Loffredo –medico di sanità pubblica
- Gina Gualano (coordinatore) - pneumologo
- Renata Mancini – documentalista
- Almerico Marruchella - pneumologo
- Monica Sañè Schepisi - immunologo

- Paola Vanacore - epidemiologo
- Elisa Busi -radiologo
- Lorena Martini – dirigente infermieristico
- Mario Buscajone - pneumologo

COMITATO DI REDAZIONE

Coordinatore: Enrico Girardi

MEMBRI

- Francesco Nicola Lauria (Responsabile della Segreteria Scientifica)
- Giorgio Besozzi (Gruppo TB – Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - AIPO)
- Daniela M. Cirillo (STOP TB Italia)
- Marta Ciofi degli Atti (Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute – CNESPS, Istituto Superiore di Sanità - ISS)
- Stefania D’Amato (Ministero della Salute)
- Andrea Gori (Gruppo TB – Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali - SIMIT)
- Giuseppe Ippolito (Direttore Scientifico Istituto Nazionale Malattie Infettive -INMI L.Spallanzani)
- Vincenzo Puro (Associazione Italiana Responsabili Servizi Prevenzione e Protezione in Ambiente Sanitario)
- Alberto Matteelli, Anna Cristina Carvalho (Gruppo TB – Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali SIMIT)
- Maria Luisa Moro (Agenzia Sanitaria Regione Emilia Romagna – Responsabile Area Rischio Infettivo)
- Roberto Nisini (Istituto Superiore di Sanità ISS- Dipartimento Malattie infettive, parassitarie e immunomediate MIPI)
- Filippo Curtale (Agenzia di Sanità Pubblica Regione Lazio)
- Anna Pavan (U.O. Prevenzione, Tutela Sanitarie e Veterinaria, Direzione Generale Sanità – Regione Lombardia)
- Claudio Piersimoni (Associazione Microbiologi Clinici Italiani - AMCLI)
- Luca Richeldi (Società Italiana di Medicina Respiratoria - SIMER)
- Marco Ferrari (Associazione nazionale infermieri per la prevenzione delle infezioni ospedaliere- ANIPIO)
- Gaetano Privitera, Andrea Porretta (Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie - SIMPIOS)
- Massimo Maurici (Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica - SItI)
- Giovanni Battista Migliori (WHO Collaborating Centre On TB – Fond S. Maugeri - Tradate)

COMITATO DI LETTURA E REVISIONE

Il testo è stato inviato a: referenti regionali TB, società scientifiche (SIM – Società Italiana Microbiologia, SIMG – Società Italiana Medicina Generale, FIMMG – Federazione Italiana Medici di Famiglia, SIMER - Società Italiana di Medicina Respiratoria, SIMIT - Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, SIP- Società Italiana di Pediatria, SItI – Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, SIMLII - Società Italiana Medicina del Lavoro, ANMDO - Associazione Nazionale Medici Direzioni Ospedaliere, SIRM - Società Italiana Radiologia Medica), Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità.

Oltre ai già citati membri della Segreteria Scientifica e del Comitato di Redazione, hanno inviato commenti e/o partecipato al meeting conclusivo i seguenti membri del Comitato di Lettura e Revisione:

- Franco Falcone, Sandra Nutini (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – AIPO)
- Corrado Bibbolino (Società Italiana Radiologia Medica - SIRM)

- Referenti Regionali Sorveglianza TB: Guglielmo Pitzalis (Regione Friuli Giulia), Lorenzo Surace, Laura Pontoriero (Regione Calabria), Massimiliano Bugiani (Regione Piemonte), Anna Tosti (Regione Umbria)
- Pasquale Di Pietro, Raffaella Giacchino (Società Italiana di Pediatria - SIP)
- Pier Angelo Tovo, Luisa Galli (Società di Infettivologia Pediatrica - SITIP)
- Patrizia Laurenti (Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica – Sitl)
- Donatella Placidi (Società Italiana Medicina del Lavoro - SIMLII)
- Graziella Orefici (Istituto Superiore di Sanità)

3.7 Finanziamento

Il progetto è stato finanziato dal Ministero della Salute.

3.8 Conflitto di interessi

Tutti i membri della segreteria scientifica e del comitato di redazione hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse.

4 RISULTATI

Stesura e condivisione della Lista dei Quesiti:

La prima bozza della lista dei punti rispetto ai quali formulare raccomandazioni è stata predisposta dalla Segreteria Scientifica ed inviata ai membri del Comitato di Redazione. Questi ultimi hanno espresso il proprio parere sulla rilevanza dei quesiti identificati, ed hanno proposto modifiche e punti da inserire o eliminare. E' stata quindi elaborata la seconda versione della lista nella quale sono stati mantenuti i punti giudicati rilevanti da almeno il 75% dei membri e sono stati aggiunti i punti indicati dai membri in prima lettura. La seconda versione della lista è stata nuovamente inviata ai membri del comitato che hanno espresso il proprio giudizio sulla rilevanza dei quesiti non presenti nella prima versione. Questi ultimi sono stati infine inclusi nella versione definitiva qualora ritenuti rilevanti da almeno il 75% dei membri.

Identificazione dei documenti per la revisione sistematica:

Il reperimento dei documenti è avvenuto mediante consultazione delle banche dati PUBMED, EMBASE e COCHRANE LIBRARY, selezionando documenti pubblicati a partire dal 2000 (incluso) e fino al 31 dicembre 2007 e relativamente alle pubblicazioni in italiano, inglese, francese, spagnolo, tedesco. Sono stati inoltre consultati i siti web Società di Malattie Respiratorie (ATS, ERS), Malattie Infettive (IDSA), organizzazioni internazionali (WHO, IUATLD, STOP-TB) e nazionali (CDC; HTA; National Clearinghouse). Per l'analisi degli aspetti economici sull'utilizzo dei test in vitro per la diagnosi di infezione tubercolare latente sono stati identificati 245 documenti.

Selezione dei documenti per la revisione sistematica

FASE I: pertinenza dell'argomento e tipologia del documento

DOCUMENTI DI INDIRIZZO	PubMed (+ provenienti dalla ric. Doc. Sintesi)	EMBASE (E1) (+ provenienti dalla ric. Doc. Sintesi)	Ric. MANUALE
Totale riferimenti bibliografici = 330	159 + 11	14 + 6	140
Totale dopo deduplicazione = 238	157	20	61
Rif.selezionati per centralità TB e tipologia di doc. = 119	60	8	51
<i>Dettaglio riferimenti eliminati</i>	39 TB non argomento centrale + 79 tipologia non LGLG o CC	8 TB non argomento centrale + 6 tipologia non LG o CC	2 TB non argomento centrale + 8 tipologia non LG o CC

DOCUMENTI DI SINTESI	PubMed	EMBASE (E1)	Ric. MANUALE
Totale riferimenti bibliografici = 553	329	205	18 + 1
Totale dopo deduplicazione = 453	307	146	0
Rif. selezionati (centralità TB e tipologia di doc) = 153	123	30	0
<i>Dettaglio riferimenti eliminati</i>	81 TB non argomento centrale + 104 tipologia non RA o RS	100 TB non argomento centrale + 11 tipologia non RA o RS	-

RA= Rassegna, Review; RS= Revisione Sistemática; LG= Linea Guida; CC= Consensus Conference; AL= Articolo Originale, Editoriale, altro

Tra i 119 documenti di indirizzo e i 153 documenti di sintesi selezioni hanno superato la successiva fase di valutazione metodologica 19 documenti di indirizzo e 93 documenti di sintesi.

FASE II: Valutazione metodologica

	LIVELLO 1	LIVELLO 2
DOCUMENTI DI INDIRIZZO Totale riferimenti bibliografici selezionati per metodologia= 19	3	16
DOCUMENTI DI SINTESI Totale riferimenti bibliografici selezionati per metodologia= 93	46	47

FASE III

Selezione dei documenti che hanno prodotto prove scientifiche originali o indirizzi provenienti da opinioni di esperti in risposta parziale o totale ai quesiti oggetto della revisione

LISTA DEI QUESITI RELATIVI ALLA GESTIONE ASSISTENZIALE

	DOCUMENTI DI INDIRIZZO	Livello 1	Livello 2	DOCUMENTI DI SINTESI	Livello 1a	Livello 1b	Livello 2
Quando avviare le indagini per sospetta TB	6	3	3	12	1	8	3
Quali sono i provvedimenti immediati per i sospetti?	4	1	3	1	0	1	0
Chi va ricoverato?	1	1	0	0	0	0	0
Chi va posto in isolamento?	4	1	3	2	0	2	0
Quali sono le modalità di attuazione dell'isolamento respiratorio?	3	1	2	2	0	2	0
Quando si può dimettere il paziente?	1	0	1	1	0	1	0
Come effettuare la sorveglianza sugli operatori sanitari?	1	1	0	4	0	1	3
Trattamento e vaccinazione della ITL negli operatori sanitari	0	0	0	0	0	0	0
Come organizzare e valutare l'efficacia dei programmi di controllo?	1	1	0	0	0	0	0

LISTA DEFINITIVA DEI QUESITI RELATIVI ALLA GESTIONE DEI CONTATTI

	DOCUMENTI DI INDIRIZZO	Livello 1	Livello 2	DOCUMENTI DI SINTESI	Livello 1a	Livello 1b	Livello 2
Quando avviare l'indagine?	3	1	2	1	0	0	1
Su chi eseguire l'indagine?	4	1	3	3	1	2	0
Come diagnosticare l'infezione TB latente/come escludere la malattia TB?	7	1	6	3	1	1	1
Trattamento dei contatti	9	1	8	11	6	3	2
Indagine sui contatti in contesti particolari	2	1	1	0	0	0	0
Sorveglianza dell'attività di gestione dei contatti	2	0	2	0	0	0	0
Indagini sui casi di TB	2	0	2	0	0	0	0
Vaccinazione con BCG	2	1	1	1	0	0	1
Screening primario	5	1	4	1	0	0	1

15 documenti di indirizzo e 39 documenti di sintesi hanno risposto ai quesiti selezionati.

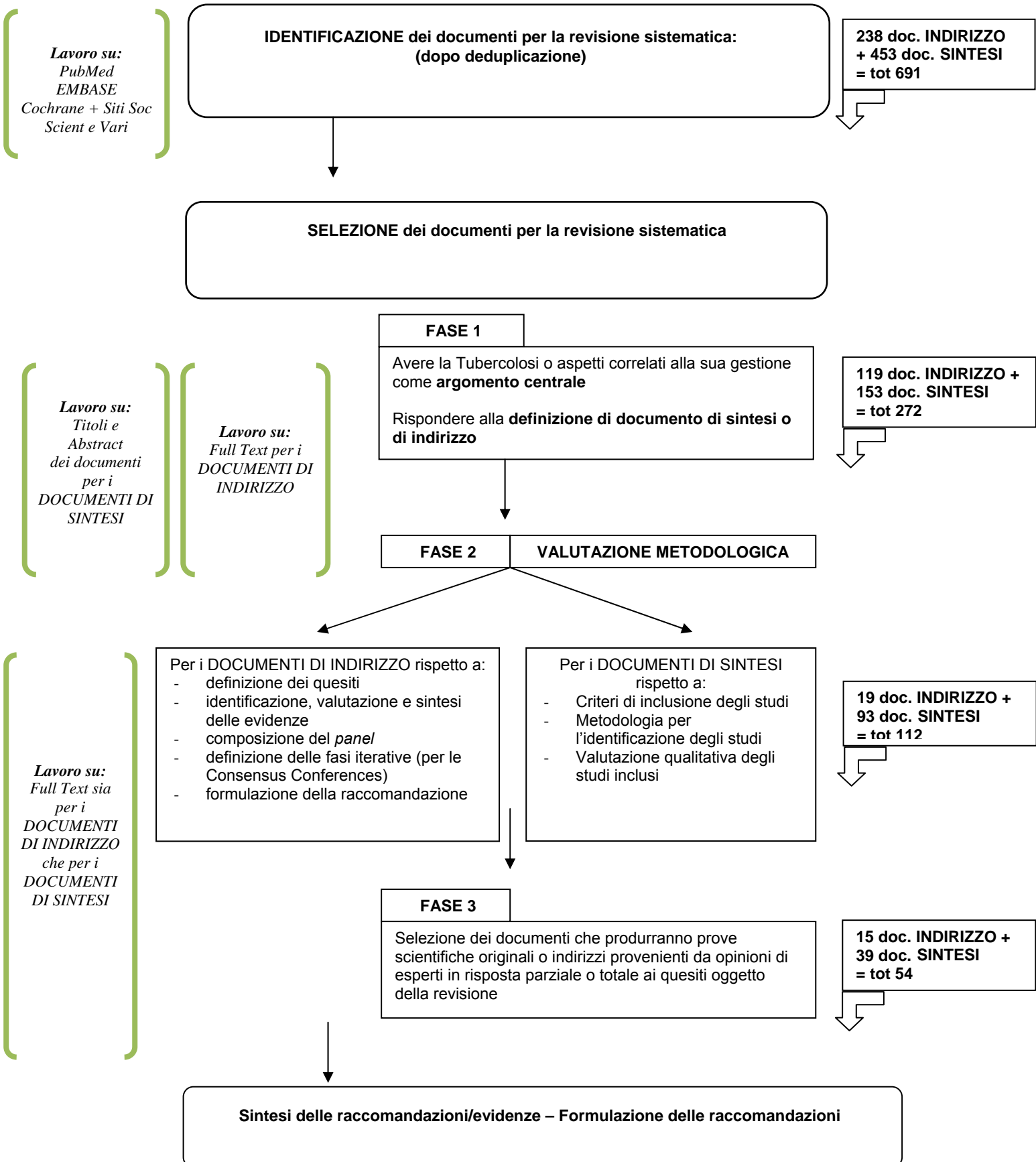
Tali documenti sono riportati nella bibliografia e corrispondenti ai documenti di indirizzo dai numeri 1 a 15 e ai documenti di sintesi dai numeri 16 a 54.

Sintesi delle raccomandazioni /evidenze – Formulazione delle raccomandazioni

Per ogni quesito sono stati estratti i dati rilevanti con valutazione di qualità metodologica appropriata in relazione alla tipologia di documento. E' stato redatto un documento riassuntivo dei contenuti dei documenti di indirizzo e di sintesi. A sua volta, il contenuto delle griglie è stato sintetizzato in tabelle di evidenza che sono state sottoposte al Comitato di Redazione. Sulla base

di questa sintesi il Comitato di Redazione ha formulato la prima bozza di raccomandazioni che è stato sottoposta al comitato di lettura. Il Comitato di Redazione ha valutato le osservazioni pervenute dal comitato di lettura, ed ha deciso con parere motivato se accoglierle o meno. Ha formulato quindi la versione finale delle raccomandazioni di seguito riportata.

ALGORITMO VALIDO SIA PER I DOCUMENTI DI INDIRIZZO CHE PER I DOCUMENTI DI SINTESI



5 RACCOMANDAZIONI: GESTIONE DEI CONTATTI (C)

1. Quando avviare l'indagine?

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

Il quesito scelto dal comitato di redazione e per il quale sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi è stato il seguente:

❖ *Quando avviare l'indagine per la ricerca di contatti: caratteristiche del caso indice*

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

Quando avviare l'indagine

➤ Secondo le LG CDC 2005⁵ (LIV 2) la ricerca dei contatti deve essere iniziata se a un paziente indice viene diagnosticata una TB polmonare, laringea o pleurica, sospetta o accertata. Viene raccomandata l'indagine se l'esame batteriologico dell'escreato è positivo, a meno che non risultino negativi i test di amplificazione. La ricerca dei contatti viene ulteriormente raccomandata se l'esame batterioscopico è negativo per BAAR su 3 campioni di escreato, ma la radiografia del torace mostra cavitazioni. Alla ricerca dei contatti dei soggetti con positività dell'esame diretto o colturale e TB cavitaria deve essere assegnata la priorità assoluta.

➤ Le LG NICE¹⁵ (LIV 1) raccomandano che ogni qualvolta venga diagnosticata una TB attiva il clinico deve informare i colleghi competenti, in modo che venga valutata la necessità di condurre la ricerca immediata dei contatti (*studi non analitici o opinione di esperti*)

Definizione del periodo di contagiosità del caso indice

➤ Secondo le LG CDC 2005⁵ (LIV 2) (*opinione di esperti*), ai fini della ricerca dei contatti, si considera l'inizio del periodo di contagiosità a partire da tre mesi prima della diagnosi di TB del caso indice. In circostanze particolari, tuttavia, deve essere considerato un periodo di contagiosità più lungo. Il periodo di contagiosità del caso indice può essere considerato chiuso quando siano soddisfatti i seguenti criteri:

- somministrazione di un trattamento efficace (dimostrato dai risultati di suscettibilità del micobatterio tubercolare) per un tempo uguale o maggiore a due settimane
- riduzione dei sintomi
- risposta microbiologica (riduzione della carica bacillare dell'espettorato)

Contagiosità per caratteristiche del caso indice

➤ Secondo le LG CDC 2005⁵ (LIV 2) il periodo di contagiosità raccomandato per la ricerca dei contatti è da mettersi in relazione alle caratteristiche della malattia tubercolare:

Caratteristiche del caso indice			
Sintomi di TB	Positività dell'escreato	Cavitazione	Periodo minimo di contagiosità raccomandato
si	no	no	3 mesi antecedenti l'insorgenza dei sintomi o del primo reperto di malattia compatibile con TB

si	si	si	3 mesi antecedenti l'insorgenza dei sintomi o del primo reperto di malattia compatibile con TB
no	no	no	4 settimane antecedenti la data della sospetta diagnosi
no	si	si	3 mesi antecedenti il rilievo di segni o sintomi compatibili con TB

Fattori predittivi di trasmissione

➤ Secondo le LG CDC 2005⁵ (LIV 2) la decisione di ricercare i contatti di un paziente indice dipende dalla presenza di fattori predittivi di trasmissione della malattia:

- 1) sede anatomica:
 - a. TB polmonare e laringea: con alcune eccezioni soltanto le forme di TB polmonare e laringea trasmettono l'infezione.
 - b. TB pleurica: per la ricerca dei contatti la malattia pleurica è analoga a quella delle forme polmonari perché le colture dell'escreato possono risultare positive anche quando la radiografia del torace risulti normale
 - c. forme extrapolmonari: raramente le forme extrapolmonari possono trasmettere infezione durante esecuzione di procedure mediche che rilascino aerosol
- 2) microbiologia dell' escreato: la positività della sola coltura è stata associata ad una contagiosità inferiore a quella riscontrabile in caso di positività dell'esame diretto. Sebbene il significato della positività di campioni respiratori diversi dall'escreato (aspirato bronchiale o BAL) non è stato ben determinato viene raccomandato comunque che questi campioni siano considerati equivalenti all' escreato.
- 3) reperti radiologici: i pazienti con cavitazioni polmonari sono più contagiosi rispetto agli altri pazienti con malattia polmonare non cavitaria. L'importanza di piccole cavitazioni polmonari identificate mediante TC non è stata determinata. In pazienti severamente immunodepressi sono state segnalate epidemie da pazienti con negatività radiologica ma con una TB endobronchiale, altamente contagiosa. Nei pazienti affetti da HIV/TB è riscontrata una positività dello escreato in percentuale significativa (3% anche con quadri radiologici normali).
- 4) comportamenti che aumentano l'aerosolizzazione delle secrezioni respiratorie: la gravità e la frequenza della tosse non sono predittive di contagiosità; il canto è associato ad incremento di trasmissione dell'infezione. Lo stile di vita comprese le attività ricreative che il caso indice conduce potrebbe contribuire alla contagiosità in quanto si può verificare un incremento del numero di contatti ed una aumentata intensità di esposizione.
- 5) infezione da HIV: data la presentazione clinico- radiologica, che di solito è inusuale nei soggetti con bassa conta di linfociti CD4, è possibile che il ritardo diagnostico incrementi la probabilità di trasmissione. I pazienti con HIV/TB e bassa conta di linfociti CD4 frequentemente presentano reperti radiologici inusuali. In particolare hanno meno probabilità di sviluppare infiltrazioni e cavitazioni dei lobi superiori e più frequentemente presentano adenopatie.
- 6) la contagiosità si riduce dopo aver iniziato un efficace trattamento antitubercolare, anche se non è predicibile il tasso di riduzione dei numeri di micobatteri nell'escreato per ciascun paziente.

Test di amplificazione degli acidi nucleici

➤ Secondo le LG NICE¹⁵ (LIV 1):

- I test per la diagnosi rapida per *M. tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M.bovis*, *M .Africanum*) su campioni primari vanno eseguiti solo se 1) la conferma rapida della diagnosi di TB in un paziente escreato positivo ne modificherebbe le cure, oppure 2) prima di condurre una ricerca dei contatti di ampia scala (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)
- I medici dovrebbero ancora considerare una diagnosi di TB non-respiratoria in caso di negatività dei test rapidi, per esempio su liquor o su urine (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti oppure studi caso controllo ben condotti o studi di coorte ben condotti con basso rischio di bias e moderata probabilità che la*

relazione sia causale e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati)

- Prima di condurre una iniziativa di ricerca dei contatti di ampia scala (per esempio scuole o ospedali) è opportuna la conferma di specie di *M. tuberculosis* su materiali positivi alla microscopia o alla coltura (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- I test per la diagnosi rapida per l'identificazione di *M. tuberculosis complex* deve essere condotta su campioni biotici solo se. 1) tutti i campioni sono stati conservati in maniera appropriata in formalina, e 2) siano visibili BAAR al microscopio (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

➤ Secondo le LG CDC 2005⁵ (LIV 2) la ricerca dei contatti non deve essere condotta se, in presenza di un campione positivo per BAAR, sono negativi i test di amplificazione approvati.

Periodo di esposizione del contatto

➤ Secondo le LG CDC 2005⁵ (LIV 2) il periodo di esposizione per un contatto è determinato dal tempo che ha trascorso con il paziente indice durante il periodo di contagiosità. Se vi sono contatti particolarmente suscettibili vanno applicati criteri di definizione della fine del periodo di contagiosità più severi. Un paziente che ritorni ad una situazione di convivenza in comunità o con soggetti suscettibili all'infezione tubercolare dovrà avere per lo meno tre espettorati negativi per BAAR consecutivi raccolti ad un minimo di 8 ore di distanza (di cui almeno uno raccolto al mattino) prima di essere dichiarato non contagioso.

Caratteristiche del caso indice e grado di contagiosità: bambini

➤ Secondo le LG CDC 2005⁵ (LIV 2) La trasmissione da parte di bambini di età <10 anni è infrequente; la ricerca dei contatti in casi pediatrici deve essere intrapresa solo in circostanze speciali.

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA 2005⁶ i bambini ed i giovani adulti con TB primaria sono raramente contagiosi e pertanto non devono essere esclusi dalle attività o essere isolati in ospedale (LIV 2, *fortemente raccomandato, evidenze basate su almeno un trial ben disegnato, studi di coorte o caso-controllo, studi comparativi, risultati da studi non controllati*). I bambini e gli adolescenti di ogni età che presentino caratteristiche di malattia "di tipo adulto" (ad es. tosse produttiva e lesioni cavitaree o lesioni estese del lobo superiore alla RX del torace) dovranno essere considerati potenzialmente contagiosi al momento della diagnosi (*fortemente raccomandato, evidenze basate su almeno un trial ben disegnato, studi di coorte o caso-controllo, studi comparativi, risultati da studi non controllati*). I bambini con sospetta o provata TB congenita dovranno essere considerati contagiosi (*fortemente raccomandato, evidenze basate su almeno un trial ben disegnato, studi di coorte o caso-controllo, studi comparativi, risultati da studi non controllati*).

Chiusura del periodo di contagiosità secondo le LG CDC 2005⁵ (LIV 2)

Il periodo di contagiosità si chiude quando sono soddisfatti i seguenti criteri:

- 1) Sia stato somministrato un trattamento efficace (dimostrato dai test di farmaco sensibilità su *M. tuberculosis*) per un periodo superiore a 2 settimane
- 2) Si dimostri una riduzione dei sintomi
- 3) Vi sia una risposta batteriologica (cioè riduzione del grado della positività dell'esame diretto dell'escreato)

Criteri più restrittivi dovrebbero essere applicati qualora esista la possibilità di un coinvolgimento di contatti particolarmente suscettibili. Un paziente che ritorni in comunità o in qualsiasi situazione di convivenza, con la possibilità di esposizione per soggetti suscettibili dovrà aver conseguito almeno 3 escreti consecutivi negativi per BAAR (a distanza di almeno 8 ore e con almeno un campione raccolto al mattino presto).

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI SINTESI

Contagiosità dei pazienti HIV+

• Cruciani e coll.⁴⁷ (LIV 2) ha condotto una metanalisi di 6 studi comprendenti 1240 operatori sanitari che hanno avuto contatto con pazienti TB in soggetti HIV+ o HIV-: i tassi di conversione riscontrati del TST erano simili, indipendentemente dalla positività HIV. Tuttavia considerando solo

3 studi condotti durante focolai epidemici nosocomiali di MDR TB, i tassi di conversione TST erano superiori tra i contatti di pazienti HIV (casi indice). Nello stesso lavoro viene riportata una seconda metanalisi di 11 studi su 10714 contatti familiari di pazienti TB che evidenzia una prevalenza della positività TST e della malattia attiva simili in maniera indipendente dalla positività HIV dei casi indice. Tali dati indicano che i pazienti HIV+ non sono intrinsecamente più contagiosi nei confronti dei propri contatti rispetto ai pazienti HIV negativi.

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Dai documenti di indirizzo considerati (NICE ¹⁵, CDC 2005 ⁵, ATS/CDC/IDSA 2005 ⁶) emerge che:

- La ricerca dei contatti deve essere iniziata ogni qualvolta venga notificato un caso di TB attiva. **(Liv 1)** (*studi non analitici o opinione di esperti*)
- Viene raccomandata l'indagine se l'esame batteriologico dell'escreato è positivo, a meno che non risultino negativi i test di amplificazione. **(Liv 2)** (*non gradazione*)
- La ricerca dei contatti deve essere iniziata se al paziente indice viene diagnosticata una TB polmonare, laringea o pleurica, sospetta o accertata, se l'esame batteriologico dell'escreato risulti positivo, a meno della negatività dei test di amplificazione. **(Liv 2)** (*non gradazione*)
- La ricerca dei contatti viene ulteriormente raccomandata se l'esame batterioscopico è negativo per BAAR su 3 campioni di escreato, ma la radiografia del torace mostra cavitazioni. **(Liv 2)** (*non gradazione*)
- I test per la diagnosi rapida per *M. tuberculosis complex* (*M. tuberculosis, M.bovis, M .Africanum*) su campioni primari vanno eseguiti solo se 1) la conferma rapida della diagnosi di TB in un paziente escreato positivo ne modificherebbe le cure, oppure 2) prima di condurre una ricerca dei contatti di ampia scala. **(Liv 1)** (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)
- I medici dovrebbero ancora considerare una diagnosi di TB non-respiratoria in caso di negatività dei test rapidi, per esempio su liquor o su urine. **(Liv 1)** (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti oppure studi caso controllo ben condotti o studi di coorte ben condotti con basso rischio di bias e moderata probabilità che la relazione sia causale e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)
- Prima di condurre una iniziativa di ricerca dei contatti di ampia scala (per esempio scuole o ospedali) è opportuna la conferma di specie di *M. tuberculosis* su materiali positivi alla microscopia o alla coltura. **(Liv 1)** (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)
- Alla ricerca dei contatti dei soggetti con positività dell'esame diretto o colturale e TB cavitaria deve essere assegnata la priorità assoluta. **(Liv 2)** (*non gradazione*)
- Si devono considerare come predittivi di probabilità di trasmissione di malattia i seguenti fattori: sede anatomica di malattia, microbiologia dell'escreato, aspetto radiologico della malattia, situazioni che possono modificare la possibilità di trasmissione di malattia, infezione da HIV nel caso indice. **(Liv 2)** (*non gradazione*)
- Il periodo di esposizione di un contatto è determinato dal tempo che ha trascorso con il paziente indice durante il periodo di contagiosità **(Liv 2)** (*non gradazione*)
- I bambini ed i giovani con forma primaria di TB sono raramente contagiosi **(Liv 2)** (*fortemente raccomandato, evidenze basate su almeno un trial ben disegnato, studi di coorte o caso-controllo, studi comparativi, risultati da studi non controllati*)
- I bambini ed i giovani con forma cavitaria di TB sono contagiosi **(Liv 2)** (*fortemente raccomandato, evidenze basate su almeno un trial ben disegnato, studi di coorte o caso-controllo, studi comparativi, risultati da studi non controllati*)
- I bambini con TB congenita sono da considerarsi contagiosi **(Liv 2)** (*fortemente raccomandato, evidenze basate su almeno un trial ben disegnato, studi di coorte o caso-controllo, studi comparativi, risultati da studi non controllati*)

RACCOMANDAZIONI

C 1.1 Per ogni paziente nel quale venga posta una diagnosi di TB respiratoria va determinato il grado di contagiosità in base alla localizzazione anatomica (polmonare o laringea), ai reperti microbiologici (positività dell'espettorato per bacilli alcol-acido resistenti [BAAR] all'esame

micoscopico) e radiologici (presenza di cavitazioni) e ad altri elementi che favoriscano la contagiosità (tosse frequente, canto, contatti sociali frequenti in spazi confinati) ai fini delle conseguenti decisioni sulla ricerca, screening e trattamento dei contatti. **A**

C 1.2 La ricerca dei contatti va iniziata per ogni caso di TB respiratoria con positività per BAAR dell'esame microscopico di campioni biologici respiratori: espettorato spontaneo o indotto, liquido di lavaggio broncoalveolare, aspirato bronchiale. **A**

C 1.3 Prima di avviare la ricerca dei contatti, soprattutto quando sia ipotizzabile che tale attività possa coinvolgere un elevato numero di persone, appare opportuno eseguire sul campione con positività microscopica per BAAR un test di amplificazione diretto al fine di confermare la diagnosi. **D**

C 1.4 La ricerca dei contatti va intrapresa anche in caso di TB pleurica o di TB respiratoria laddove i campioni respiratori, negativi alla microscopia, risultino positivi alla coltura e/o ai test di amplificazione diretti specifici per Myc. tuberculosis complex (MTC). **B**

C 1.5 La ricerca dei contatti può essere intrapresa in caso di TB respiratoria con negatività dell'esame microscopico e ai test di amplificazione diretta, ove esistano fattori di aumentata suscettibilità dei contatti. La necessità di proseguire lo screening ed il trattamento dei contatti, va quindi rivalutata quando si renda disponibile il risultato dell'esame colturale. **C**

C 1.6 La ricerca dei contatti non è indicata in caso di TB extrapolmonare. **A**

2. Su chi eseguire l'indagine?

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

I quesiti scelti dal comitato di redazione e per i quali sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi sono i seguenti:

- ❖ *Chi includere nell'indagine*
- ❖ *Quando concludere l'indagine*
- ❖ *Come informare i contatti*

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

Chi includere nell'indagine

Definizione di contatto stretto

- Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) le evidenze disponibili (letteratura UK) non ne permettono la definizione.
- Secondo le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2) i termini "stretto" e "casuale" frequentemente utilizzati per descrivere le esposizioni e i contatti non sono stati universalmente descritti e pertanto scarsamente utilizzabili nell'ambito della LG. E' per questo più opportuno categorizzare i gradi di esposizione per grandezza dell'ambiente condiviso.
- Le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2) suggeriscono che gli operatori di sanità pubblica devono stabilire a quali ricerche di contatti assegnare la priorità e quali contatti valutare per primi. La decisione di iniziare la valutazione dei contatti deve essere considerata se il caso indice ha un sospetta o confermata TB polmonare, pleurica o laringea. La ricerca dei contatti è raccomandata se il caso indice è batterioscopico positivo, a meno che il risultato dei test molecolari (PCR, rRNA) per *M. tuberculosis* non sia negativo. E' anche indicata se, in assenza di riscontro di positività dell'escreato si riscontrino cavitazioni polmonari dagli esami radiologici. Tutti i campioni respiratori vanno considerati alla stessa stregua dell'espettorato per avviare l'indagine. L'indagine va avviata anche in presenza di positività dei test molecolari senza positività dell'escreato.
- Secondo le LG ATS/CDC/IDSA 2005 ⁶ (LIV 2) La ricerca dei contatti è una componente critica del controllo della TB (*molto raccomandato, opinione di esperti*). I dipartimenti statali e di salute pubblica locali dovrebbero sviluppare protocolli per la conduzione della ricerca dei contatti che identifichi responsabili per ogni livello dell'indagine, evidenziando i processi che massimizzano l'efficienza della ricerca nell'ambito delle risorse disponibili (*molto raccomandato, opinione di esperti*). I programmi di controllo della TB dovrebbero prevedere procedure per l'esecuzione volontaria del test HIV (*raccomandato con limiti di implementazione, opinione di esperti*).

Ricerca dei contatti tra i bambini

Raccomandazioni LG ATS/CDC/IDSA 2005 ⁶ (LIV 2):

- Gli adulti che accompagnano e visitano i bambini con TB devono essere valutati appena possibile per escludere la possibilità che siano fonte dell'infezione. Questi adulti dovrebbero essere sottoposti ad una radiografia del torace per escludere una TB attiva e prevenire la possibilità di trasmissione all'interno delle strutture sanitarie (*molto raccomandato, almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*).

➤ In caso di bambini di età inferiore ai 4 anni nei quali venga riscontrata una ITL è raccomandata la valutazione per le persone che condividano la residenza con il bambino o quelli a stretto contatto (*raccomandato con limiti di implementazione, almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*)

Definizione della lista dei contatti

➤ Secondo le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2) la chiave per un'efficiente ricerca dei contatti è stabilire delle priorità. Vanno elencati tutti i possibili luoghi di trasmissione indipendentemente dal tempo che il paziente ha trascorso in ciascun luogo. Le priorità vanno stabilite sulla base del tempo trascorso dal paziente indice e le decisioni riguardanti la ricerca dei siti e dei contatti devono essere intraprese dopo aver raccolto tutte le informazioni. Per ogni situazione di contagio l'intervistatore deve chiedere i nomi dei contatti ed il tipo, la frequenza, la durata dell'esposizione. Vanno riportate le condizioni generali di salute dei contatti e le recenti malattie note dei contatti.

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA ⁶ (LIV 2, *molto raccomandato, almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*) l'esecuzione del test tubercolinico nei contatti dovrebbe essere considerato la priorità in tutti coloro che siano ad alto rischio di progredire da ITL a TB attiva sulla base dei fattori di rischio per la progressione (età inferiore a 5 anni, infezione da HIV, altre condizioni immunosoppressive)

➤ Secondo le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2) Lo schema di priorità è basato sulla probabilità di infezione e sui rischi potenziali individuali del contatto qualora venisse infettato. Lo schema delle priorità seleziona i contatti che:

- hanno casi secondari di malattia TB
- hanno un'infezione tubercolare recente e più probabilmente beneficerebbero del trattamento
- sono contatti suscettibili (si ammalerebbero con maggiore probabilità di malattia TB se venissero infettati) o vulnerabili (maggior morbilità).

Fattori per assegnare un grado di priorità

Raccomandazioni LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2):

- 1) caratteristiche del paziente indice (vedi contagiosità)
 - Caratteristiche dei contatti: età inferiore a 5 anni
 - Stato immunitario: infezione da HIV, assunzione di prednisone od un suo equivalente (>15 mg per più di 4 settimane), altri agenti immunosoppressivi (chemioterapia, farmaci contro il rigetto d'organo, antagonisti del TNF alfa)
 - altre condizioni mediche: essere sottopeso, silicosi, diabete mellito, gastrectomia, bypass digiuno ileale
- 2) esposizione: il volume di aria, i tassi di ventilazione, e la circolazione dell'aria predicono la probabilità di trasmissione in uno spazio chiuso. Il volume di aria condiviso da un paziente affetto da TB e i contatti diluisce le particelle contagiose, sebbene questa relazione non sia stata completamente validata dai dati epidemiologici. La probabilità dell'infezione dipende dall'intensità, frequenza e durata dell'esposizione.

Tempi di conduzione di una indagine

(LG CDC 2005 ⁵, LIV 2) La prima intervista al caso indice deve essere condotta entro 1 giorno lavorativo dalla notifica dei casi contagiosi ed entro 3 giorni lavorativi per gli altri casi. L'intervista deve essere condotta in ospedale, a casa del paziente o in una conveniente sede che rispetti al privacy del paziente. E' raccomandato un minimo di 2 interviste a distanza di 2 settimane

Gruppi a rischio di TB attiva

Secondo le LG ATS/CDC/IDSA 2000 ¹⁰ (LIV 2) le persone ad alto rischio di TB sono soggetti che abbiano recentemente contratto l'infezione o che abbiano particolari fattori di rischio. Si raccomanda un approccio flessibile per la ricerca di soggetti ad alto rischio, che devono essere identificati sulla base dei trend locali epidemiologici.

Vengono indicate le seguenti incidenze di TB attiva in persone con TST positivo, per fattori di rischio selezionati:

- Infezione tubercolare recente (< 1 anno) (12.9 casi/1000/anno)
- Infezione da HIV
- Tossicodipendenza iniettiva
- Silicosi
- Segni radiologici compatibili con pregressa TB
- Deviazione standard rispetto al peso (maggiore per peso inferiore del 15%)

Viene indicato il rischio relativo di sviluppare TB attiva per condizioni cliniche selezionate:

- Silicosi (RR 30)
- Diabete mellito (RR 2.0-4.1)
- Insufficienza renale cronica/dialisi (RR 10.0-25.3)
- Gastrectomia (RR 27-63)
- Bypass digiuno-ileale (RR 27-63)
- Trapianto di organo solido (renale RR 37, cardiaco RR 20-74)
- Carcinoma di testa e collo (RR 16)

Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*) Gli operatori sanitari debbono essere consapevoli che alcuni gruppi di persone con ITL sono a più alto rischio di sviluppare TB attiva:

- Soggetti HIV +
- Tossicodipendenti iniettivi
- soggetti trapiantati di organo solido
- soggetti affetti da neoplasia maligna
- soggetti portatori di bypass digiuno-ileale
- pazienti affetti da Insufficienza renale cronica o emodializzati
- pazienti gastrectomizzati
- pazienti che ricevono trattamento con anti-TNF
- soggetti con silicosi

I soggetti appartenenti a questi gruppi dovrebbero essere informati sui rischi e sui sintomi di TB, sulla base della valutazione del rischio individuale, di solito con una lettera scritta del tipo “informa e consiglia”

A chi deve essere offerto lo screening

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1, *Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*) lo screening dovrebbe essere offerto a tutti i contatti familiari di soggetti affetti da TB attiva, indipendentemente dal sito di infezione. Si definiscono contatti familiari tutti coloro che condividano col paziente il bagno, la cucina, o il salotto con il caso indice. Contatti con un'esposizione cumulativa di 8 ore in uno spazio ristretto equivalente ad uno spazio domestico deve essere annoverato ad un contatto domestico. Per i pazienti con TB contagiosa devono essere valutati contatti stretti diversi da quelli familiari. Si dovranno includere partner, visitatori frequenti del domicilio del caso indice. Informazioni devono essere offerte a tutti i contatti di pazienti con TB contagiosa. Occasionalmente un collega di lavoro può essere assimilato ad un contatto stretto. Tutti i contatti con un'esposizione cumulativa di 8 ore in uno spazio ristretto equivalente ad uno spazio domestico deve essere annoverato ad un contatto domestico.

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA 2000 ¹⁰ (LIV 2) i programmi di test tubercolinici mirati dovrebbero essere disegnati con lo scopo di identificare persone ad alto rischio di TB che beneficerebbero del trattamento dell'ITL. Secondo questo principio questi programmi dovrebbero essere condotti nei gruppi a rischio per infezione recente da *M. tuberculosis* e in coloro i quali, indipendentemente dalla durata dell'infezione, sono ad aumentato rischio di progressione a malattia tubercolare. Vengono scoraggiate le valutazioni in assenza di una precisa pianificazione del trattamento eventuale dei soggetti con TST positivo.

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA ⁶ (LIV 2) La valutazione mediante TST dei contatti dovrebbe valutare primariamente chi tra i contatti ha una alta probabilità di progressione da ITL a TB attiva sulla base della valutazione del rischio di trasmissione e la presenza di fattori di rischio nel contatto

per la progressione (es. età inferiore a 5 anni, infezione da HIV o altre patologie immunosoppressive) (*molto raccomandato in tutte le circostanze; almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*).

Contatti occasionali rispetto ai contatti stretti e rischio di TB

(LG NICE ¹⁵, LIV 1) [Del Castillo OD. Investigation of tuberculosis contacts in a non hospital pneumology practice. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious disease* 1999;18(11):790-795]

Outcomes	Contatti stretti	Contatti casuali	Associazione/significato statistico	Valutazione NICE
ITL	488 (55.9%)	94 (26.4%)	OR 3.54	3+
TB attiva	40 (4.6%)	2 (0.6%)	OR 8.51	3+

Contatti casuali

Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) i contatti casuali (compresi la maggior parte di quelli sul luogo di lavoro) non devono essere considerati per lo screening (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*).

Il bisogno di identificare contatti casuali di persone affette da TB dovrebbe essere valutato se il caso indice è giudicato particolarmente contagioso o vi sia un contatto che abbia un particolare rischio di contrarre la TB (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Ricerca dei contatti di TB MDR

Secondo le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2) la comparsa di MDR TB non cambia le raccomandazioni per l'assegnazione delle priorità dei contatti. Speciali considerazioni vanno fatte quando la resistenza si acquisisce durante il trattamento in quanto questi pazienti possono avere avuto prolungati periodi di contagiosità.

Modalità di esecuzione dello screening

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1, *Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*) lo screening dei contatti di TB contagiosa dovrà comprendere:

- Test standard (TST) per la diagnosi della ITL per quelli di età ≤35 aa, considerando conseguentemente la vaccinazione con BCG o il trattamento per ITL dopo che sia stata esclusa una TB attiva.
- Deve essere presa in considerazione l'esecuzione di test IGRA 6 settimane dopo il Test di *Mantoux*, considerando conseguentemente la vaccinazione con BCG o il trattamento per ITL dopo che sia stata esclusa una TB attiva, nei soggetti che:
 - o non siano stati vaccinati e
 - o siano contatti stretti di un soggetto bacillifero e
 - o siano *Mantoux* negativi (< 6mm)
- Radiografia del torace (se non sussistano controindicazioni) per i soggetti di età maggiore di 35 aa, anche per esclusione definitiva di TB attiva

Quando concludere l'indagine

Metodo dei cerchi concentrici secondo le LG CDC ⁵ (LIV 2)

Nel modello dei cerchi concentrici la ricerca dei contatti dovrà estendersi fino a che il tasso di risultati positivi ai test cutanei dei contatti sia indistinguibile dalla prevalenza dei risultati positivi nella comunità. La chiave per un'efficiente ricerca dei contatti è stabilire delle priorità. Vanno elencati tutti i possibili luoghi di trasmissione indipendentemente dal tempo che il paziente ha trascorso in ciascun luogo. Le priorità vanno stabilite sulla base del tempo trascorso dal paziente indice e le decisioni riguardanti al ricerca dei siti e dei contatti devono essere intraprese dopo aver raccolto tutte le informazioni. Per ogni situazione di contagio l'intervistatore deve chiedere dei nomi

dei contatti e del tipo, la frequenza, la durata dell'esposizione. Vanno riportate le condizioni generali di salute dei contatti e le recenti malattie note dei contatti.

Metodo del sasso nello stagno secondo le LG NICE¹⁵ (LIV 1)

L'indagine deve essere condotta con il metodo del "sasso nello stagno". I contatti più stretti debbono essere trovati e valutati per primi.

Come informare i contatti

Secondo le LG NICE¹⁵ (LIV 1) tutti i contatti devono ricevere adeguate informazioni (*studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*).

INFORMAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI SINTESI

- Bates e coll.¹⁹ (LIV 1b) ha condotto una metanalisi di 24 studi per valutare l'effetto del fumo sulla infezione TB, la malattia TB e la mortalità TB dimostrando che il fumo rappresenta un fattore di rischio per l'infezione TB e la malattia TB. Tuttavia non è chiaro se costituisca un fattore di rischio aggiuntivo per il rischio di mortalità in persone che abbiano già un TB attiva.
- Lin HH e coll.¹ (LIV 1a) ha condotto una revisione sistematica e metanalisi di 33 studi osservazionali sulla associazione tra TB e fumo di sigaretta, esposizione al fumo passivo e contaminazione dell'aria in ambienti chiusi. I risultati dimostrano che il fumo di tabacco è correlato alla TB: i fumatori hanno un maggior rischio di avere un test TST positivo, di sviluppare una TB attiva e di morire per TB. Anche il fumo passivo e la contaminazione dell'aria in ambienti chiusi sono associate, con forza minore, al rischio di TB.
- Slama K e coll.⁵³ (LIV 1b) ha condotto una metanalisi di 42 studi riguardanti l'associazione tra tabacco e TB: le evidenze erano forti per l'associazione tra fumo e malattia TB, moderate per l'associazione tra esposizione secondaria al fumo e malattia TB tra fumo e TB già trattata, e limitate per l'associazione tra fumo e mortalità da TB.

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Dai documenti di indirizzo considerati (NICE¹⁵, CDC 2005⁵, ATS/CDC/IDSA 2005⁶) emerge che:

- Si devono considerare come predittivi di probabilità di trasmissione di malattia i seguenti fattori: sede anatomica di malattia, microbiologia dell'escreato, aspetto radiologico della malattia, situazioni che possono modificare la possibilità di trasmissione di malattia, infezione da HIV nel caso indice. **(Liv 2) (non gradazione)**
- I termini "stretto" e "casuale" frequentemente utilizzati per descrivere le esposizioni e i contatti nell'attività di ricerca dei contatti non sono stati universalmente descritti e pertanto scarsamente utilizzabili nell'ambito della LG. E' per questo più opportuno categorizzare i gradi di esposizione per grandezza dell'ambiente condiviso. **(Liv 1) (Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale), Liv 2 (non gradazione)**
- Lo screening dovrebbe essere offerto a tutti i contatti familiari (tutti coloro che condividano col paziente il bagno, la cucina, o il salotto con il caso indice o contatti con un'esposizione cumulativa di 8 ore in uno spazio ristretto equivalente ad uno spazio domestico) di soggetti affetti da TB attiva, indipendentemente dal sito di infezione. **(Liv 1) (Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)**
- Devono essere valutati contatti stretti diversi da quelli familiari. Si dovranno includere partner, visitatori frequenti del domicilio del caso indice. **(Liv 1) (Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)**
- I contatti occasionali (compresi la maggior parte di quelli sul luogo di lavoro) non devono essere considerati per lo screening. **(Liv 1) (RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati)**
- Il bisogno di identificare contatti occasionali di persone affette da TB dovrebbe essere valutato se il caso indice è giudicato particolarmente contagioso o vi sia un contatto che abbia un particolare rischio di contrarre la TB. **(Liv 1) (Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)**

- La comparsa di MDR TB non cambia le raccomandazioni per l'assegnazione delle priorità dei contatti. **(Liv 2)** *(non gradazione)*
- La chiave per un'efficiente ricerca dei contatti è stabilire delle priorità. Vanno elencati tutti i possibili luoghi di trasmissione indipendentemente dal tempo che il paziente ha trascorso in ciascun luogo. Le priorità vanno stabilite sulla base del tempo trascorso dal paziente indice e le decisioni riguardanti la ricerca dei siti e dei contatti devono essere intraprese dopo aver raccolto tutte le informazioni. Per ogni situazione di contagio l'intervistatore deve chiedere i nomi dei contatti ed il tipo, la frequenza, la durata dell'esposizione. Vanno riportate le condizioni generali di salute dei contatti e le recenti malattie note dei contatti. **(Liv 2)** *(non gradazione)*
- Le caratteristiche da considerare per assegnare un grado di priorità sono le seguenti: caratteristiche del paziente indice, caratteristiche dei contatti (età inferiore a 5 anni, stato immunitario, altre condizioni mediche che incrementino la suscettibilità all'infezione), intensità, frequenza e durata dell'esposizione (volume di aria, tassi di ventilazione, e circolazione dell'aria) **(Liv 2)** *(non gradazione)*, **Liv 1** *(Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*
- La prima intervista al caso indice deve essere condotta entro 1 giorno lavorativo dalla notifica dei casi contagiosi ed entro 3 giorni lavorativi per gli altri casi. L'intervista deve essere condotta di persona in ospedale, a casa del paziente o in una conveniente sede che rispetti la privacy del paziente. E' raccomandato un minimo di 2 interviste a distanza di 2 settimane. **(Liv 2)** *(non gradazione)*
- L'esecuzione del test tubercolinico nei contatti dovrebbe essere considerato la priorità in tutti coloro che siano ad alto rischio di progredire da ITL a TB attiva sulla base dei fattori di rischio per la progressione. **(Liv 2)** *(molto raccomandato in tutte le circostanze; almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati)*
- Lo screening dei contatti di TB contagiosa dovrà comprendere: Test standard (Intradermoreazione di *Mantoux*) per la diagnosi della ITL per quelli di età ≤ 35 aa, considerando conseguentemente la vaccinazione con BCG o il trattamento per ITL dopo che sia stata esclusa una TB attiva. Deve essere presa in considerazione l'esecuzione di test IGRA 6 settimane dopo il Test di *Mantoux* considerando conseguentemente la vaccinazione con BCG o il trattamento per ITL dopo che sia stata esclusa una TB attiva nei soggetti che: non siano vaccinati e siano contatti stretti di un soggetto bacillifero e siano *Mantoux* negativi ($< 6\text{mm}$). La radiografia del torace deve essere eseguita in tutti i contatti (se non sussistano controindicazioni) per i soggetti di età maggiore di 35 aa. **(Liv 1)** *(Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*
- Per la conclusione dell'indagine dovrà essere utilizzato il metodo dei cerchi concentrici o "del sasso nello stagno": la ricerca dei contatti dovrà estendersi fino a che il tasso di risultati positivi ai test cutanei dei contatti sia indistinguibile dalla prevalenza dei risultati positivi nella comunità **(Liv 1)** *(Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*, **Liv 2** *(non gradazione)*
- Tutti i contatti devono ricevere adeguate raccomandazioni a scopo educativo. **(Liv 1)** *(studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*
- Si considera l'inizio del periodo di contagiosità a partire da tre mesi prima della diagnosi di TB del caso indice (Liv 2); il periodo si riduce a 4 settimane in caso di assenza di cavitazioni alla radiografia del torace e in presenza di negatività dell'esame dell'escreato per BAAR. **(Liv 2)** *(non gradazione)*
- Il periodo di contagiosità si considera terminato quando: sia stato somministrato un trattamento efficace (dimostrato dai test di farmaco sensibilità su *M. tuberculosis*) per un periodo superiore a 2 settimane, si dimostri una riduzione dei sintomi, vi sia una risposta batteriologica (cioè riduzione del grado della positività dell'esame diretto dell'escreato) **(Liv 2)** *(non gradazione)*
- Un paziente che ritorni in comunità o in qualsiasi situazione di convivenza con possibile esposizione di soggetti suscettibili deve aver conseguito almeno 3 escreti consecutivi negativi per BAAR (a distanza di almeno 8 ore e con almeno un campione raccolto al mattino presto) **(Liv 2)** *(non gradazione)*

Dai documenti di sintesi considerati (3 metanalisi, una revisione sistematica) emerge che:

- Il fumo rappresenta un fattore di rischio per l'acquisizione di TB attiva e per mortalità da malattia tubercolare. **(LIV 1b, 1a)**

RACCOMANDAZIONI

C 2.1 Vanno prese in considerazione per la definizione della lista dei contatti persone che abbiano condiviso lo stesso spazio aereo ristretto con il caso indice, di norma nei tre mesi antecedenti la comparsa di segni e sintomi o del primo reperto di malattia compatibile con TB. **D**

C 2.2 I contatti identificati vanno classificati per livello di esposizione (metodo dei cerchi concentrici) tenendo in considerazione la durata dell'esposizione (durante il periodo di contagiosità) e la cubatura dell'ambiente condiviso. **D**

C 2.3 Sulla base della durata dell'esposizione i contatti possono essere classificati in: contatti familiari (condivisione dell'abitazione) e contatti assimilabili a quelli familiari (condivisione di uno spazio ristretto per un periodo cumulativo di durata elevata ad es. compagni di classe, reclusi nella stessa cella); contatti regolari (condivisione di uno spazio ristretto per un periodo cumulativo inferiore, ad esempio persone che utilizzano gli stessi mezzi di trasporto, che dividono regolarmente i pasti); contatti occasionali. **D**

C 2.4 Sulla base del rischio di progressione della malattia vanno considerate a rischio aumentato le seguenti categorie di persone:

- o Bambini di età uguale o inferiore a 5 anni
- o Persone con infezione da HIV, persone che assumano cronicamente farmaci immunosoppressori (inclusi chemioterapia antitumorale, farmaci contro il rigetto d'organo, antagonisti del TNF alfa), tossicodipendenti iniettivi, soggetti affetti da neoplasia maligna (solida o ematologica)
- o Persone affette da altre condizioni mediche: essere sottopeso, silicosi, diabete mellito, gastrectomia, bypass digiuno ileale, insufficienza renale cronica o emodializzati. **B**

C 2.5 Nella ricerca dei contatti va stabilito uno schema di priorità. **D**

C 2.6 La ricerca dei contatti andrà iniziata in primo luogo tra i contatti familiari ed assimilabili. **C**

C 2.7 La ricerca dei contatti andrà estesa anche ai contatti regolari e successivamente ai contatti occasionali qualora si rilevi tra i contatti già valutati un tasso di prevalenza dell'infezione TB superiore a quello atteso nella popolazione generale di riferimento, oppure qualora il caso indice abbia elevata contagiosità, secondo il modello dei cerchi concentrici. **D**

C 2.8 Nella valutazione dei contatti eleggibili allo screening, siano essi familiari o assimilabili, regolari o casuali, andrà data priorità ai contatti maggiormente suscettibili al rischio di progressione della malattia. **D**

C 2.9 E' auspicabile che i contatti ricevano adeguate informazioni sui rischi di sviluppare la malattia, sui sintomi di TB sulla base della valutazione del rischio individuale, possibilmente anche in forma scritta. Nell'attività di informazione appare opportuno avvalersi di mediatori culturali in aree ad alta prevalenza di immigrati. **D**

3. Come diagnosticare l'infezione TB latente/come escludere la malattia TB?

E' stato stimato che circa un terzo della popolazione mondiale ospita il MTB allo stato di latenza (infezione tubercolare latente o ITL). Nei soggetti immuno-competenti con ITL il rischio di sviluppare una malattia attiva è circa il 10% nel corso dell'intera vita, evenienza che nella metà dei casi si verifica nei primi 2-5 anni dall'esposizione/infezione. Il rischio è significativamente più elevato nei soggetti immunocompromessi, essendo del 5-10% per anno di vita negli individui coinfectati da HIV. Il test cutaneo alla tubercolina Intradermoreazione di Mantoux (TST) è il test che classicamente è stato utilizzato per la diagnosi della infezione tubercolare latente (ITL). E' un test che ha il vantaggio di essere economico e relativamente facile da somministrare ma che ha lo svantaggio di necessitare di un periodo definito per la lettura, obbligando il paziente a ritornare. Inoltre il test dimostra una quota significativa di falsi positivi (imputabili alla vaccinazione con BCG o ai micobatteri ambientali) e di falsi negativi in soggetti immunodepressi. Recentemente sono stati resi disponibili in commercio test per la diagnosi immunologica di infezione tubercolare "in vitro" che utilizzano proteine secretorie codificate dalla regione RD1 di *M. tuberculosis*, denominate ESAT-6 (early secretory antigen target-6) e CFP-10 (culture filtrate protein-10). Tali test, disegnati con lo scopo di superare i limiti di specificità e sensibilità del test cutaneo, si basano sulla capacità dei linfociti T effettori circolanti di produrre interferone gamma (IFN γ) a seguito di stimolazione specifica in vitro. I due test immunologici attualmente disponibili in commercio sono il QuantiFERON-TB Gold (QFT.TB) (Cellestis Ltd, Carnegie, Victoria, Australia), ed il T-SPOT.TB (TS.TB) (Oxford Immunotec, Abingdon, Gran Bretagna).

I quesiti scelti dal comitato di redazione e per i quali sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi sono i seguenti:

- ❖ Diagnosi di ITL
- ❖ Utilizzo di intradermoreazione e test su sangue, indicazioni e limiti
- ❖ Effetto booster e ripetizione degli esami
- ❖ Indagini per escludere la presenza di TB attiva, quali eseguire e su chi eseguirle?
- ❖ Casi particolari: HIV+, immunodepressi, bambini

Il comitato di redazione ha deciso, inoltre, di includere una valutazione dei dati di letteratura disponibili sulla valutazione del rapporto-costo efficacia nell'utilizzo dei test immunologici per la diagnosi di ITL.

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

Diagnosi dell'ITL

➤ Secondo le LG NICE 2006 ¹⁵ (LIV1) nelle persone asintomatiche l'esposizione e la possibile infezione tubercolare viene diagnosticata dalla positività del TST o del test immunologico su sangue basato sulla rilevazione di interferon gamma. Si considera che i soggetti con TST fortemente positivo siano stati contagiati da *M. tuberculosis*. Di queste presunte infezioni si presume che il 10-15% si trasformeranno in malattia attiva nel corso della vita con un incremento del rischio se il soggetto infetto è immunodepresso.

Per la diagnosi di ITL viene raccomandata (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*):

- una intradermoreazione di *Mantoux* standardizzata (in linea con il "Green Book" redatto dal Dipartimento di salute inglese)
 - I soggetti con *Mantoux* (TST) positiva o quelli in cui tale test non sia affidabile devono essere sottoposti a test immunologico per la rilevazione dell'interferon gamma (IGRA), se disponibile
 - Se il test non fosse conclusivo la persona dovrebbe essere inviata ad uno specialista in TB
- Secondo le LG CDC 2006 ¹ (LIV 2) per gli operatori e per i detenuti viene considerato un risultato positivo TST \geq 10mm. Tuttavia se è noto un contatto stretto con un paziente affetto da TB contagiosa verrà considerato positivo un risultato TST \geq 5 mm se il risultato basale era di 0 mm, oppure un incremento di 10 mm quando il risultato basale o precedente era < 10mm.

- Secondo le LG ATS/DC/IDSA 2000 ¹⁰ (LIV 2) si considera che siano state infettati di recente coloro in cui il TST si converte da negativo a positivo in un periodo di due anni

TST

➤ Secondo le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2) tutti i contatti classificati come ad elevata o media priorità che non abbiano un test pregresso tubercolinico positivo o una precedente malattia TB debbono praticare un test cutaneo al primo incontro. In caso di impossibilità, dovranno effettuarlo entro 7 giorni lavorativi dalla definizione della lista dei contatti (per i contatti ad alta priorità) oppure entro 14 giorni lavorativi dalla definizione della lista dei contatti (per i contatti a media priorità). Il TST si considera positivo se ≥ 5 mm.

➤ Secondo le LG IDSA ⁹ (LIV 2) bisogna eseguire un test cutaneo in tutti i contatti di TB polmonari (*Buona evidenza, almeno 1 trial ben disegnato senza randomizzazione, da studi analitici di coorte o caso- controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*). Il TST non è raccomandato in persone che non abbiano fattori di rischio per TB, in tali soggetti il rischio di falsi positivi è superiore al beneficio dell'identificazione della ITL. Il TST è semplice ed ha pochi effetti collaterali, ma il paziente deve ritornare per la lettura dell'esame dopo 48-72 ore e la lettura auto riportata non è affidabile; dato che molti pazienti non tornano per la lettura del risultato l'indicatore di performance viene stimato intorno all'80%. Il TST con il metodo *Mantoux* è un metodo efficace per l'identificazione delle persone con TB attiva o latente. I criteri per stabilirne la positività, in generale, sono i seguenti:

- 5mm: positivo per contatti recenti di una persona con TB attiva, pazienti HIV+, immunodepressi, persone con Radiografia suggestiva per un caso pregresso di TB;
- 10mm: positivo per recenti arrivi da paesi dove la prevalenza di TB è elevata, IVDU, bambini di età inferiore ai 4 anni, altre persone che in base alla loro condizione medica o sociale siano a maggiore rischio di esposizione alla TB o di progressione alla malattia TB;
- 15mm: positivo per persone a rischio non noto di esposizione alla TB o di progressione alla malattia TB

IL TST va somministrato secondo il metodo *Mantoux* tramite inoculazione intradermica di 0,1 ml di 5 Unità di tubercolina di PPD sulla superficie volare dell'avambraccio. La lettura deve avvenire dopo 48-72 ore. I test a punture multiple (Tine e Heaf) e la somministrazione di 1 TU e di 250 TU non sono sufficientemente accurati e non devono essere utilizzati.

- Secondo le LG ATS/CDC/IDSA ¹⁰ (LIV 2) i criteri di interpretazione indicati sono i seguenti:

TST \geq 5 mm di indurato	TST \geq 10 mm di indurato	TST \geq 15 mm di indurato
HIV+	Immigrati recenti (entro 5 anni) da paesi ad alta endemia	Persone senza fattori di rischio per TB
Contatti recenti di casi di TB	Tossicodipendenti iniettivi	
Modificazioni fibrotiche alla radiografia del torace compatibili con pregressa TB	Residenti ed impiegati di ambienti e comunità ad alto rischio: prigionieri, case di cura, ospedali e istituzioni sanitarie residenziali, rifugi per senza fissa dimora	
Pazienti trapiantati, immunodepressi	Personale di laboratorio di micobatteriologia	
	Soggetti con le seguenti patologie e condizioni: silicosi, diabete mellito, insufficienza renale cronica, alcune affezioni oncoematologiche, alcune neoplasie (es carcinoma di testa e collo), riduzione di peso \geq 10% del peso ideale, gastrectomia, bypass digiuno-ileale	
	Bambini di età <4 anni, bambini ed	

	adolescenti esposti ad adulti ad alto rischio	
--	---	--

Influenza della vaccinazione con BCG

Secondo le LG IDSA⁹ (LIV 2) i soggetti vaccinati in precedenza con BCG potrebbero avere dei risultati positivi al TST, ma la maggior parte degli esperti ritiene che queste persone ancora potrebbero beneficiare del trattamento per ITL in quanto potrebbero essere affetti da ITL anche in presenza di pregressa vaccinazione.

Effetto booster e ripetizione degli esami

Raccomandazioni LG CDC 2005⁵ (LIV 2): Ogni qualvolta il contatto è stato esposto al paziente indice fino a un periodo di tempo inferiore alle 8-10 settimane, necessarie per la rilevazione della positività del test cutaneo, lo stesso andrà ripetuto 8-10 settimane dopo l'ultima esposizione per identificare una eventuale conversione del test cutaneo (e quindi probabilmente un'esposizione recente). I contatti a bassa priorità, a limitata esposizione al caso indice e bassa probabilità di infezione recente, potrebbero avere un secondo test tubercolinico positivo come risultato del *boosting* della reattività immunologica. Per loro si preferisce l'utilizzo di un singolo test cutaneo alla fine del periodo finestra in quanto l'effetto booster può essere erroneamente interpretato come evidenza di infezione recente. La procedura "booster" non deve essere eseguita per i contatti: un contatto il cui secondo risultato sia positivo, successivamente ad un primo risultato negativo dovrà essere classificato come recentemente infetto.

Casi particolari: HIV, immunodepressi, bambini

Bambini

➤ In base alle LG CDC 2005⁵ (LIV 2): Bambini di età inferiore ai 5 anni: in quanto maggiormente suscettibili e vulnerabili sono classificati come contatti ad alta priorità e devono rivedere una valutazione medica completa, compresa una radiografia del torace. Se il test cutaneo iniziale è inferiore ai 5 mm e l'intervallo dall'ultima esposizione è inferiore alle 8 settimane, viene raccomandato il trattamento per la sospetta infezione tubercolare (profilassi del periodo finestra), dopo aver escluso la malattia tubercolare con la visita medica. Dopo un secondo test cutaneo, somministrato ad 8-10 settimane dall'ultima esposizione, la necessità del trattamento deve essere rivalutata: se il secondo test è negativo, il trattamento dovrà essere interrotto ed il bambino, se in buona salute, potrà essere dimesso dalla supervisione medica; se il secondo test è positivo, allora andrà completato il corso completo di trattamento per TB latente.

➤ Secondo le LG ATS/DC/IDSA 2005⁶ (LIV 2) La denuncia tempestiva di un caso sospetto di TB contagiosa è cruciale per la prevenzione della TB nei bambini (*molto raccomandato; almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*). La ricerca dei contatti di adulti con TB contagiosa è il più precoce intervento da intraprendere per la rilevazione precoce della TB nei bambini con ITL, che sono a rischio di progressione di malattia (*molto raccomandato; almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*). I bambini di età inferiore ai 5 anni, che siano stati identificati come contatti di persone con TB contagiosa dovranno ricevere una valutazione clinica, compreso il TST e RX torace, per escludere la TB attiva. Una volta esclusa i bambini con il test tubercolina positivo dovranno ricevere il trattamento completo per ITL. Analogamente, anche coloro che abbiano un risultato negativo alla tubercolina inizieranno il trattamento per presunta ITL: tale intervento è specialmente raccomandato per i minori di 3 anni ma è indicato per tutti i bambini minori di 5 anni. Un secondo test alla tubercolina è raccomandato 3 mesi dopo la conclusione dell'esposizione alla TB contagiosa. Se il secondo test risulta positivo occorre proseguire con il trattamento completo per ITL, altrimenti può essere interrotto (*molto raccomandato; almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*).

Immunodepressi

Secondo le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2) i contatti affetti da immunodepressione (esempio infezione da HIV) dovranno seguire lo stesso percorso dei bambini. Inoltre, anche se un test cutaneo somministrato più di 8 settimane dopo la fine dell'esposizione dovesse risultare negativo, viene raccomandato un corso completo di trattamento per TB latente, una volta che la valutazione medica abbia escluso la malattia tubercolare.

Test immunologici

- Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) i soggetti con *Mantoux* (TST) positiva o quelli in cui tale test non sia affidabile devono essere sottoposti a test immunologico per la rilevazione dell'interferon gamma (IGRA), se disponibile.
- Raccomandazioni LG CDC 2005 ⁴ sull'utilizzo del Quantiferon GOLD TB (LIV 2):
 - Da un punto di vista medico e di salute pubblica l'impiego del QFT-G è raccomandato per la diagnosi dell'infezione tubercolare latente e nella malattia tubercolare. Valori di positività del test ≥ 0.35 IU/ml sono compatibili con una infezione da *M. tuberculosis* probabile). Il test QFT-G può essere utilizzato in tutte le circostanze in cui è utilizzato il TST comprese l'investigazione dei contatti, la valutazione di immigrati recenti da paesi ad alta endemia con pregressa vaccinazione BCG, screening di operatori sanitari e altre valutazioni seriali per l'infezione tubercolare. Il test QFT-G deve essere utilizzato in sostituzione e non in aggiunta al test TST. Un test positivo per QFT-G deve determinare gli stessi interventi medici e di salute pubblica di un TST positivo. Non vi è alcuna ragione per far seguire ad un test QFT-G positivo un TST. Una volta esclusa la malattia tubercolare deve essere considerato il trattamento per ITL. Un test negativo in un adulto sano non richiede ulteriore valutazione. In alcuni soggetti contatti recenti con casi noti di TB contagiosa un test QFT-G negativo deve essere ripetuto 8-10 settimane dopo il periodo di esposizione, analogamente al TST. Un maggior tasso di risultati positivi è stato riportato nei test TST rispetto al QFT-G, in persone con o senza rischi riconosciuti per l'infezione tubercolare ad eccezione dei pazienti con malattia tubercolare confermata alla coltura. Tale tendenza potrebbe essere spiegata sia dalla maggior specificità del QFT-G, sia con la maggior sensibilità del TST o di entrambi. Un test indeterminato non fornisce informazioni utili sulla probabilità di infezione tubercolare. I programmi di controllo possono utilizzare i test QFT-G per l'investigazione di contatti di persone con TB infettiva; il vantaggio è dovuto al fatto che non occorre una seconda visita per completare il risultato del test come nel TST.
 - Precauzioni e limiti del QF GOLD: Alcune limitazioni del QFT-G sono simili a quelle del TST, ma queste limitazioni non sono state studiate in modo estensivo per il QFT-G. Laddove la sensibilità del QFT-G nell'identificare l'infezione da *M. tuberculosis* nelle persone con TB confermata dall'esame colturale non trattata è approssimativamente dell'80%, la sua sensibilità per particolari gruppi di pazienti non è stata determinata (es. bambini molto piccoli, immunodepressi). Nella ITL la sensibilità del test QFT-G potrebbe essere inferiore a quella del TST. La capacità del test QFT-G di predire il rischio di progressione da infezione a malattia attiva non è stata determinata. Il test QFT-G analogamente al TST non può differenziare l'ITL dalla malattia tubercolare. Analogamente ad altri test diagnostici il valore predittivo del test QFT-G dipende dalla prevalenza dell'infezione tubercolare nella popolazione in studio. La performance del test QFT-G ed in particolare la sua sensibilità ed il tasso di risultati indeterminati non è stata determinata in pazienti a rischio aumentato di progressione dell'infezione tubercolare a malattia tubercolare (pazienti immunocompromessi, HIV/ AIDS, trattamento con cortisonici, antagonisti del TNF-alfa, farmaci per il trattamento del trapianto d'organo, alcune malattie ematologiche, alcuni tumori, alcune neoplasie, diabete, silicosi, IRC); queste condizioni o trattamenti riducono la risposta al test della tubercolina e analogamente potrebbero ridurre la produzione di IFN gamma nel test QFT-G. Un risultato negativo al test QFT-G in tali soggetti non può escludere l'infezione tubercolare. Sull'uso del QFT-G in persone recentemente esposte alla TB (esempio contatti) vi sono dati limitati ed in altre popolazioni a rischio elevato per ITL. Non ci sono dati pubblicati sulla performance del test in soggetti di età <17 anni. Qualunque sia il test che si utilizza un test negativo non esclude una ITL; i soggetti con test negativo ma a rischio elevato di malattia grave o esito infausto se la malattia.

- Il QFT-G può rappresentare una alternativa costo efficace al TST in programmi di controllo della TB come i presidi sanitari, le prigioni o le comunità per homeless. In queste situazioni le false positività al test TST pongono un problema diagnostico, combinato alla presenza di soggetti vaccinati provenienti da paesi ad alta endemia. In situazioni in cui è prevista l'esecuzione seriale dei test o l'esecuzione iniziale del "two-step testing" non è raccomandata l'esecuzione del QFT-G.
- Secondo le LG CDC 2006 ¹ (LIV 2) chi ha un test positivo al Quantiferon deve essere indirizzato ad una valutazione medica diagnostica; nel caso di una valutazione seriale un test che cambi da negativo a positivo deve essere indirizzato per una valutazione diagnostica.

Indagini per escludere una malattia attiva

Come escludere la malattia TB attiva

- Secondo le LG IDSA 2000 ⁹ (LIV 2) per tutte le persone candidate per il trattamento dell'ITL deve essere condotta una valutazione anamnestica e clinica; deve essere inoltre eseguita la radiografia del torace per escludere una TB attiva.
- Secondo le LG ATS/CDC/IDSA 2000 ¹⁰ (LIV 2) è indicata l'esecuzione della radiografia del torace e dell'esame dell'escreato in tutti i pazienti con evidenza di ITL.
- Secondo le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2) Tutti i contatti che abbiano una reazione cutanea di diametro \geq ai 5 mm o che manifestino sintomi coerenti con la malattia tubercolare dovranno effettuare altre visite e test diagnostici per TB, a partire dalla RX torace. La raccolta dei campioni di espettorato è decisa caso per caso e non è raccomandata per i contatti in assenza di sintomi e con RX torace nella norma. I contatti ad alta priorità a causa di una elevata suscettibilità o vulnerabilità dovranno effettuare altre visite e test diagnostici indipendentemente dal risultato del test cutaneo.
- Secondo le LG CDC 2006 ¹ (LIV 2) la radiografia del torace viene indicata per escludere la malattia tubercolare; se questa non fosse positiva o non ci fossero sintomi per la malattia tubercolare, se il TST/QF è positivo il soggetto dovrà essere considerato per trattamento dell'ITL
- Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) per diagnosticare una TB attiva in caso di sospetto clinico:
 - deve essere eseguita una radiografia del torace PA; una Rx compatibile con TB dovrebbe essere sottoposta ad ulteriori indagini (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)
 - deve essere eseguita la raccolta di campioni multipli di escreato (almeno 3, dei quali uno raccolto al mattino presto) che devono essere inviati per microscopia ed esame colturale prima di iniziare la terapia o entro 7 giorni dalla terapia (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)
 - dovrebbe essere ottenuto un espettorato spontaneo, in alternativa l'escreato indotto o aspirato bronchiale/BAL (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti, studi caso controllo ben condotti o studi di coorte ben condotti con basso rischio di bias e moderata probabilità che la relazione sia causale e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)
 - nei bambini che non riescano ad espettorare si dovrebbe ottenere (se non sussistono controindicazioni) la raccolta dell'escreato indotto, considerando la raccolta dell'aspirato gastrico come terza opzione (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti, studi caso controllo ben condotti o studi di coorte ben condotti con basso rischio di bias e moderata probabilità che la relazione sia causale e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)
 - se vi sono segni e sintomi suggestivi per TB il trattamento deve essere iniziato prima dell'esito degli esami colturali (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)
 - il regime terapeutico standard dovrebbe essere continuato in quei pazienti nei quali l'esame colturale è negativo (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- dovrebbero essere raccolti campioni dall'autopsia se possibile (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI SINTESI

- Menzies e coll. ¹⁸ (LIV 1b) in una metanalisi di 59 studi ha evidenziato che la sensibilità del TST e degli IGRA era simile in persone classificate in gradienti clinici di esposizione (pooled specificity 97.7% (95% CI, 96% a 99%) e 92.5% (CI, 86% a 99%) per QFT e per Elispot) I due test erano più specifici rispetto al test TST in campioni di vaccinati con BCG. L' Elispot era più sensibile del TST in 3 studi su campioni di immunocompromessi.
- Dinnes e coll. ²⁰ (LIV 1a) in una revisione sistematica di 212 studi diagnostici ha evidenziato che i test di amplificazione con acidi nucleici permettono di incrementare la specificità della diagnosi di TB ma che la sensibilità è troppo bassa per escludere la malattia, in particolare nei casi espettorato negativi (paucibacilliferi). 13 studi in paesi a bassa prevalenza suggeriscono che per la diagnosi di ITL i test basati sull'antigene RD1 siano più accurati dei test basati su TST e PPD. I test basati sull'IFN gamma sono inoltre indipendenti dalla vaccinazione con BCG e dallo status HIV+. I test IFN gamma basati su antigeni specifici RD1 sono maggiormente accurati, vale a dire hanno un numero minore di risultati falsamente negativi nei pazienti HIV+ rispetto ai test basati sulla tubercolina o sul PPD. Per la diagnosi di ITL sarebbe opportuno valutare i test disponibili nei paesi sviluppati ed in via di sviluppo e considerare la possibilità di aggiungere altri antigeni maggiormente specifici per incrementare la sensibilità diagnostica.
- Pai M e coll. ⁴⁰ (LIV 2): metanalisi su 75 studi ha portato ai seguenti risultati: i test IFN - gamma che impiegano gli antigeni RD1 (quali ESAT 6 e CFP 10) possono presentare vantaggi rispetto al TST in termini di maggiore specificità, migliore correlazione con l'esposizione al *M. tuberculosis*, e minore reattività crociata nei confronti della vaccinazione con BCG e infezione da micobatteri non tubercolari; tuttavia i test che usano esclusivamente gli antigeni RD1 possono aumentare la specificità a spese della sensibilità; i test che impiegano cocktail di antigeni RD1 hanno più alta accuratezza. I test IFN - gamma RD1 potenzialmente possono identificare i soggetti affetti da ITL ad elevato rischio di sviluppare malattia TB attiva, ma occorrono conferme; non vi sono evidenze sul valore dei test IFN - gamma nella gestione del paziente immunocompromesso, dei bambini, dei pazienti con TB extrapolmonare o malattia da micobatteri non tubercolari e delle popolazioni in paesi con TB endemica.

DOCUMENTI AGGIUNTIVI

Analisi economiche diagnosi e trattamento della infezione TB latente

Diagnosi e trattamento della TB latente: l'analisi costo efficacia

Efficacia degli interventi di screening e contact tracing

Dall'esame dei dati della letteratura si evidenzia che i benefici derivanti da attività di screening e trattamento per ITL presentano un ampio *range* di variabilità. La valutazione del rischio di infezione tubercolare non sempre risulta sufficientemente considerata nei diversi gruppi a rischio: risultando ampia in alcuni gruppi ed incerta in altri.

Rose ⁵⁵ ha condotto una ricerca della letteratura per determinare il rischio di Tuberculosis in diversi gruppi di popolazione ed applicato un modello di Markov che ha evidenziato che per prevenire un 1 caso di TB il numero di soggetti da sottoporre a screening variava da 10 a 6889 ed il numero di soggetti da trattare da 2 a 179.

Alcuni AA. ⁵⁶ hanno condotto una analisi costo-efficacia, utilizzando i dati degli studi e derivati dalla letteratura applicandoli ad un modello di Markov. L'analisi ha evidenziato che un rapporto costo-efficacia favorevole si realizza solo per attività di screening in gruppi ad alto rischio di TB

Altri AA. ⁵⁷ hanno valutato il rapporto costo-efficacia per strategie di controllo della TB nella popolazione immigrata e in gruppi di rifugiati, ed evidenziato che, nonostante un alto numero di casi di TB attiva in questi gruppi di popolazione, gli interventi sistematici di screening attraverso Rx torace, esame dell'espettorato, test tubercolotico, hanno un limitato impatto di salute pubblica ed un rapporto costo-efficacia sfavorevole. Al contrario, la ricerca attiva di contatti nei gruppi etnici presenta un rapporto costo-efficacia favorevole.

Analisi Costo-efficacia relativa all'uso dei test basati sulla produzione in vitro di interferone gamma nella diagnosi di ITL:

Sono stati selezionati tramite lettura dell'abstract 6 documenti che valutavano l'uso di test basati sulla produzione in vitro di interferone gamma nella diagnosi di ITL. Per ogni documento sono state sintetizzate le assunzioni principali del modello ed i risultati. Dall'esame dei dati della letteratura si evidenzia che:

- In un modello di analisi di minimizzazione dei costi, utilizzando come fonte di dati le attività di screening eseguiti presso il Dipartimento di Igiene Pubblica di Amburgo, in confronto allo screening con TST, l'uso di QFT-G+ in TST+ (con successivi provvedimenti diagnostici e terapeutici solo in QFT-G+) determinava una riduzione dei costi del 43%. L'uso di QFT-G nei n BCG-vaccinati TST+ portava ad una riduzione dei costi del 39%. L'uso di QFT-G invece di TST riduceva i costi del 32%. [Diel R, et al ⁵⁸]

- La comparazione dei costi diretti, utilizzando i dati del Dispensario del Policlinico Losanna per la costruzione di un albero decisionale con scenari, ha evidenziato un rapporto sfavorevole per TST rispetto a T-SPOT.TB. Risultati non significativamente diversi, si evidenziavano anche considerando tre diversi livelli di cut-off di TST (5,6,15 mm). Strategia T-SPOT TB ha evidenziato una riduzione del 44%; Strategia T-SPOT TB in TST+ una riduzione del 49%. [Zellweger JP, et al ⁵⁹]

- Un'analisi costo-efficacia condotta partendo da dati osservati presso il Policlinico di Losanna, utilizzando un modello di Markov, ha condotto alle seguenti conclusioni: T-SPOT.TB ha presentato migliore rapporto costo-efficacia (euro 11.621 e 23.692 /LYG) nei gruppi più giovani e più anziani rispettivamente. La strategia T-SPOT.TB in TST+ riduce i costi del 4,5-5,0% rispetto a T-SPOT.TB da solo. Il numero di contatti positivi necessari da trattare per evitare un caso di TB è risultato di 50 per TST a 10 mm, 18 per T-SPOT.TB. [Diel R, et al ⁶⁰]

- Un'analisi di costo-efficacia condotta in Canada, che analizzava diverse strategie dimostrava che lo screening mediante Rx torace era la strategia preferita per gli immigrati da aree ad alta incidenza con un costo incrementale per caso prevenuto di \$ 875 per immigrati da aree ad alta incidenza, \$ 2,2 milioni se da aree a bassa incidenza. La strategia di utilizzo sequenziale TST-QFT appariva potenzialmente vantaggiosa solo per immigrati da paesi a bassa incidenza e con alta percentuale di vaccinati. Tra i contatti, si dimostrava in generale preferita la strategia basata su TST mentre QFT appare dotato di migliore efficacia di TST in alcuni sottogruppi con bassa prevalenza di ITL ed elevata proporzione di vaccinati, ad esempio contatti casuali vaccinati dopo la prima infanzia. [Oxlade et al. ⁶¹]

- Una ulteriore analisi di costo-efficacia ⁶², utilizzando come assunti del modello le percentuali di positività TST e T-QFT-G realmente osservate presso il Dipartimento Igiene Pubblica di Amburgo in 300 adulti immunocompetenti, rapportati ad una coorte di 1000 paziente utilizzando un modello di Markov ha dimostrato che: la strategia QFT-G determina un risparmio di \$542.9 e 3.8 giorni di vita guadagnati medi per caso di ITL; la strategia TST-10-mm un risparmio di \$177.4 e 2.0 giorni guadagnati; la strategia sequenziale produce un modesto risparmio rispetto a QFT (1,8%). La strategia TST 5 mm dimostra un rapporto costo-efficacia sfavorevole.

- Le LG NICE ¹⁵ riportano in appendice ⁶³ un'analisi di costo-efficacia relativa ai test IGRA applicati allo screening dei contatti. La strategia sequenziale presenta il miglior profilo di costo-efficacia (circa £26,000 per QALY guadagnato). In confronto la strategia IGRA non è costo-efficace (oltre £150,000 per QALY guadagnato). TST è meno efficace e più costoso delle altre opzioni ("strategia dominata"). Per una prevalenza di ITL tra il 8 e 40% la strategia di scelta è la strategia sequenziale. Per una prevalenza > 40% strategia da preferire IGRA-test. Per una prevalenza < 8% nessuna strategia presenta un rapporto favorevole di costo-efficacia. I risultati sono sensibili a stime diverse di accuratezza dei test, comunque la strategia sequenziale resta più favorevole in un ampio ambito di valori.

Sintesi delle evidenze analizzate

Uno studio ha utilizzato una analisi di minimizzazione dei costi (CMA) applicata ad un albero decisionale. Uno studio ha, invece, effettuato una comparazione dei costi diretti in un albero decisionale basato su ipotesi di scenario. Entrambi gli studi utilizzano dati di costi ed *outcome* clinici direttamente osservati in contatti di casi TB seguiti presso Centri Clinici in Germania ed in Svizzera. Altri 4 studi, invece, riguardano l'analisi di costo-efficacia: 3 utilizzano un modello di Markov ed uno utilizza il modello di albero decisionale costruito su dati desunti dalla letteratura ¹⁵. I modelli di Markov sono stati costruiti utilizzando *outcome* clinici ed economici desunti dalla

letteratura, 2 studi (stessi AA) hanno utilizzato le percentuali di positività di TST e IGRA-TST direttamente osservate in una popolazione di contatti (Losanna, Amburgo) come assunzioni di partenza nel modello deterministico realizzato. Complessivamente, anche quando viene effettuata un'analisi basata su dati clinici e di costo direttamente osservati^{55, 56}, non si evidenzia un rapporto favorevole di costo-efficacia nell'utilizzo dei test basati sull'interferone in contesti di bassa prevalenza di ITL, sia per quanto riguarda le diverse strategie di screening considerate, che per la valutazione di contatti.

Conclusioni:

Sulla base delle evidenze sopra riportate, in aree a bassa incidenza di TB e bassa prevalenza di LBTI (< 8%), l'intradermoreazione di *Mantoux* deve essere considerata la scelta preferita. La strategia sequenziale TST-IGRA-test deve essere utilizzata per i soggetti appartenenti a specifici gruppi a rischio precedentemente vaccinati con BGC o per soggetti che possono presentare un test cutaneo falsamente negativo (immunocompromessi).

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Dai documenti di indirizzo considerati (NICE¹⁵, CDC⁵, ATS/CDC/IDSA⁶, IDSA¹⁰) si evidenzia che:

- Per la diagnosi di ITL viene raccomandata: una intradermoreazione di *Mantoux*. I soggetti con *Mantoux* (TST) positiva o quelli in cui tale test non sia affidabile devono essere sottoposti a test immunologico per la rilevazione dell'interferon gamma (IGRA), se disponibile. **(Liv 1)** (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)
- Bisogna eseguire un test cutaneo in tutti i contatti di TB polmonari. Il TST non è raccomandato in persone che non abbiano fattori di rischio per TB, in tali soggetti il rischio di falsi positivi è superiore al beneficio dell'identificazione della ITL. **(Liv 2)** (*Buona evidenza, almeno 1 trial ben disegnato senza randomizzazione, da studi analitici di coorte o caso- controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*)
- Il test QFT-G deve essere utilizzato in sostituzione e non in aggiunta al test TST. **(Liv 2)** (*non gradazione*)
- Somministrazione del TST: va somministrato secondo il metodo *Mantoux* tramite inoculazione intradermica di 0,1 ml di 5 Unità di tubercolina di PPD sulla superficie volare dell'avambraccio. La lettura deve avvenire dopo 48-72 ore. **(Liv 2)**
- I criteri di interpretazione del TST sono i seguenti **(Liv 2)** (*non gradazione*):
 - TST≥5 mm di indurato: HIV+; contatti recenti di casi di TB, modificazioni fibrotiche alla radiografia del torace compatibili con pregressa TB, pazienti che abbiano subito un trapianto, immunodepressi
 - TST≥10 mm di indurato: immigrati recenti (entro 5 anni) da paesi ad alta endemia; tossicodipendenti iniettivi; residenti ed impiegati di ambienti e comunità ad alto rischio: prigionieri, case di cura, ospedali e istituzioni sanitari e residenziali, rifugi per senza fissa dimora; personale di laboratorio di micobatteriologia; soggetti con le seguenti patologie e condizioni: silicosi, diabete mellito, insufficienza renale cronica, alcune affezioni oncoematologiche, alcune neoplasie (es carcinoma di testa e collo), riduzione di peso≥10% del peso ideale, gastrectomia, bypass digiuno-ileale; bambini di età <4 anni; bambini ed adolescenti esposti ad adulti ad alto rischio
 - TST≥15 mm di indurato: persone senza fattori di rischio per TB
- Ogni qualvolta che il contatto è stato esposto al paziente indice a distanza di meno di 8-10 settimane necessarie per la rilevazione della positività del test cutaneo, il test cutaneo andrà ripetuto 8-10 settimane dopo l'ultima esposizione per la identificare la conversione probabilmente indicativa di un'esposizione recente. **(Liv 2)** (*non gradazione*)
- La procedura "booster" non deve essere somministrate ai contatti: un contatto il cui secondo risultato sia positivo, successivamente ad un primo risultato negativo dovrà essere classificato come recentemente infetto. **(Liv 2)** (*non gradazione*)
- La conversione del test cutaneo consiste nel cambiamento del risultato del test da negativo a positivo: la definizione standard U.S. richiede un tempo massimo di due anni tra due test cutanei successivi ed un incremento minimo di 10 mm nella reazione. **(Liv 2)** (*non gradazione*)

- Bambini di età inferiore ai 5 anni: in quanto maggiormente suscettibili e vulnerabili sono classificati come contatti ad alta priorità e devono rivedere una valutazione medica completa, compresa un Radiografia del torace. **(Liv 2) (non gradazione)**
- Se il test cutaneo iniziale è inferiore ai 5 mm e l'intervallo dall'ultima esposizione è inferiore alle 8 settimane, viene raccomandato il trattamento per la sospetta infezione tubercolare (profilassi del periodo finestra), dopo aver escluso la malattia tubercolare con la visita medica. Dopo un secondo test cutaneo, somministrato ad 8-10 settimane dall'ultima esposizione, la necessità del trattamento deve essere rivalutata: se il secondo test è negativo, il trattamento dovrà essere interrotto ed il bambino, se in buona salute, potrà essere dimesso dalla supervisione medica; se il secondo test è positivo, allora andrà completato il corso completo di trattamento per TB latente. **(Liv 2) (non gradazione) (molto raccomandato; almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati).**
- Contatti affetti da immunodepressione (esempio infezione da HIV) dovranno seguire lo stesso percorso dei bambini. Inoltre, anche se un test cutaneo somministrato più di 8 settimane dopo la fine dell'esposizione dovesse risultare negativo, viene raccomandato un corso completo di trattamento per TB latente, una volta che la valutazione medica abbia escluso la malattia tubercolare. **(Liv 2) (non gradazione)**
- Il test QFT-G può essere utilizzato in tutte le circostanze in cui è utilizzato il TST comprese l'investigazione dei contatti, la valutazione di immigrati recenti da paesi ad alta endemia con pregressa vaccinazione BCG, screening di operatori sanitari e altre valutazioni seriali per l'infezione tubercolare. **(Liv 2) (non gradazione)**
- Per tutte le persone candidate per il trattamento dell'ITL deve essere condotta una valutazione anamnestica e clinica; deve essere inoltre eseguita la radiografia del torace per escludere una TB attiva. **(Liv 1 (RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati) e 2 (non gradazione))**
- Nelle persone con alterazioni della radiografia del torace deve essere eseguita la raccolta di campioni multipli di escreato (almeno 3, dei quali uno raccolto al mattino presto) che devono essere inviati per microscopia ed esame colturale prima di iniziare la terapia o entro 7 giorni dalla terapia. **(Liv 1) (RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati)**
- La raccolta dei campioni di espettorato è decisa caso per caso e non è raccomandata per i contatti in assenza di sintomi e con RX torace nella norma. **(Liv 2) (non gradazione)**

Dai documenti di sintesi considerati (2 metanalisi, 1 revisione sistematica) si riassume che:

- I test immunologici sono più specifici del TST in soggetti BCG vaccinati. **(LIV 1b)**
- per la diagnosi di ITL i test basati sull'antigene RD1 sono più accurati dei test basati su TST e PPD. I test basati sull'IFN gamma sono inoltre indipendenti dalla vaccinazione con BCG e dallo status HIV+. I test IFN gamma basati su antigeni specifici RD1 sono maggiormente accurati, vale a dire hanno un numero minore di risultati falsamente negativi nei pazienti HIV+ rispetto ai test basati sulla tubercolina o sul PPD. **(LIV 1a)**
- I test IFN - gamma RD1 potenzialmente possono identificare i soggetti affetti da ITL ad elevato rischio di sviluppare malattia TB attiva, ma occorrono conferme; non vi sono evidenze sul valore dei test IFN - gamma nella gestione del paziente immunocompromesso, dei bambini, dei pazienti con TB extrapolmonare o malattia da micobatteri non tubercolari e delle popolazioni in paesi con TB endemica. **(Liv 2)**

Dai documenti aggiuntivi considerati (analisi di costo-efficacia sull'applicazione della diagnosi immunologica di TB) emerge che:

- Sulla base delle evidenze sopra riportate, in aree a bassa incidenza di TB e bassa prevalenza di LBTI (< 8%), l'intradermoreazione di *Mantoux* deve essere considerata la scelta preferita. La strategia sequenziale TST - IGRA-test deve essere utilizzata per i soggetti appartenenti a specifici gruppi a rischio precedentemente vaccinati con BCG (per confermare i

risultati positivi) o per confermare l'assenza di infezione in soggetti che possono presentare un test cutaneo falsamente negativo (immunocompromessi).

RACCOMANDAZIONI

C 3.1 Come test di riferimento per la diagnosi di infezione tubercolare nei contatti va considerato attualmente il test tubercolinico con il metodo *Mantoux* (TST). Nello screening dei contatti, il test risulta positivo qualora si rilevi un infiltrato di diametro pari o superiore a 5mm a 48-72 ore dall'inoculazione. **A**

C 3.2 Negli individui vaccinati con BCG, l'uso di test basati sul rilascio di interferon-gamma (IGRA) è raccomandato come test di conferma nei pazienti risultati positivi all'intradermoreazione. La negatività del test IGRA può essere considerata indicativa di assenza di infezione tubercolare anche in presenza di positività del TST. **A**

C 3.3 Nelle persone con infezione da HIV+ e bassa conta dei linfociti CD4+ e negli altri pazienti con grave compromissione del sistema immunitario l'utilizzo dei test IGRA è raccomandato in tutti i soggetti TST negativi. **C**

C 3.4 L'uso del test IGRA in alternativa al TST non è attualmente supportato dalle evidenze disponibili. **C**

C 3.5 I contatti con precedente TST positivo documentato devono essere sottoposti a radiografia del torace e a monitoraggio clinico. **B**

C 3.6 La ricerca dell'effetto booster non è in genere raccomandata nell'ambito dello screening dei contatti. **C**

C 3.7 Per i soggetti inizialmente negativi al test tubercolinico eseguito nel periodo finestra (prima che siano trascorse 8 – 10 settimane dalla fine della presunta esposizione) è consigliata la ripetizione del test tubercolinico, quando sia trascorso tale periodo. Lo stesso criterio potrà essere applicato ai test IGRA. **C**

C 3.8 E' auspicabile che tutti i contatti a bassa priorità vengano sottoposti a screening al termine di tale periodo finestra. **C**

C 3.9 In tutti i contatti risultati positivi al TST e/o IGRA andrà eseguita la radiografia del torace. **A**

C 3.10 In tutti i contatti positivi al TST e/o IGRA e radiografia compatibile con TB andrà eseguita la raccolta di 3 campioni di espettorato per esame microscopico per BAAR e colturale ed eventuali ulteriori indagini ritenute utili a confermare o escludere una diagnosi di TB. **C**

C 3.11 Nei bambini di età inferiore o uguale a 5 anni e nei soggetti gravemente immunodepressi nei quali sia attuato uno screening secondo quanto precedentemente indicato è consigliata una valutazione clinica completa compresa la radiografia del torace, anche in presenza di un TST e/o IGRA negativo. **C**

4. Trattamento dei contatti

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

I quesiti scelti dal comitato di redazione e per i quali sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi sono i seguenti:

- ❖ *Quando ed in chi iniziarlo?*
- ❖ *Regimi di trattamento*
- ❖ *Compliance al trattamento e follow-up*
- ❖ *Monitoraggio degli eventi avversi*
- ❖ *Contatti di TB resistente*
- ❖ *Contatti in persone infettate da HIV+, immunodepressi, bambini*

Si segnala che nei documenti di indirizzo non è stata inclusa, dove presente, la raccomandazione dell'utilizzo dello schema rifampicina/pirazinamide, attualmente non raccomandato per l'evidenza di un incremento del rischio di epatotossicità.

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

Candidati al trattamento per ITL

Fattori di rischio per l'infezione tubercolare (LG NICE ¹⁵; LIV 1)

➤ Incidenza di TB attiva in persone con test cutaneo positivo (TST+), selezionate per fattori di rischio [adattata ndr]

- Infezione da HIV (35-162 casi di TB/1000 persone/anno)
- Tossicodipendenza iniettiva
- Silicosi (68 casi di TB/1000 persone/anno)
- Tubercolosi latente:
 - o Infezione da meno di un anno (12.9 casi di TB/1000 persone/anno)
 - o Infezione da uno a sette anni (1.6 casi di TB/1000 persone/anno)
- Reperti radiografici compatibili con pregressa TB (2-13.6 casi di TB/1000 persone/anno)
- Riduzione del peso corporeo rispetto allo standard >15% (2.6 casi di TB/1000 persone/anno)

Rischio relativo di TB attiva per condizioni cliniche selezionate:

- Trapianto di organo solido (RR 37-74)
- Bypass digiuno ileale (RR 27-63)
- Silicosi (RR 30)
- Insufficienza renale cronica /dialisi (RR 10-25.3)
- Gastrectomia (RR 2.5)
- Diabete mellito (RR 2-4.1)
- Trattamento con anti-TNF α (RR 4-8)
- Contatti di TB contagiosa (RR 5-10)

Candidati al trattamento dell'ITL

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) il trattamento della ITL dovrebbe essere considerato nelle persone appartenenti a uno dei seguenti gruppi, una volta che sia stata esclusa una TB attiva mediante radiografia del torace (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*):

- Soggetti identificati dallo screening che siano:
 - di età ≤ 36 anni (a causa dell'incremento del rischio di epatotossicità con l'età)
 - persone HIV+ di qualsiasi età
 - operatori sanitari di qualsiasi età

che anche

- abbiano un test *Mantoux* positivo ($\geq 6\text{mm}$), non vaccinati con BCG

oppure

- soggetti fortemente TST + ($\geq 15\text{mm}$), con test IGRA positivo, e precedentemente vaccinati
- Bambini di età compresa tra 1 e 15 anni, identificati dallo screening che siano:
 - fortemente TST+ ($\geq 15\text{mm}$) e
 - IGRA positivi (se il test è stato eseguito) e
 - non siano precedentemente vaccinati
- Soggetti con evidenza di TB cicatriziale alla radiografia del torace senza storia di trattamento adeguato
- Soggetti HIV+ contatti stretti di soggetti con TB contagiosa nei quali sia stata esclusa la malattia tubercolare. Il test di *Mantoux* potrebbe essere inattendibile nei soggetti HIV+

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA 2000 ¹⁰ (LIV 2) i soggetti che siano contatti di pazienti con TB suscettibile ai farmaci e che abbiano un TST positivo (maggiore o uguale a 5mm) dovranno essere trattati con uno dei regimi raccomandati, indipendentemente dall'età. Inoltre alcuni soggetti negativi al TST dovranno essere comunque trattati:

- bambini di età inferiore ai 5 anni; essi dovranno essere nuovamente sottoposti al test TST dopo 8 – 12 settimane dalla fine dell'esposizione al contatto. Se il test ripetuto risulterà positivo il trattamento dovrà proseguire per il periodo di tempo programmato; se il test risulterà negativo, il trattamento dovrà essere interrotto.
- contatti di persone con TB attiva immunodepressi, compresi gli HIV+, dovranno essere trattati, anche se la ripetizione del test si dimostrasse negativa per ITL.

In soggetti a basso rischio di sviluppare la malattia TB, che siano TST+ la decisione sull'inizio del trattamento per ITL dovrà basarsi sulla probabilità di tossicità rispetto alla probabilità che si verifichi la trasmissione di TB a contatti vulnerabili (bambini o soggetti HIV+) se si avrà progressione da ITL a malattia, nel soggetto non trattato.

➤ Secondo le LG CDC 2006 ¹ (LIV 2) gli operatori ed i detenuti della struttura carceraria appartenenti alle seguenti categorie a rischio dovranno essere trattati per ITL, indipendentemente dalla loro età se il loro TST $\geq 5\text{mm}$: HIV+, contatti recenti, persone con immagini radiografiche compatibili con pregressa malattia TB o modificazioni fibrotiche, pazienti con trapianti d'organo immunodepressi che ricevano l'equivalente almeno di 15 mg/die di prednisone per un tempo >1 mese. Tutti gli altri devono essere trattati solo se il loro TST risulta $\geq 10\text{mm}$. Se viene utilizzato il test IGRA, qualunque operatore o detenuto con test positivo dovrà essere considerato per il trattamento.

➤ Secondo le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2):

La decisione di trattare i contatti con documentazione di un test cutaneo positivo pregresso o di malattia TB pregressa per sospetta ITL deve essere individualizzato dato che il loro rischio di malattia TB non è noto. Le considerazioni per la decisione comprendono:

- trattamento precedente per ITL
- condizioni mediche che mettono il contatto a rischio per malattia TB
- durata ed intensità dell'esposizione.

Il trattamento per sospetta ITL è raccomandato per tutti i contatti HIV, se esclusa la malattia TB.

Il trattamento durante il periodo finestra è raccomandato per i contatti suscettibili e vulnerabili per prevenire l'evoluzione rapida in malattia TB.

Il trattamento completo del periodo finestra è vantaggioso per i contatti HIV infetti, gli immunodepressi trapiantati per trattamento antirigetto, i contatti che assumono antagonisti del TNF alfa. (il rischio è meno chiaro per chi assume l'equivalente di oltre 15 mg di prednisone). Una volta esclusa la malattia TB, per tutti questi contatti è indicato il trattamento profilattico per infezione TB. La decisione di trattare contatti individuali con test cutaneo negativo deve prendere in considerazione due fattori:

- frequenza, durata ed intensità dell'esposizione
- evidenze indicative di trasmissione dal paziente indice (frazione sostanziale di contatti con test cutaneo positivo da un caso indice, che implica contagiosità)

➤ Secondo le LG IDSA 2000⁹ (LIV 2) si deve somministrare il trattamento per ITL in tutti i pazienti con ITL per i quali non sia stato documentato un precedente trattamento (*Buona evidenza, almeno 1 studio randomizzato controllato*). Il trattamento della ITL è efficace nella prevenzione della malattia TB in persone che abbiano un TST positivo e che siano a rischio di riattivazione di TB ed il suo uso è fortemente raccomandato.

Le persone che hanno una elevata probabilità di sviluppare TB attiva sono:

- soggetti HIV+ con positività del TST (oppure HIV+ che siano stati a stretto contatto con pazienti affetti da TB contagiosa, indipendentemente dai risultati del TST)
- persone il cui TST si sia positivizzato nei 2 anni precedenti alla valutazione
- soggetti con positività del TST che siano stati contatti di persone con TB attiva
- soggetti con positività del TST con condizioni di immunosoppressione
- soggetti positività del TST nati in paesi ad elevata prevalenza di TB

➤ Nelle LG francesi¹¹ (LIV 2) gli esperti raccomandano il trattamento della ITL al di fuori dell'esposizione nota, nei casi seguenti:

- bambino o adulto immigrato di recente da un paese a forte endemia TB
- situazione di precarietà
- esposizione professionale

Nell'adulto immunocompetente che non sia stato esposto ad un caso di TB contagiosa o che non sia esposto ad un ambiente a rischio, non è raccomandato il trattamento, anche se il TST è positivo in misura uguale o maggiore di 15 mm.

In tutte le altre situazioni, sia nel bambino che nell'adulto, si raccomandano controlli clinico, radiologico e tubercolinico a distanza di 8 settimane.

Nei pazienti HIV+ il trattamento è raccomandato :

- nei casi di esposizione, indipendentemente dal risultato del TST e dello stato immunitario
- al di fuori dell'esposizione nota, con TST positivo (effettuato come screening) risultato maggiore o uguale a 5 mm in assenza di vaccinazione e maggiore o uguale a 10 in caso di vaccinazione
- al di fuori dell'esposizione, in casi probabilmente esposti a rischio ambientale (immigrati recentemente da un paese ad elevata endemia, tossicodipendenti, detenuti)

Regimi di trattamento

➤ Le LG IDSA 2000⁹ (LIV 2) raccomandano i seguenti schemi di trattamento:

- Isoniazide per 9 mesi o Rifampicina per 4 mesi (raccomandazione con forza minore) per gli adulti, che siano o meno HIV+. La Rifampicina viene sconsigliata in gravidanza.
- Isoniazide per 6 mesi per i bambini

➤ Le LG ATS/CDC/IDSA 2000 (10) consigliano i seguenti regimi di trattamento :

Farmaco	Schema di somministrazione	Commenti	LDE	
			HIV-	HIV+
Isoniazide	quotidianamente per 9 mesi (regime raccomandato per persone di età inferiore a 18 anni)	Nelle persone HIV+ l'isoniazide può essere somministrata con gli inibitori nucleosidici e non nucleosidici della transcriptasi inversa e con inibitori delle proteasi	<i>Preferito (dati da studi clinici non randomizzati o condotti in altre popolazioni)</i>	<i>Preferito (dati da studi clinici non randomizzati o condotti in altre popolazioni)</i>
Isoniazide	2 volte a settimana per 9 mesi (regime raccomandato per persone di età	DOT raccomandata	<i>Alternativa accettabile (dati da studi clinici non</i>	<i>Alternativa accettabile (dati da studi clinici non</i>

	inferiore a 18 anni)		<i>randomizzati o condotti in altre popolazioni)</i>	<i>randomizzati o condotti in altre popolazioni)</i>
Isoniazide	Quotidianamente per 6 mesi (regime raccomandato per le donne in gravidanza)	Schema non indicato per HIV+, lesioni fibrotiche, bambini	<i>Alternativa accettabile (dati da studi randomizzati)</i>	<i>Schema da offrirsi quando non siano possibili i precedenti (dati da studi randomizzati)</i>
Isoniazide	2 volte a settimana per 6 mesi (regime raccomandato per le donne in gravidanza)	DOT raccomandata	<i>Alternativa accettabile (dati da studi clinici non randomizzati o condotti in altre popolazioni)</i>	<i>Schema da offrirsi quando non siano possibili i precedenti (dati da studi randomizzati)</i>
Rifampicina	Quotidianamente per 4 mesi	Raccomandato per i contatti di TB isoniazide resistente, suscettibili a Rifampicina	<i>Alternativa accettabile (dati da studi clinici non randomizzati o condotti in altre popolazioni)</i>	<i>Alternativa accettabile (opinione di esperti)</i>

➤ Le LG CDC 2006 ¹ (LIV 2) raccomandano, per tutte le diagnosi di ITL formulate in ospiti od operatori delle strutture carcerarie, Isoniazide per 9 mesi giornalmente o bi- settimanalmente; Isoniazide per 6 mesi giornalmente o bi- settimanalmente; Rifampicina per 4 mesi quotidianamente.

➤ Schemi di trattamento raccomandati dalle LG NICE ¹⁵ (LIV 1)

- Tutte le persone che abbiano accettato di sottoporsi a trattamento per ITL dovrebbero iniziare uno dei trattamenti di seguito indicati. (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)

- Persone di età compresa tra 16 e 35 anni, non HIV+: Isoniazide per 6 mesi oppure Rifampicina e Isoniazide 3 mesi (*Metanalisi di alta qualità, RS o trial randomizzati controllati, o trial randomizzati controllati con basso rischio di BIAS oppure metanalisi ben condotte o RS o RCT con basso rischio di bias e direttamente applicabili alla popolazione Target e con coerenza dei risultati*)

- Persone di età maggiore di 35 anni non HIV+, nei quali sia raccomandato il trattamento dell'ITL: Isoniazide per 6 mesi oppure Rifampicina e Isoniazide 3 mesi (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- Persone di ogni età HIV+ : Isoniazide per 6 mesi (*Metanalisi di alta qualità, RS o trial randomizzati controllati, o trial randomizzati controllati con basso rischio di BIAS oppure metanalisi ben condotte o RS o RCT con basso rischio di bias e direttamente applicabili alla popolazione Target e con coerenza dei risultati*)

➤ Schemi di trattamento raccomandati dalle LG francesi ¹¹ (LIV 2)

- Ad eccezione dell'INH, non vi sono studi riguardanti gli schemi di trattamento dell'ITL, in particolare nel bambino. Nel caso di quest'ultimo bisogna tenere particolarmente conto del maggiore rischio di progressione verso la malattia. Nel bambino e nell'adulto, ogniqualvolta il trattamento per ITL sia indicato, è raccomandata la consulenza di uno specialista per discutere dei vantaggi dell'attesa in termini di riduzione del rischio di progressione verso la malattia in rapporto al rischio di tossicità del trattamento proposto (*parere di esperti*). Nell'adulto gli studi randomizzati

contro placebo hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con Isoniazide 5 mg/kg/die per 6 o 12 mesi (*fortemente raccomandato*); se il trattamento dell'infezione TB latente è giustificato dal contatto con un caso di TB a priori sensibile è raccomandata la somministrazione dell'INH alla dose di 5 mg/kg/die per la durata di 9 mesi. Nel bambino il contatto stretto con un caso bacillifero, il maggior rischio di progressione dell'infezione verso la malattia, la necessità di prevenire il rischio di meningite, la difficoltà diagnostica della malattia TB, la necessità di migliorare l'osservazione ed il rischio di infezione da BK resistente all'INH più frequente in alcune situazioni (famiglia precaria recentemente emigrata da un paese ad elevata endemia) giustificano, in caso di contatto con un caso TB a priori sensibile, l'associazione INH-RMP (INH: 10 mg/kg/die al di sotto dei 2 anni e 5 mg/kg/die dopo i 2 anni, RMP: 10 mg/kg/die) per una durata di 3 mesi (*moderatamente raccomandato*). Tale schema terapeutico può ugualmente essere applicato all'adulto (*moderatamente raccomandato*).

- Nell'adulto, nel caso sia indicato il trattamento della ITL con un regime contenente INH, si raccomanda la sorveglianza delle transaminasi nel primo mese di trattamento, in particolare nel caso della persona anziana, gli alcolisti, la donna in post-partum, il paziente non aderente in caso di associazione con altri trattamenti epatotossici (parere di esperti). Nel bambino, nel caso sia indicato il trattamento della ITL con un regime contenente INH, si raccomanda di svolgere una sorveglianza clinica mensile e di fornire informazioni accurate sui segni che denotano un'eventuale tossicità del trattamento: dolori addominali, nausea, vomito, ittero. Un dosaggio sistematico delle transaminasi è raccomandato nei bambini affetti da patologia epatica o nel caso ci sia nell'ambito familiare, una cattiva capacità di comprensione dei segni clinici di tossicità (*parere di esperti*). Sia nel bambino che nell'adulto, si raccomanda di interrompere il trattamento in caso di comparsa di segni clinici di epatotossicità (*parere di esperti*).
- Nel bambino e nell'adulto nel caso sia indicato il trattamento della ITL per contatto con un caso di TB a priori sensibile, non è raccomandata la somministrazione di RMP da sola oppure l'associazione RMP-PZA a causa della mancanza di studi di qualità metodologica sufficiente (RMP) e del peggior rapporto beneficio/tossicità (RMP-PZA) (*fortemente raccomandato*).

Regimi di trattamento e valutazione dei rischi di epatotossicità

➤ Secondo le LG ATS 2006¹³ (LIV 2) il trattamento deve essere personalizzato e basato sui benefici del trattamento rispetto ai rischi:

- Il trattamento raccomandato è Isoniazide per 9 mesi
- La rifampicina è opzionale per i pazienti che non tollerino l'isoniazide, considerando tuttavia le potenziali interazioni con altri farmaci
- Si deve evitare l'utilizzo della combinazione isoniazide/rifampicina per i pazienti a rischio di epatotossicità, poiché la combinazione è più epatotossica rispetto all'isoniazide da sola
- Si deve considerare attentamente il rapporto rischio/beneficio del trattamento di ITL per tutti i pazienti a rischio di eventi avversi da farmaci: soggetti con incremento delle ALT superiore a 2.5-3 volte il limite superiore della norma, alcolisti, pazienti con epatopatia severa (riduzione di albumina, coagulopatia, encefalopatia).
- Si deve eseguire un monitoraggio attento di tutti i pazienti ad alto rischio di epatopatia
- E' sconsigliata la somministrazione di Pirazinamide per il trattamento dell'ITL

Terapia e rischio di resistenza

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA 2005 6 (LIV 2) il trattamento deve essere personalizzato e basato sui benefici del trattamento rispetto ai rischi:

In generale i bambini provenienti da aree ad alta endemia devono essere considerati isoniazide-sensibili fino a dimostrazione del contrario. (*molto raccomandato; opinione di esperti*)

Aderenza al trattamento

Interventi non farmacologici per promuovere l'aderenza al trattamento

➤ Secondo le LG NICE¹⁵ (LIV 1) per promuovere l'aderenza i pazienti dovrebbero essere coinvolti nella decisione di intraprendere il trattamento prima di iniziare il trattamento per ITL o TB attiva. L'importanza dell'aderenza al trattamento dovrebbe essere messa in rilievo durante la discussione con il paziente quando accetta il trattamento (*studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). I servizi che si occupano di TB dovrebbero indicare al paziente il nome del

referente curante e come poterlo contattare in modo da facilitare l'educazione ed il coinvolgimento della persona con TB per ottenere l'aderenza (*studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). I servizi che si occupano di TB dovrebbero considerare i seguenti interventi per promuovere l'aderenza al trattamento per TB attiva o ITL, se un paziente si assenta:

- Lettere di sollecito in linguaggio appropriato (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti oppure studi caso controllo ben condotti o studi di coorte ben condotti con basso rischio di bias e moderata probabilità che la relazione sia causale e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)

- Supporto educativo per l'educazione alla salute (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti oppure studi caso controllo ben condotti o studi di coorte ben condotti con basso rischio di bias e moderata probabilità che la relazione sia causale e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)

- Interviste centrate sul paziente ed opuscoli per l'educazione alla salute (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti oppure studi caso controllo ben condotti o studi di coorte ben condotti con basso rischio di bias e moderata probabilità che la relazione sia causale e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)

- Visite a domicilio (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- Diario del paziente (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- Esame urine "random" o altri tipi di monitoraggio (esempio conta delle pillole) (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- Informazioni sull'aiuto al pagamento delle prescrizioni (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- Aiuto su come e dove ottenere aiuti sociali, per il domicilio e i servizi sociali (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Le farmacie dovrebbero preparare formulazioni liquide di farmaci anti tubercolari per coloro i quali potrebbero averne bisogno, come i bambini o soggetti con difficoltà di deglutizione (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

I servizi per la TB dovrebbero valutare la necessità di aiuti nella comunicazione con eventuali informazioni in lingua (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Compliance al trattamento

DOT

➤ Le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2) raccomandano i seguenti ordini di priorità nel selezionare i contatti candidati alla DOT:

- Bambini di età inferiore a 5 anni
- HIV/immunocompromessi
- Contatti con positivizzazione del test *Mantoux* da negativo
- Contatti che non completerebbero il trattamento a causa di impedimenti sociali

La valutazione mensile dell'aderenza e dell'insorgenza di eventi avversi mediante visite, conta delle pillole, è raccomandata per quei soggetti che assumano terapia in modo non supervisionato.

L'utilizzo di incentivi (buoni per il cibo, giocattoli) e facilitazioni (trasporto) sono raccomandate per incrementare l'aderenza. Tutti i pazienti devono ricevere interventi educativi.

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA 2000 ¹⁰ (LIV 2) Qualunque regime somministrato in modo intermittente (ad esempio due volte a settimana) dovrà essere gestito sotto diretto controllo. La maggior priorità per la DOT è riservata a coloro che abbiano un rischio maggiore di progressione dalla ITL alla malattia (HIV+, bambini contatti di pazienti affetti da TB contagiosa). La DOT potrà essere somministrata convenientemente ed efficacemente ai contatti familiari (conviventi) di pazienti trattati per TB attiva tramite DOT o ai lavoratori di alcune strutture residenziali (per homeless, scuole). Se non sarà possibile applicare la DOT si dovrà stabilire una comunicazione con il paziente, e spiegare in modo semplice e chiaro cosa è l'ITL, come viene trattata, quali sono i rischi di tossicità dei farmaci, gli effetti collaterali ed i consigli per le modalità di assunzione dei farmaci.

➤ Le LG ATS/CDC/IDSA 2005 ⁶ (LIV 2) raccomandano che La DOT per ITL dovrebbe essere considerata per tutti i contatti (*molto raccomandato, opinione di esperti*). Il trattamento DOT per i contatti deve essere considerato per tutti i contatti, i contatti ad alto rischio devono ricevere la più elevata priorità per il trattamento DOT (*molto raccomandato, opinione di esperti*). Il regime DOT deve essere lo *standard of care* per il trattamento della malattia TB tra i bambini e gli adolescenti. (*molto raccomandato, almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*)

➤ Le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) raccomandano che:

- Tutti i pazienti debbono essere valutati per il rischio di non aderenza e la DOT dovrebbe essere considerata per tutti i soggetti a rischio ed in particolare per homeless affetti da TB attiva (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti oppure studi caso controllo ben condotti o studi di coorte ben condotti con basso rischio di bias e moderata probabilità che la relazione sia causale e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*), soggetti a rischio e rischio noto di non aderenza (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*).

- I medici che decidano di ricorrere alla DOT dovrebbero considerare strumenti per attenuare fattori ambientali, economici e psicosociali che potrebbero ridurre l'aderenza, compreso la stabilità abitativa, il carico economico delle prescrizioni e del trasporto. In particolare il luogo e la frequenza del trattamento dovrebbero essere scelti sulle esigenze del paziente (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*).

Provvedimenti da attuarsi per coloro che rifiutino il trattamento

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) tutti i candidati al trattamento che lo rifiutino devono ricevere adeguate informazioni ed essere sottoposti al controllo della radiografia del torace dopo 12 mesi. (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)

Valutazione pre-trattamento (LG ATS/CDC/IDSA 2000 ¹⁰ LIV 2)

➤ L'anamnesi del paziente deve documentare i fattori di rischio per TB, il trattamento previo per ITL o per TB, le condizioni mediche preesistenti che costituiscono una controindicazione al trattamento o che sono associate ad un rischio aumentato di effetti avversi del trattamento. Le donne che assumono Rifampicina e contraccettivi orali sono a maggior rischio di rimanere incinte.

Test di laboratorio basali (AST, ALT, bilirubina) sono indicati per i pazienti:

- con disordini epatici pregressi (epatite B, C, epatite alcolica o cirrosi) o sospetti in base alla valutazione clinica, pazienti che assumano alcool regolarmente o a rischio di patologia epatica cronica; l'epatite attiva e le fasi terminali delle patologie epatiche costituiscono controindicazione all'impiego dell'isoniazide o della pirazinamide.
- HIV+
- donne in gravidanza o nell'immediato periodo post partum
- di età superiore ai 35 anni affetti da patologie croniche, che assumano altri farmaci.

Monitoraggio del trattamento (LG ATS/CDC/IDSA ¹⁰ LIV 2)

➤ Il monitoraggio clinico è indicato per tutti i pazienti: comprende l'educazione dei pazienti sui sintomi e segni che possano risultare dagli effetti avversi dei farmaci: anoressia, nausea, vomito, urine scure, ittero, rash, parestesie persistenti delle mani e dei piedi, dolore addominale (specialmente del quadrante superiore destro), facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento ed artralgie.

I pazienti in trattamento per ITL devono ricevere una valutazione clinica che comprenda: un esame fisico per la ricerca di segni di epatite, per lo meno mensilmente se il paziente assume Isoniazide da sola o Rifampicina da sola, oppure ogni 2,4,8 sett. se il paziente riceve contemporaneamente Isoniazide e Rifampicina.

Il monitoraggio routinario di laboratorio durante il trattamento della ITL è indicato per quei pazienti i cui test basali di laboratorio siano anomali o per altre persone a rischio di patologia epatica. Inoltre

i test di laboratorio (studi di funzionalità epatica, misurazione dell'acido urico) devono essere utilizzati per valutare i possibili effetti avversi dei farmaci. Alcuni esperti raccomandano che l'Isoniazide sia mantenuta se i livelli di transaminasi del paziente superano di 3 volte i limiti superiori della norma se associati ai sintomi, oppure se i livelli di transaminasi del paziente superano di 5 volte i limiti superiori della norma se il paziente è asintomatico.

Trattamento Contatti di TB resistente

- LG CDC 2005⁵ (LIV 2): La resistenza a Isoniazide permette una profilassi con Rifampicina per 4 mesi.
- LG NICE¹⁵ (LIV 1): contatti di età inferiore o uguale a 35 aa di soggetti INH resistenti: rifampicina per 6 mesi (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Trattamento dei contatti di MDR-TB

- Secondo le LG CDC 2005⁵ (LIV 2) nessun regime terapeutico è stato validato per efficacia, e spesso il trattamento è scarsamente tollerato. Per questa ragione si raccomanda il consulto con specialista esperto nella materia. I contatti di TB MDR devono essere seguiti per almeno 2 anni dopo l'esposizione
- Le LG ATS/CDC/IDSA¹⁰ (LIV 2) raccomandano che nel caso di contatti di pazienti con TB MDR, la selezione dei farmaci dovrebbe essere guidata dai test di suscettibilità in vitro. Per le persone probabilmente infette con TB MDR e ad elevato rischio di sviluppare la malattia TB si raccomanda l'uso di Pirazinamide ed Etambutolo o di Pirazinamide e un Fluorchinolone per 6 – 12 mesi, sempre che sia nota la suscettibilità a tali farmaci del caso indice. I contatti immunocompetenti possono essere osservati senza trattamento o trattati per almeno 6 mesi; i contatti immunocompromessi (HIV+) dovranno essere trattati per 12 mesi. Tutti i soggetti con TB MDR sospetta, indipendentemente dal trattamento dovranno essere seguiti per almeno 2 anni. Per il trattamento di contatti di pazienti con TB MDR e' necessaria la consultazione di esperti. Non vi sono studi pubblicati sul trattamento della ITL nei bambini in seguito all'esposizione a casi di TB MDR. La somministrazione di Etambutolo a 15 mg/kg è sicura nei bambini. La somministrazione combinata di Pirazinamide e di Etambutolo per 9 – 12 mesi è raccomandata se l'isolato è suscettibile ad entrambi i farmaci. L'impiego a lungo termine dei Fluorchinoloni nei bambini è sconsigliato (a causa degli effetti sulla crescita delle cartilagini). Se Pirazinamide e di Etambutolo non potranno essere utilizzati, molti esperti raccomandano la combinazione di altri due farmaci ai quali l'organismo sia probabilmente suscettibile.
- Le LG NICE¹⁵ (LIV 1) raccomandano che il trattamento dell'ITL non dovrebbe essere iniziato nei contatti stretti di soggetti affetti da MDR-TB contagiosa che siano fortemente TST+ (≥ 15 mm), dal momento che non vi è prova che alcun trattamento sia efficace e che solo una piccola proporzione di soggetti svilupperà la malattia. In questi soggetti deve essere previsto un monitoraggio a lungo termine. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)
- Le LG francesi¹¹ (LIV 2) raccomandano che quando un trattamento dell'ITL è giustificato per il contatto con un caso di TB MDR bisogna ottenere l'antibiogramma completo della fonte prima di proporre un trattamento preventivo (parere di esperti). Tale trattamento dovrà essere discusso con uno specialista per discutere dei vantaggi dell'attesa in termini di riduzione del rischio di progressione verso la malattia in rapporto al rischio di tossicità del trattamento proposto (parere di esperti).

Considerazioni particolari del Trattamento dell'ITL in pazienti HIV+

- Raccomandazioni delle LG ATS/CDC/IDSA 2000¹⁰ (LIV 2): Equivalenti a quelle per i soggetti non HIV+ tranne che per alcune considerazioni:
 - Isoniazide raccomandata per 9 mesi;
 - Rifampicina generalmente controindicata o da utilizzare con attenzione in chi sta assumendo inibitori delle proteasi (IP) o inibitori non nucleosidici e non della trascrittasi inversa (NNRTIs)
 - Rifabutina può sostituire la Rifampicina in alcune circostanze: non sono disponibili dati specifici sul trattamento della ITL con Rifabutina ma la raccomandazione è supportata dalle analogie con il trattamento della Tuberculosis attiva e da evidenze sperimentali nei topi.

NB per le interazioni tra farmaci si veda “Managing drug interactions in the treatment of HIV-related TB” (CDC 2008)

- Nei soggetti TST negativi il trattamento per ITL non è stato dimostrato efficace. Comunque i pazienti HIV+ TST negativi contatti di casi di tubercolosi contagiosa dovrebbero essere trattati per ITL anche quando TST resti ripetutamente negativo. Inoltre alcuni esperti raccomandano il trattamento di ITL per persone HIV+ residenti in istituzioni ad elevato rischio di trasmissione di *M. tuberculosis* (prigioni, centri di accoglienza per homeless)

➤ Raccomandazioni delle LG NICE¹⁵ (LIV 1): Soggetti HIV+ che siano stati a stretto contatto con persone affette da TB respiratoria bacillifera dovrebbero essere indagati per escludere la TB attiva e quindi candidati al trattamento dell’ITL. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

➤ Raccomandazioni delle LG francesi¹¹ (LIV 2):

- Nel caso di trattamento di ITL in un paziente immunocompromesso HIV+ il trattamento raccomandato è l’INH 300 mg/die per 9 mesi (livello A *fortemente raccomandato*?). Al di fuori della resistenza all’INH non sono raccomandati gli altri schemi terapeutici nella misura in cui non sono più efficaci, sono più tossici (RMP-PZA) e pongono problemi di interazioni farmacologiche con i trattamenti antiretrovirali (*livello A fortemente raccomandato*). Il trattamento nel bambino o nel caso di una somministrazione di difficile osservazione dovrà essere valutato (*parere di esperti*). Tale trattamento dovrà essere discusso con uno specialista per discutere dei vantaggi dell’attesa in termini di riduzione del rischio di progressione verso la malattia in rapporto al rischio di tossicità del trattamento proposto (*parere di esperti*).

- Nel caso di trattamento di ITL in un paziente immunocompromesso non HIV, dovranno essere applicate le raccomandazioni valide per il paziente HIV+ (*parere di esperti*).

Lesioni fibrotiche/malattia sospetta

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA¹⁰ (LIV 2) per i pazienti con RX torace che dimostri lesioni fibrotiche esito di infezioni pregresse ed un TST \geq 5 mm e nessuna storia di trattamento per TB, possono essere utilizzati 3 regimi:

- 9 mesi di Isoniazide
- 4 mesi di Rifampicina con o senza Isoniazide

I pazienti che iniziano un trattamento per TB attiva ma che successivamente venga determinato che la malattia non è attiva (colture negative e RX stabile) dovrebbero continuare il trattamento con almeno 2 mesi di un regime che contenga Rifampicina e Pirazinamide se il TST è positivo ed altre cause di anomalie della RX del torace siano state escluse. I pazienti con evidenza di TB primaria guarita (noduli polmonari solitari calcifici, linfonodi calcifici, ispessimento apicale pleurico) non sono ad aumentato rischio di TB: il loro rischio e la necessità di trattamento per ITL va considerato in base ai risultati del TST ed alla presenza di altri fattori di rischio.

Gravidanza ed allattamento

➤ Le LG ATS/CDC/IDSA¹⁰ (LIV 2) suggeriscono che la gravidanza ha una minima influenza sulla patogenesi della TB o sulla probabilità che una infezione latente possa progredire a TB attiva. Lo schema di lettura del TST è valido anche in gravidanza. Non vi sono documentate evidenze di rischio in gravidanza per la somministrazione del TST. Le donne in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a TST solo se sia presente un fattore di rischio specifico per la progressione della malattia. Il trattamento della ITL in gravidanze è controverso; alcuni esperti preferiscono rimandare a dopo il parto. Dal momento che le condizioni che promuovono (infezione recente, HIV+) la diffusione degli organismi alla placenta può danneggiare sia la madre che il bambino, molti esperti sono d’accordo che donne con ITL in tali condizioni debbano essere trattate durante la gravidanza, seguite da un attento monitoraggio clinico e laboratoristico per epatite. Il possibile rischio di epatotossicità dovrebbe essere sempre controbilanciato col rischio di sviluppare TB attiva. Il regime preferito per tale trattamento è l’isoniazide in quanto il suo utilizzo estensivo non ha dimostrato teratogenicità persino se somministrato prima del quarto mese di gestazione. L’allattamento in gravidanza non è controindicato, sebbene il bambino debba ricevere un supplemento di piridossina.

➤ Le LG francesi ¹¹ (LIV 2) raccomandano che nel caso di trattamento di ITL in gravidanza potranno essere applicate le raccomandazioni abituali (*parere di esperti*). Tale trattamento dovrà essere discusso con uno specialista per discutere dei vantaggi dell'attesa in termini di riduzione del rischio di progressione verso la malattia in rapporto al rischio di tossicità del trattamento proposto (*parere di esperti*). L'allattamento non è controindicato.

Bambini e adolescenti

➤ LG ATS/CDC/IDSA ¹⁰ (LIV 2): L'unico regime raccomandato per il trattamento della ITL nei bambini non HIV è l'isoniazide per la durata di 9 mesi somministrata quotidianamente autonomamente oppure mediante DOT due volte alla settimana. La somministrazione routinaria di piridossina non è raccomandata per i bambini in trattamento con Isoniazide, ma dovrebbe essere somministrata insieme ad isoniazide a bambini:

- allattati al seno
- con diete carenti
- che mostrino parestesie

La somministrazione di Isoniazide due volte a settimana è stata ampiamente sperimentata nei bambini: la somministrazione è sicura ma la sua efficacia non è stata definita in modo definitivo. La DOT dovrà essere applicata se non si è certi che il bambino o la famiglia siano aderenti.

Non esistono studi pubblicati riguardanti l'efficacia di qualunque forma di trattamento per ITL nei bambini HIV+: la American Academy of Paediatrics raccomanda 9 mesi di Isoniazide. Inoltre la durata ottimale della terapia di bambini con ITL a base di Rifampicina non è nota: la American Academy of Paediatrics raccomanda 6 mesi di trattamento.

➤ Raccomandazioni LG NICE ¹⁵ (LIV 1):

- Neonati che siano stati a stretto contatto con soggetti affetti da TB contagiosa non trattati per almeno 2 settimane con terapia adeguata dovrebbero essere trattati come segue (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*):

- Il trattamento dovrebbe essere intrapreso (isoniazide 5 mg/Kg/die) per 3 mesi, al termine dei quali dovrebbero essere sottoposti al TST
- Se il TST risultasse positivo ($\geq 6\text{mm}$) il bambino dovrebbe essere valutato per la ricerca di TB attiva. Il trattamento dovrebbe essere proseguito all'esclusione di una TB attiva per un periodo complessivo di 6 mesi
- Se il TST risultasse negativo il trattamento dovrebbe essere sospeso e il neonato sottoposto a vaccinazione con BCG

- Bambini di età superiore a 4 settimane ma inferiore a 2 anni, non precedentemente vaccinati che siano stati a stretto contatto con soggetti affetti da TB contagiosa dovrebbero essere trattati come segue (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*):

- Il trattamento dovrebbe essere intrapreso (isoniazide 5 mg/Kg/die) e contemporaneamente dovrebbe essere sottoposti a TST
- Se il TST risultasse positivo ($\geq 6\text{mm}$) il bambino dovrebbe essere valutato per la ricerca di TB attiva. Il trattamento dovrebbe essere proseguito all'esclusione di una TB attiva per un periodo complessivo di 6 mesi
- Se il TST risultasse negativo il trattamento dovrebbe essere continuato e il bambino sottoposto a ripetizione del TST dopo 6 settimane
- Se il secondo TST risultasse negativo il trattamento dovrebbe essere sospeso e il bambino sottoposto a vaccinazione con BCG
- Se il TST di ripetizione si dimostrasse positivo ($\geq 6\text{mm}$) dovrebbe essere condotto un test IGRA. Se questo fosse positivo dovrebbe essere somministrato un trattamento completo per ITL; se non fosse disponibile un test immunologico al bambino dovrebbe essere eseguito un trattamento per ITL dopo la positività del secondo test di *Mantoux*

- Bambini di età superiore a 4 settimane ma inferiore a 2 anni, precedentemente vaccinati con BCG, che siano stati a stretto contatto con soggetti affetti da TB contagiosa dovrebbero essere trattati come segue (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*):

- dovrebbe essere eseguito un TST; se positivo ($\geq 15\text{mm}$), il bambino dovrebbe essere valutato per escludere una TB attiva; se fosse esclusa una TB attiva dovrebbe essere somministrato un ciclo di terapia per ITL

- se il TST fosse inferiore a <15 mm (risultato atteso dalla precedente vaccinazione), dovrebbe essere ripetuto a 6 settimane
- se TST di ripetizione a sei settimane fosse <15 mm non è richiesto altro
- se il TST di ripetizione fosse positivo (≥ 15 mm o di diametro incrementato di più di 5 mm rispetto al primo controllo), dovrebbe essere eseguito un test IGRA. Se il test fosse positivo dovrebbe essere esclusa una TB attiva. Se il test IGRA non fosse disponibile il bambino dovrebbe essere rivalutato per TB attiva dopo la positività del test di *Mantoux* ripetuto. Se la TB attiva venisse esclusa dovrebbe essere somministrato un trattamento completo per ITL.
- Trattamento dei bambini: Rifampicina e Isoniazide per 3 mesi oppure Isoniazide per 6 mesi. Se il bambino fosse HIV+ dovrà essere somministrata Isoniazide per 6 mesi (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Insufficienza renale

➤ Secondo le LG francesi ¹¹ (LIV 2) se è indicato il trattamento dell'ITL in un paziente con insufficienza renale possono essere applicate le raccomandazioni abituali. Tale trattamento dovrà essere discusso con uno specialista per discutere dei vantaggi dell'attesa in termini di riduzione del rischio di progressione verso la malattia in rapporto al rischio di tossicità del trattamento proposto (*parere di esperti*). Quando un trattamento dell'ITL è giustificato per il contatto con un caso di TB resistente all'INH, in assenza di dati non è possibile dare delle raccomandazioni.

Follow up

➤ Le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) suggeriscono che non devono essere condotte visite di routine di follow up dopo il termine del trattamento (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). I pazienti devono essere informati sui sintomi compatibili con la TB o e della necessità di visite di controllo in caso di loro comparsa. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Monitoraggio degli effetti avversi

Le seguenti raccomandazioni provengono dalle LG ATS 2006 ¹³ (LIV 2)

- Si raccomanda un approccio standardizzato volto alla prevenzione delle epatotossicità correlate alla terapia dell'ITL mediante i seguenti approcci:
 - Comunicazioni frequenti con il paziente in una lingua a lui familiare
 - Accurata valutazione medica, accurato trattamento e monitoraggio
 - Opportuni percorsi per la rapida risposta a possibili eventi avversi da farmaci
- Si raccomanda l'implementazione di risorse e programmi educativi per la prevenzione ed il trattamento delle epatopatie da farmaci antitubercolari
- Si raccomanda la seguente valutazione prima di iniziare il trattamento:
 - Raccolta standardizzata della storia anamnestica
 - Esame clinico volto a rilevare segni di epatopatia
 - Valutazione, se possibile, di esami di laboratorio già disponibili eseguiti in passato
 - Screening per epatite virale in tossicodipendenti iniettivi, soggetti provenienti da aree ad alta endemia di epatiti virali, HIV+, soggetti con esposizione occupazionale a sangue infetto, pazienti emodializzati, pazienti che abbiano ricevuto emoderivati o emotrasfusioni prima del 1987 o trapianto d'organo prima del 1992.
 - Eseguire lo screening per infezione da HIV
- Si raccomanda l'educazione del paziente mediante:
 - Istruzioni prestampate
 - Istruzioni alla immediata sospensione del trattamento alla comparsa di sintomi compatibili con epatopatia da farmaci (nausea, vomito, dolore addominale, astenia) e alla comunicazione di tali sintomi ai curanti
 - Visite di follow-up
- Si raccomandano le seguenti strategie di distribuzione dei farmaci:
 - Consegna di un numero limitato di farmaci (ad esempio sufficienti per 1 mese di terapia)
 - Rinforzo educativo da parte del farmacista
 - Foglietti illustrativi in più lingue

- Si raccomandano i seguenti protocolli di monitoraggio.
 - Valutazioni cliniche periodiche
 - Check-list standardizzata volta alla rilevazione di eventi avversi, consumo di alcool o altri farmaci epatotossici
 - Piano standardizzato di monitoraggio clinico e laboratoristico
- Si raccomandano i seguenti esami di laboratorio di base e di monitoraggio:
 - non è generalmente raccomandata la valutazione di base dei parametri di laboratorio in soggetti trattati con isoniazide e rifampicina.
 - è raccomandata la valutazione basale e quindi periodica della ALT serica e della bilirubina in pazienti con possibili disordini epatici o con storia di nota epatopatia, in pazienti alcolisti, in pazienti HIV in trattamento con HAART, nelle donne fino al terzo mese dopo il parto
 - su parere di esperti può essere raccomandato la valutazione basale e periodica della ALT nei soggetti di età > di 35 anni trattati con isoniazide o isoniazide/rifampicina.
 - Lo schema di esecuzione dei parametri di laboratorio suggerito è quello mensile, oppure a 1, 3 e 6 mesi di trattamento.
 - L'ALT è il parametro di laboratorio preferito per la valutazione ed il monitoraggio del danno epatocellulare, valutazioni aggiuntive sono le misurazioni di AST, bilirubina, fosfatasi alcalina
 - I soggetti HBs positivi con innalzamento della ALT dovrebbero essere valutati per la presenza di HBeAg. Se positivo, la rifampicina può essere preferita all'isoniazide. Deve essere consultato un epatologo per gli individui che presentino un innalzamento delle ALT almeno di due volte superiore alla norma. Nei soggetti HBe-Ag positivi la valutazione dei parametri di laboratorio deve essere condotta ogni 2-4 settimane.
 - I pazienti che presentino alla valutazione basale un valore di transaminasi di più di 3 volte superiore alla norma devono essere ritestati completando la valutazione con il dosaggio di bilirubina e la ricerca di positività per virus epatotropi o di fattori favorenti l'epatotossicità (alcool, farmaci). In questi casi la decisione di trattare per ITL deve essere valutata caso per caso, basandosi sul rischio di progressione di malattia rispetto a quello di epatotossicità. Se viene iniziato il trattamento i pazienti dovranno essere valutati ogni 2-4 settimane per i primi 3 mesi se necessario. La valutazione deve comprendere l'esecuzione dell'INR.
- Su parere di esperti viene raccomandato il monitoraggio delle transaminasi nei soggetti, contatti di TB MDR, trattati con fluorchinolone e pirazinamide o etambutolo. Si raccomanda che venga eseguito lo screening per tutte le cause di epatite:
 - Esclusione di epatite virale e utilizzo di farmaci epatotossici
 - Lo screening per epatite virale deve comprendere le IgM anti HAV, l'Ag di superficie di HBV, le IgM anti HBV core e gli anticorpi anti HCV
 - In casi inusuali o suggestivi devono essere considerati i seguenti esami: anti epatite E; anti HDV (TD HBV+); HCV RNA (nei soggetti HCV+); anticorpi anti HBV, CMV, HSV nei pazienti immunosoppressi.

Interventi da attuarsi in caso di comparsa di epatotossicità

Le LG ATS 2006¹³ (LIV 2) riportano che:

- L'isoniazide deve essere sospesa per valori di ALT almeno 3 volte il valore normale in caso di comparsa di ittero e/o sintomi di epatite, oppure per valori di ALT superiori almeno 5 volte la norma in assenza di sintomi
- Un incremento rapido della ALT potrebbe indicare la necessità di un monitoraggio più stretto, almeno ogni 2 settimane, particolarmente in caso di valori di ALT vicini a quelli consentiti per il trattamento, oppure per pazienti con incremento del rischio di epatotossicità
- Per i pazienti nei quali venga somministrata isoniazide pur in presenza di un valore di ALT > a 3 volte la norma, viene raccomandato (parere di esperti) che venga interrotto il trattamento in presenza di un incremento di 2 – 3 volte il valore di base oppure in presenza di alterazione dello stato mentale, di comparsa di ittero, incremento di bilirubina o INR.

Ripresa della terapia in caso di comparsa di epatotossicità

Le LG ATS 2006¹³ (LIV 2) riportano che:

- Il rischio di reintroduzione dei farmaci può essere rischioso e deve essere considerato rispetto ai benefici del trattamento

- Deve essere riconsiderata la reintroduzione del farmaco quando non sia chiaro quale farmaco sia stato causa dello sviluppo di epatotossicità oppure se l'incremento di transaminasi non ha raggiunto il valore soglia per la sospensione
 - I pazienti nei quali venga reintrodotta il trattamento devono essere valutati ogni 2-4 settimane
 - I pazienti nei quali venga reintrodotta il trattamento devono essere avvisati di sospendere il trattamento in caso di comparsa dei sintomi
- Le LG francesi ¹¹ (LIV 2) raccomandano che nel caso di trattamento di ITL in un paziente con malattia epatica grave, si raccomanda il trattamento con RMP per almeno 3 mesi (*parere di esperti*). Tale trattamento dovrà essere discusso con uno specialista per discutere dei vantaggi dell'attesa in termini di riduzione del rischio di progressione verso la malattia in rapporto al rischio di tossicità del trattamento proposto (*parere di esperti*).

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI SINTESI

- Smieja MJ e coll. ⁴⁸ (LIV 1a): Metanalisi di 11 studi sull'effetto della terapia preventiva con isoniazide per 6 o 12 mesi in pazienti non HIV: non vi erano differenze significative tra i regimi a 6 e a 12 mesi (RR 0.44, 95% CI 0.27 - 0.73 per 6 mesi e 0.38, 95% CI 0.28 - 0.50 per 12 mesi). Il trattamento con INH era associato ad epatotossicità nello 0.36% della popolazione trattata per 6 mesi e nello 0.52% della popolazione trattata per 12 mesi.
- Woldehanna S. e coll. ⁴¹ (LIV 1b): Metanalisi di 11 RCT per determinare l'efficacia del trattamento della ITL nel ridurre il rischio di TB attiva e morte in pazienti HIV+: il trattamento della ITL riduce il rischio di TB attiva in individui HIV+ con TST positivo. La scelta del regime dipende da fattori quali il costo, gli effetti avversi, l'aderenza e le resistenze. Se confrontati con la monoterapia con isoniazide, i trattamenti a breve termine multifarmacologici più frequentemente richiedevano l'interruzione del trattamento per la comparsa di effetti avversi.
- Fraser A e coll. ³¹ (LIV 1a): la ricerca di trial controllati randomizzati sul confronto tra regimi antitubercolari, placebo, oppure non intervento in soggetti a rischio di MDR-TB per la prevenzione della malattia TB, non ha prodotto alcun risultato. I vantaggi e svantaggi associati al trattamento della ITL in soggetti esposti al rischio di MDR-TB non sono ancora chiari.
- Noyes J e coll. ²² (LIV 1a): metasintesi qualitativa su 58 lavori che riporta le esperienze e le percezioni di pazienti TB, soggetti a rischio di TB, operatori addetti al trattamento della TB, sulla TB e sul suo trattamento, Malotte et al. (2001) confronta l'uso di incentivi vs. "active outreach" per il trattamento della ITL nei tossicodipendenti: la percentuale di farmaco prescritto è stata maggiore in coloro che ricevevano incentivi finanziari con (71%) o senza (68%) "active outreach" rispetto a coloro che ricevevano esclusivamente "active outreach" (13%)
- Gao XF ²⁶ (LIV 1a): metanalisi di 6 studi mostra che il regime con RZ per 2-3 mesi ed il regime standard con INH per 6-12 mesi hanno efficacia equivalente nel trattamento della ITL, indipendentemente dallo status HIV, e che entrambi i regimi hanno simili tassi di mortalità; tuttavia, il regime con RZ per 2-3 mesi aumenta il rischio di gravi effetti avversi se confrontato con l'INH in soggetti non HIV+.
- Balcells ME e coll. ³⁰ (LIV 1b): Metanalisi di 13 studi limitata dai piccoli numeri e dall'incompleta valutazione degli isolati, ma che indipendentemente dall'infezione da HIV, non esclude un rischio aumentato di TB isoniazide resistente dopo il trattamento preventivo con isoniazide per ITL; la diagnosi di TB attiva deve essere esclusa prima di iniziare il trattamento preventivo con isoniazide.
- Volmink J e coll. ³² (LIV 2): metanalisi su 10 studi randomizzati o quasi randomizzati sulla DOT, comprendente anche il trattamento preventivo (ITL), condotti in paesi a basso, medio ed alto reddito, non fornisce evidenze sul fatto che la DOT, confrontata con l'autosomministrazione del trattamento, abbia un effetto quantitativamente importante sulla cura o sul completamento del trattamento per TB.
- Hwang SW e coll. ³⁴ (LIV 1b): revisione sistematica di 73 studi sugli interventi per il miglioramento delle condizioni di salute degli homeless, è stato evidenziato che per gli homeless affetti da ITL, gli incentivi economici hanno migliorato i tassi di aderenza al trattamento.
- Ena J, e coll. ³⁹ (LIV 1a): Metanalisi su 5 studi per determinare l'equivalenza tra la terapia breve quotidiana di Rifampicina + Isoniazide per 3 mesi e la terapia standard con Isoniazide per 6 -

12 mesi: il regime breve di Rifampicina + Isoniazide era equivalente al regime standard in termini di efficacia, di proporzione di effetti collaterali e di mortalità.

- Volmink J, e coll. ⁵⁴ (LIV 1a): revisione sistematica di 14 studi sugli interventi volti a migliorare l'aderenza alla gestione della TB ha evidenziato che: biglietti di promemoria inviati ai pazienti, un pacchetto comprensivo di incentivi economici, educazione sanitaria e maggiore supervisione del personale clinico, hanno incrementato il numero di persone che completavano il trattamento per TB; il ritorno in ospedale per la lettura del test TST è stato incoraggiato tramite incentivi economici, assistenza da parte di operatori sanitari, telefonate di promemoria, ma non dall'educazione sanitaria.

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Dai documenti di indirizzo considerati (NICE ¹⁵, LG ATS/CDC/IDSA 2000 ¹⁰, CDC 2006 ¹, CDC 2005 ⁵, IDSA 2000 ⁹, LG FRANCIA ¹¹, ATS 2006 ¹³, ATS/CDC/IDSA 2005 ⁶) emerge che:

- Il trattamento della ITL dovrebbe essere considerato nelle persone appartenenti a uno dei seguenti gruppi, una volta che sia stata esclusa una TB attiva mediante radiografia del torace: 1) soggetti identificati dallo screening che siano di età ≤ 36 anni, HIV+ di qualsiasi età, operatori sanitari di qualsiasi età, che inoltre abbiano un test *Mantoux* positivo (≥ 6 mm), non siano vaccinati con BCG oppure fortemente TST + (≥ 15 mm), con test IGRA positivo, e precedentemente vaccinati. 2) bambini di età compresa tra 1 e 15 anni, identificati dallo screening che siano fortemente TST+ (≥ 15 mm) e IGRA positivi (se il test è stato eseguito) e non precedentemente vaccinati. 3) soggetti con evidenza di TB cicatriziale alla radiografia del torace senza storia di trattamento adeguato somministrato. 4) Soggetti HIV+ contatti stretti di soggetti con TB contagiosa nei quali sia stata esclusa la malattia tubercolare. Il test di *Mantoux* potrebbe essere inattendibile nei soggetti HIV+ **(Liv 1)** (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- I soggetti che siano contatti di pazienti con TB suscettibile ai farmaci e che abbiano un TST positivo (maggiore o uguale a 5mm) dovranno essere trattati con uno dei regimi raccomandati, indipendentemente dall'età. **(Liv 2)** (*non gradazione*)

- Dovranno essere trattate persone con negatività del TST nei seguenti casi: 1) bambini di età inferiore ai 5 anni (essi dovranno essere nuovamente sottoposti al test TST dopo 8 – 12 settimane dalla fine dell'esposizione al contatto; se il test ripetuto risulterà positivo il trattamento dovrà proseguire per il periodo di tempo programmato; se il test risulterà negativo, il trattamento dovrà essere interrotto. 2) contatti di persone con TB attiva immunodepressi, compresi gli HIV+. **(Liv 2)** (*non gradazione*)

- In soggetti a basso rischio di sviluppare la malattia TB, che siano TST+ la decisione sull'inizio del trattamento per ITL dovrà basarsi sulla probabilità di tossicità rispetto alla probabilità che si verifichi la trasmissione di TB a contatti vulnerabili (bambini o soggetti HIV+) se si avrà progressione da ITL a malattia, nel soggetto non trattato. **(Liv 2)**

- Gli operatori ed i detenuti della struttura carceraria appartenenti alle seguenti categorie a rischio dovranno essere trattati per ITL, indipendentemente dalla loro età se il loro TST ≥ 5 mm: HIV+, contatti recenti, persone con immagini radiografiche compatibili con pregressa malattia TB o modificazioni fibrotiche, pazienti con trapianti d'organo immunodepressi. Se viene utilizzato il test IGRA, qualunque operatore o detenuto con test positivo dovrà essere considerato per il trattamento. **(Liv 2)**

- La decisione di trattare i contatti con documentazione di un test cutaneo positivo pregresso o di malattia TB pregressa per sospetta ITL deve essere individualizzato dato che il loro rischio di malattia TB non è noto. Le considerazioni per la decisione comprendono: trattamento precedente per ITL, condizioni mediche che mettono il contatto a rischio per malattia TB. **(Liv 2)**

- Il trattamento per sospetta ITL è raccomandato per tutti i contatti HIV+, se esclusa la malattia TB. **(Liv 2)**

- Il trattamento completo del periodo finestra è vantaggioso per i contatti HIV+, gli immunodepressi trapiantati per trattamento antirigetto, i contatti che assumono antagonisti del TNF alfa (il rischio è meno chiaro per chi assume l'equivalente di oltre 15 mg di prednisone). Una volta esclusa la malattia TB, per tutti questi contatti è indicato il trattamento profilattico per infezione TB. **(Liv 2)**

- Le persone che hanno una elevata probabilità di sviluppare TB attiva, quando si riscontri ITL, sono: soggetti HIV+ con positività del TST (oppure HIV+ che siano stati a stretto contatto con pazienti affetti da TB contagiosa, indipendentemente dai risultati del TST), persone il cui TST si sia positivizzato nei 2 anni precedenti alla valutazione, soggetti con positività del TST che siano stati contatti di persone con TB attiva, soggetti con positività del TST con condizioni di immunosoppressione, soggetti con positività del TST nati in paesi ad elevata prevalenza di TB. **(Liv 2)**
- Regimi di trattamento negli adulti non HIV:
 - Isoniazide per 9 mesi con somministrazione quotidiana **(Liv 2)**
 - Isoniazide per 9 mesi con somministrazione bisettimanale DOT **(Liv 2)**
 - Isoniazide per 6 mesi con somministrazione quotidiana **(Liv 1, Liv 2)**
 - Isoniazide per 6 mesi con somministrazione bisettimanale DOT **(Liv 2)**
 - Rifampicina e Isoniazide 3 mesi **(Liv 1)**
- Regimi di trattamento negli adulti non HIV contatti di TB resistente ad isoniazide e suscettibili a rifampicina:
 - Rifampicina per 4 mesi con somministrazione quotidiana **(Liv 2)**
 - Rifampicina per 6 mesi con somministrazione quotidiana **(Liv 1)**
- Regimi di trattamento negli adulti HIV+:
 - Isoniazide con somministrazione quotidiana per 6 mesi **(Liv 1)**
 - Isoniazide con somministrazione quotidiana per 9 mesi **(Liv 2)**
 - Isoniazide per 9 mesi con somministrazione bisettimanale DOT **(Liv 2)**
- Regimi di trattamento nei bambini:
 - Isoniazide per 9 mesi (5 mg/kg/die); supplementazione con piridossina consigliata in bambini allattati al seno, che assumano una dieta carente, che mostrino parestesie **(Liv 2)**
 - Isoniazide per 6 mesi **(Liv 1)**
 - Rifampicina e isoniazide per 3 mesi (bambini di età superiore a 2 anni) **(Liv 1)**
- Regimi di trattamento per i contatti di TB MDR (raccomandato per tutti un follow up fino a 24 mesi)
 - Non è raccomandato alcun trattamento **(Liv 1 e 2)**
 - Pirazinamide ed Etambutolo o Pirazinamide e un Fluorchinolone per 6 – 12 mesi, sempre che sia nota la suscettibilità a tali farmaci del caso indice
 - Si raccomanda un approccio standardizzato volto alla prevenzione delle epatotossicità correlate alla terapia dell'ITL mediante i seguenti approcci: comunicazioni frequenti con il paziente in una lingua a lui familiare, accurata valutazione medica, accurato trattamento e monitoraggio, opportuni percorsi per la rapida risposta a possibili eventi avversi da farmaci. Si raccomanda l'implementazione di risorse e programmi educativi per la prevenzione ed il trattamento delle epatopatie da farmaci antitubercolari **(Liv 2)**
 - Si raccomanda la seguente valutazione prima di iniziare il trattamento: raccolta standardizzata della storia anamnestica, esame clinico volto a rilevare segni di epatopatia, valutazione, se possibile, di esami di laboratorio già disponibili eseguiti in passato, screening per epatite virale in tossicodipendenti iniettivi, soggetti provenienti da aree ad alta endemia di epatiti virali, HIV+, soggetti con esposizione occupazionale a sangue infetto, pazienti emodializzati, pazienti che abbiano ricevuto emoderivati o emotrasfusioni prima del 1987 o trapianto d'organo prima del 1992, screening per infezione da HIV **(Liv 2)**
 - Si raccomanda l'educazione del paziente mediante: Istruzioni prestampate, istruzioni alla immediata sospensione del trattamento alla comparsa di sintomi compatibili con epatopatia da farmaci (nausea, vomito, dolore addominale, astenia) e alla comunicazione di tali sintomi ai curanti, visite di follow-up **(Liv 2)**
- Si raccomandano i seguenti protocolli di monitoraggio.
 - Valutazioni cliniche periodiche
 - Check-list standardizzata volta alla rilevazione di eventi avversi, consumo di alcool o altri farmaci epatotossici
 - Piano standardizzato di monitoraggio clinico e laboratoristico
- Si raccomandano i seguenti esami di laboratorio di base e di monitoraggio:
 - non è generalmente raccomandata la valutazione di base dei parametri di laboratorio in soggetti trattati con isoniazide e rifampicina

- è raccomandata la valutazione basale e quindi periodica della ALT serica e della bilirubina in pazienti con possibili disordini epatici o con storia di nota epatopatia, in pazienti alcolisti, in pazienti HIV in trattamento con HAART, nelle donne fino al terzo mese dopo il parto
- su parere di esperti può essere raccomandato la valutazione basale e periodica della ALT nei soggetti di età > di 35 anni trattati con isoniazide o isoniazide/rifampicina
- Lo schema di esecuzione dei parametri di laboratorio suggerito è quello mensile, oppure a 1, 3 e 6 mesi di trattamento
- L'ALT è il parametro di laboratorio preferito per la valutazione ed il monitoraggio del danno epatocellulare, valutazioni aggiuntive sono le misurazioni di AST, bilirubina, fosfatasi alcalina
- I soggetti HBs positivi con innalzamento della ALT dovrebbero essere valutati per la presenza di HBeAg. Se positivo, la rifampicina può essere preferita all'isoniazide. Deve essere consultato un epatologo per gli individui che presentino un innalzamento delle ALT almeno di due volte superiore alla norma. Nei soggetti HBe-Ag positivi la valutazione dei parametri di laboratorio deve essere condotta ogni 2-4 settimane.
 - o I pazienti che presentino alla valutazione basale un valore di transaminasi di più di 3 volte superiore alla norma devono essere ritestati completando la valutazione con il dosaggio di bilirubina e la ricerca di positività per virus epatotropi o di fattori favorenti l'epatotossicità (alcol, farmaci). In questi casi la decisione di trattare per ITL deve essere valutata caso per caso, basandosi sul rischio di progressione di malattia rispetto a quello di epatotossicità. Se viene iniziato il trattamento i pazienti dovranno essere valutati ogni 2-4 settimane per i primi 3 mesi se necessario. La valutazione deve comprendere l'esecuzione dell'INR **(Liv 2)**
 - o Si raccomanda che venga eseguito lo screening per tutte le cause di epatite **(Liv 2)**
 - o In caso di comparsa di epatotossicità: l'isoniazide deve essere sospesa per valori di ALT almeno 3 volte il valore normale in caso di comparsa di ittero e/o sintomi di epatite, oppure per valori di ALT superiori almeno 5 volte la norma in assenza di sintomi. Un incremento rapido della ALT potrebbe indicare la necessità di un monitoraggio più stretto, almeno ogni 2 settimane, particolarmente in caso di valori di ALT vicini a quelli consentiti per il trattamento, oppure per pazienti con incremento del rischio di epatotossicità. Per i pazienti nei quali venga somministrata isoniazide pur in presenza di un valore di ALT > a 3 volte la norma, viene raccomandato (parere di esperti) che venga interrotto il trattamento in presenza di un incremento di 2 – 3 volte il valore di base oppure in presenza di modificazioni dello stato mentale, di comparsa di ittero, incremento di bilirubina o INR **(Liv 2)**
- Gravidanza e allattamento: Le donne in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a TST solo se sia presente un fattore di rischio specifico per la progressione della malattia. Il regime preferito per tale trattamento è l'isoniazide **(Liv 2)**

Dai documenti di sintesi considerati (7 metanalisi, 3 revisioni sistematiche, 1 metasintesi) si evidenzia che:

- Non vi sono significative differenze nei regimi a base di isoniazide somministrati per 6-12 mesi. Il trattamento con INH era associato ad epatotossicità nello 0.36% della popolazione trattata per 6 mesi e nello 0.52% della popolazione trattata per 12 mesi **(Liv 1a)**
- Il trattamento della ITL riduce il rischio di TB attiva in individui HIV+ con TST positivo. La scelta del regime dipende da fattori quali il costo, gli effetti avversi, l'aderenza e le resistenze. Se confrontati con la monoterapia con isoniazide, i trattamenti a breve termine multifarmacologici più frequentemente richiedevano l'interruzione del trattamento per la comparsa di effetti avversi **(LIV 1b)**
- I vantaggi e svantaggi associati al trattamento della ITL in soggetti esposti al rischio di MDR-TB non sono ancora chiari **(LIV 1a)**
- Nei tossicodipendenti è efficace un incentivo finanziario per incrementare la compliance al trattamento per ITL **(LIV 1a)**
- Il regime breve di Rifampicina + Isoniazide si è dimostrato equivalente al regime standard in termini di efficacia, di proporzione di effetti collaterali e di mortalità. **(Liv 1a)** Il nel trattamento della ITL, indipendentemente dallo status HIV,; tuttavia, il regime con RZ per 2-3 mesi aumenta il rischio di gravi effetti avversi se confrontato con l'INH in soggetti non HIV+ **(Liv 1a)**

- Non si esclude un rischio aumentato di TB isoniazide resistente dopo il trattamento preventivo con isoniazide per ITL; la diagnosi di TB attiva deve essere esclusa prima di iniziare il trattamento preventivo con isoniazide **(Liv 1b)**
- Non vi sono evidenze sul fatto che la DOT, confrontata con l'autosomministrazione del trattamento, abbia un effetto quantitativamente importante sulla cura o sul completamento del trattamento per TB **(Liv 2)**
- Per gli homeless affetti da ITL, gli incentivi economici hanno migliorato i tassi di aderenza al trattamento **(Liv 1b)**
- Biglietti di promemoria inviati ai pazienti, un pacchetto comprensivo di incentivi economici, educazione sanitaria e maggiore supervisione del personale clinico, hanno incrementato il numero di persone che completavano il trattamento per TB; il ritorno in ospedale per la lettura del test TST è stato incoraggiato tramite incentivi economici, assistenza da parte di operatori sanitari, telefonate di promemoria, ma non dall'educazione sanitaria **(Liv 1a)**
- Appare inappropriato focalizzarsi sull'osservazione diretta per la promozione dell'aderenza. **(Liv 2)**

RACCOMANDAZIONI

C 4.1 Il trattamento dell'infezione tubercolare latente è raccomandato per tutte le persone che siano contatti di TB attiva per le quali sia stata diagnosticata l'infezione tubercolare latente ed esclusa una TB attiva. **A**

C 4.2 CNei bambini di età uguale o inferiore a 5 anni anche in presenza di un test TST e/o IGRA negativo il trattamento è raccomandato subito dopo l'esposizione, una volta che sia stata esclusa una TB attiva, Il trattamento potrà essere in seguito sospeso in presenza di un test negativo eseguito almeno 8 – 10 settimane dopo l'ultimo contatto a rischio. **D**

C 4.3 Nei soggetti gravemente immunodepressi inclusi i soggetti con infezione da HIV+ e conta dei CD4+ inferiore a 200/mm³, il trattamento è raccomandato subito dopo l'esposizione, una volta che sia stata esclusa una TB attiva, anche con un test TST e/o IGRA negativo eseguito oltre 8 settimane dall'esposizione. **D**

C 4.4 Il regime di trattamento raccomandato è Isoniazide per 6 mesi (5 mg/kg/die max 300 mg/die) in somministrazione quotidiana. **A**

C 4.5 Un trattamento che ha mostrato una efficacia equivalente negli adulti è rappresentato dall'associazione di Rifampicina (10 mg/kg/die max 600 mg/die) e Isoniazide (5 mg/kg/die max 300 mg/die) per 3 mesi. **A**

C 4.6 Tutti i contatti HIV+ andranno trattati con Isoniazide (5 mg/kg/die max 300 mg/die) per 6 mesi. **A**

C 4.7 Per i contatti di casi di TB resistente all'Isoniazide può essere utilizzata la Rifampicina (10 mg/kg/die max 600 mg/die) per 4 mesi. **D**

C 4.8 Non esiste al momento alcun trattamento di provata efficacia preventiva per i contatti di soggetti con TB MDR; tali soggetti dovranno essere sottoposti a sorveglianza clinica per almeno due anni. **A**

C 4.9 La somministrazione di pridossina durante il trattamento con isoniazide può essere indicata in bambini allattati al seno, che assumano una dieta carente, che mostrino parestesie **D**

C 4.10 Il trattamento in gravidanza è controverso e va valutato caso per caso in relazione al rapporto rischio/beneficio. Per le donne ad alto rischio di progressione dell'infezione tubercolare latente a TB attiva, specialmente se HIV+, o che siano state infettate recentemente, la sola gravidanza non deve comportare un ritardo della terapia, anche nel primo trimestre. Deve essere programmato un attento monitoraggio clinico e di laboratorio della funzione epatica. **C**

Aderenza al trattamento e follow up

C 4.11 I seguenti interventi possono essere presi in considerazione per migliorare l'aderenza al trattamento:

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

B

C 4.12 E' auspicabile che i servizi che svolgano attività di sorveglianza siano dotati di mediatori culturali.

D

C 4.13 Tutti i soggetti che abbiano completato il trattamento per ITL vanno informati del fatto che necessitano di una rivalutazione clinica immediata in caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva o di una nuova esposizione a soggetti con TB contagiosa.

D

C 4.14 Sia i soggetti nei quali il trattamento dell'ITL, pur raccomandato, non venga eseguito per controindicazioni o perché rifiutato, sia i contatti di TB MDR non trattati, vanno sottoposti a controlli clinici periodici per almeno due anni; allo stesso modo vanno monitorizzati clinicamente i bambini che completano il trattamento dell'ITL.

D

C 4.15 In tutti i pazienti che non presentino una controindicazione assoluta al trattamento, prima di iniziare una terapia dell'infezione tubercolare latente va valutata l'eventuale presenza di fattori che incrementano il rischio di epatotossicità (es.: epatopatia cronica, storia di abuso alcolico, utilizzo di farmaci epatotossici). In pazienti con tali fattori di rischio è raccomandata una valutazione basale ed un monitoraggio periodico clinico e di laboratorio della funzione epatica.

C

C 4.16 Per tutti i pazienti è raccomandata l'educazione al riconoscimento di segni e sintomi di eventi avversi, ed una valutazione clinica periodica nel corso ed al termine del trattamento, con eventuale esecuzione di indagini di laboratorio sulla base dei reperti clinici.

C

5. Indagine sui contatti in contesti particolari

Per impedire che un caso recente di TB contagiosa possa esitare in un evento epidemico è necessario identificare particolari situazioni ad alto rischio di trasmissione che coinvolgono un numero considerevole di persone. Inoltre, talora, la notifica di un caso di TB contagiosa può suscitare l'attenzione dei mass media con ripercussioni sull'opinione pubblica, come nel caso di scuole o mezzi di trasporto collettivi. In tali contesti è opportuno che l'attività di ricerca dei contatti venga accuratamente pianificata e condotta, in accordo con le indicazioni internazionali, e che sia prestata particolare attenzione agli aspetti educativi sul controllo della TB.

I quesiti scelti dal comitato di redazione e per i quali sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi sono i seguenti:

- ❖ Indagine sui contatti istituzioni residenziali
- ❖ Indagine sui contatti nei luoghi di lavoro
- ❖ Indagine sui contatti nei viaggi aerei o con altri mezzi di trasporto collettivi (es. treno)
- ❖ Indagine sui contatti in Ospedale
- ❖ Indagine sui contatti nella scuola

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

Istituzioni residenziali

- Secondo le LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2) il tipo di informazioni per designare le priorità sono specifiche per ogni luogo di indagine e quindi è richiesto un algoritmo specifico per ogni circostanza. L'approccio ottimale è quello di intervistare e testare il contatto nel sito.
- Ricovero per Homeless (LG CDC 2005 ⁵, LIV 2): esiste la difficoltà nel localizzare il paziente, a causa di episodi di incarcerazione, migrazione, malattia psichiatrica, disordini da abuso di droghe, condizioni sanitarie preesistenti. Per la selezione di contatti ad alta priorità bisogna considerare l'assegnazione del letto. Scarsa aderenza nel trattamento della ITL.

Prigioni

- LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2): A meno che sia dimostrato un breve periodo di esposizione (inferiore alle 8 ore) i detenuti che hanno condiviso uno spazio confinato con un paziente fonte contagioso dovranno essere considerati ad alta priorità. I contatti ad alta priorità che vengano trasferiti o rilasciati prima della visita medica dovranno essere inclusi nella ricerca dell'ITL. A meno che non siano stati rilasciati, i detenuti con ITL possono completare il trattamento mentre sono in prigione.
- LG CDC 2006 ¹ (LIV 2): la decisione di intraprendere la ricerca dei contatti in un istituto di reclusione si basa sulla valutazione del singolo caso. In generale la ricerca dei contatti deve essere intrapresa nelle seguenti circostanze: 1) TB polmonare laringea sospetta o confermata o malattia cavitaria o positività dell'esame dell'escreato per BAAR; 2) TB polmonare non cavitaria con negatività dell'esame dell'escreato, ogni qualvolta venga deciso di iniziare il trattamento. Nel caso di TB escreato negative dovrà essere intrapresa una ricerca dei contatti di più ridotta ampiezza. La ricerca dei contatti dovrebbe essere intrapresa per gradi includendo: 1) la notifica agli uffici competenti; 2) la revisione della documentazione del paziente fonte; 3) l'intervista al paziente fonte; 4) la definizione del periodo di contagiosità; 5) la convocazione dello staff per la ricerca dei contatti; 6) l'aggiornamento degli organi competenti sulle attività per la ricerca dei contatti; 7) la valutazione dei movimenti di ingresso e di uscita degli ospiti della struttura; 8) la valutazione dei luoghi dove potrebbe essere avvenuto il contagio; 9) l'organizzazione delle liste di priorità dei contatti; 10) l'estensione della lista dei contatti; 11) la compilazione dei dati clinici dei contatti ad alta priorità; 12) la valutazione in tempi rapidi di tutti i contatti HIV+; 13) l'esecuzione di TST e IGRA (QF); 14) stabilire i referenti per la valutazione dei contatti; 15) il calcolo dei tassi di infezione e la valutazione di una possibile estensione della ricerca dei contatti; 16) rivalutazione di follow up di TST e IGRA (QF); 17) rivalutazione dei tassi di infezione; 18) compilazione di un rapporto scritto.

Luoghi di lavoro

- LG CDC 2005 ⁵ (LIV 2): Durante il primo incontro con il caso indice è opportuno ottenere informazioni sul luogo di lavoro, la durata dello stesso, le condizioni e gli eventuali contatti

➤ LG NICE ¹⁵ (LIV 1): generalmente l'esposizione nella maggior parte dei luoghi di lavoro è da considerarsi un contatto occasionale (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*). Occasionalmente un episodio di esposizione sul luogo di lavoro può essere considerato analogo ad un contatto familiare (*parere di esperti*).

Pubs, taverne (LG CDC 2005 ⁵, LIV 2)

Prossimità, esposizione ripetuta, scarsa ventilazione. E' difficile comunque ottenere una lista completa di contatti e bisogna ricercare altre fonti di informazione.

Viaggi aerei

➤ Raccomandazioni LG WHO (Tuberculosis and air travel, guidelines for prevention and control, 2006, *non incluse nella selezione in base alla metodologia*) per la conduzione della ricerca dei contatti in aereo: in caso di notifica di caso di TB in soggetti potenzialmente contagiosi che abbiano viaggiato in aereo nei 3 mesi precedenti la malattia, se il viaggio stesso abbia avuto una durata uguale o superiore a 8 ore dovrà essere condotta una indagine nelle persone sedute nella stessa fila e nelle due contigue. I contatti dovranno essere avvisati e dovrà essere condotto lo screening per ITL.

➤ LG CDC ⁵ (LIV 2): I passeggeri di aereo che stiano seduti vicino ad un paziente contagioso nella stessa fila o in una fila adiacente sono a rischio molto maggiore di essere contagiati rispetto ad altri passeggeri

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1):

- Lo screening routinario non è raccomandato per i passeggeri di un aereo qualora si verificasse la diagnosi di TB in un viaggiatore aereo (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- Il medico notificante dovrà informare il consulente referente per il controllo delle malattie trasmissibili (CCDC) se: (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

• Siano trascorsi meno di 3 mesi dal volo e se il volo sia durato per un periodo di tempo > 8 ore (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*) e

• il caso indice è bacillifero (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*) e

• il caso indice è una sospetta TB MDR (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*) e

• il caso indice tossiva frequentemente durante il volo (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- Il CCDC dovrà fornire alla compagnia aerea un documento informativo con raccomandazioni da inviare ai passeggeri seduti dalla stessa parte (3 file per ogni lato) del paziente indice (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- Se il caso indice è un membro del personale di bordo, non deve essere condotta la ricerca dei contatti tra i passeggeri (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- Se il caso indice è un membro del personale di bordo è appropriata la ricerca dei contatti tra i membri dello staff, in accordo con le procedure previste per i luoghi di lavoro (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti oppure studi caso controllo ben condotti o studi di coorte ben condotti con basso rischio di bias e moderata probabilità che la relazione sia causale e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)

Ricerca dei contatti nella scuola

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1):

• A seguito di una diagnosi di TB in una scuola riguardante uno studente o un membro del personale della scuola il CCDC (consulente per il controllo delle malattie trasmissibili) dovrebbe essere preparato per spiegare le procedure di prevenzione e controllo allo staff, ai genitori e alla stampa. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

• Se a uno studente viene diagnosticata una TB bacillifera, il resto della classe, e tutti gli alunni che ne condividano la classe per attività didattiche devono essere inclusi nella ricerca

dei contatti (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti oppure studi caso controllo ben condotti o studi di coorte ben condotti con basso rischio di bias e moderata probabilità che la relazione sia causale e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)

- Se a un insegnante viene diagnosticata una TB bacillifera, gli studenti della classe e tutti quelli che siano stati in quella classe nei 3 mesi precedenti devono essere inclusi nella ricerca dei contatti (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)

- I clinici che conducano una inchiesta per la ricerca dei contatti in una scuola devono considerare se includere studenti e insegnanti coinvolti in attività extracurricolari e personale non insegnante sulla base di: (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- grado di contagiosità del caso indice
- periodo di tempo trascorso col caso indice
- suscettibilità dei contatti all'infezione
- prossimità del contatto

- I casi secondari di TB contagiosa dovrebbero essere considerati nell'ambito dell'indagine come casi indice essi stessi

- Se il caso indice di una infezione in uno studente non viene ritrovata ed il bambino non appartiene ad un gruppo ad alto rischio per TB, la ricerca dei contatti e lo screening dovrebbero essere condotte in tutti i membri dello staff scolastico (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

➤ Secondo le LG CDC 2005⁵ (LIV 2) in corso di una ricerca dei contatti, gli ufficiali di salute pubblica devono visitare la scuola e rendersi conto della situazione logistica. La strategia per la ricerca dei contatti nelle scuole primarie si differenzia a seconda che il caso fonte sia un bambino o un adulto.

Ricerca dei contatti nelle strutture di comunità riservate all'infanzia

➤ Secondo le LG NICE¹⁵ (LIV 1) Quando venga riscontrata una TB bacillifera in un adulto che lavora in una struttura riservata all'infanzia si deve procedere secondo le procedure solite nella ricerca dei contatti. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

➤ Secondo le LG CDC⁵ (LIV 2) Nel caso di un bambino di età inferiore a 5 anni, la ricerca della fonte deve includere la scuola se la fonte stessa non è stata reperita nell'ambito domestico. Nel caso delle scuole medie e superiori il caso fonte non va ricercato a scuola a meno che non vi siano evidenze che portino a localizzare nella scuola il focolaio. Nelle scuole secondarie si utilizzano gli algoritmi degli adulti.

Ricerca dei contatti in ospedale

➤ Secondo le LG NICE¹⁵ (LIV 1): a seguito di una diagnosi di TB in un paziente ricoverato deve essere condotta una valutazione del rischio che tenga conto (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*):

- del grado di contagiosità del caso indice
- della lunghezza del tempo trascorso prima che il paziente fosse isolato
- della suscettibilità degli altri pazienti all'infezione
- della prossimità del contatto

La ricerca dei contatti andrà condotta solo nei casi in cui si sia stabilito un rischio significativo.

I pazienti dovranno essere considerati a rischio di infezione se abbiano trascorso più di 8 ore nello stesso luogo confinato di un paziente con TB bacillifera che abbia tossito. Il rischio dovrebbe essere documentato nelle note cliniche ad uso di chi condurrà l'indagine. Al contatto dovrebbe essere consegnata una modulistica di informazione, avvertendo del fatto anche il medico di medicina generale. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Se il paziente è stato esposto ad un soggetto bacillifero abbastanza a lungo da essere considerato un contatto domiciliare, o qualora il soggetto esposto sia particolarmente vulnerabile all'infezione, si dovrà procedere come per i contatti stretti (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Qualora venga diagnosticata una TB bacilifera MDR o qualora il soggetto esposto sia HIV+, la ricerca dei contatti dovrebbe essere condotta secondo le linee guida del “Interdepartmental Working Group on Tuberculosis guidelines” (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

I documenti di sintesi considerati (CDC 2005⁶, CDC 2006¹, NICE¹⁵) raccomandano che:

- Per le istituzioni residenziali bisogna identificare un algoritmo per ogni circostanza. **(Liv 2)**
- Nella ricerca dei contatti tra gli homeless si evidenzia la difficoltà nel localizzare il paziente con scarsa aderenza al trattamento. **(Liv 2)**
- Per quanto riguarda le istituzioni carcerarie, a meno che sia dimostrato un breve periodo di esposizione (inferiore alle 8 ore), i detenuti che hanno condiviso uno spazio confinato con un paziente fonte contagioso dovranno essere considerati ad alta priorità. I contatti ad alta priorità che vengano trasferiti o rilasciati prima della visita medica dovranno essere inclusi nella ricerca dell'ITL. A meno che non siano stati rilasciati, i detenuti con ITL possono completare il trattamento mentre sono in prigione. La decisione di intraprendere la ricerca dei contatti in un istituto di reclusione si basa sulla valutazione del singolo caso. In generale la ricerca dei contatti deve essere intrapresa nelle seguenti circostanze: 1) TB polmonare laringea sospetta o confermata o malattia cavitaria o positività dell'esame dell'escreato per BAAR; 2) TB polmonare non cavitaria con negatività dell'esame dell'escreato, ogni qualvolta venga deciso di iniziare il trattamento. Nel caso di TB escreato negative dovrà essere intrapresa una ricerca dei contatti di più ridotta ampiezza. **(Liv 2)**
- La ricerca dei contatti deve essere eseguita per passi successivi. **(Liv 2)**
- Durante il primo incontro con il caso indice è opportuno ottenere informazioni sul luogo di lavoro, la durata dello stesso, le condizioni e gli eventuali contatti. **(Liv 2)**
- Generalmente l'esposizione nella maggior parte dei luoghi di lavoro è da considerarsi un contatto occasionale. Occasionalmente un episodio di esposizione sul luogo di lavoro può essere considerato analogo ad un contatto familiare. **(Liv 1)**
- Conduzione della ricerca dei contatti in aereo: in caso di notifica di caso di TB in soggetti potenzialmente contagiosi che abbiano viaggiato in aereo nei 3 mesi precedenti la malattia, se il viaggio stesso abbia avuto una durata uguale o superiore a 8 ore dovrà essere condotta una indagine nelle persone sedute nella stessa fila e nelle due contigue. I contatti dovranno essere avvisati e dovrà essere condotto lo screening per ITL.
- Lo screening routinario non è raccomandato per i passeggeri di un aereo qualora si verificasse la diagnosi di TB in un viaggiatore aereo. **(Liv 2)**

Il medico notificante dovrà informare il consulente referente per il controllo delle malattie trasmissibili (CCDC) se: (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*) 1) siano trascorsi meno di 3 mesi dal volo e se il volo sia durato per un periodo di tempo >8 ore e il caso indice è bacillifero (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*) e il caso indice è una sospetta TB MDR (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*) o il caso indice tossiva frequentemente durante il volo (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). Il CCDC dovrà fornire alla compagnia aerea un documento informativo con raccomandazioni da inviare ai passeggeri seduti dalla stessa parte (3 file per ogni lato) del paziente indice (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*).

Se il caso indice è un membro del personale di bordo, non deve essere condotta la ricerca dei contatti tra i passeggeri (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

- Se il caso indice è un membro del personale di bordo è appropriata la ricerca dei contatti tra i membri dello staff, in accordo con le procedure previste per i luoghi di lavoro **(Liv 1)**
- Nel corso di una ricerca dei contatti, gli ufficiali di salute pubblica devono visitare la scuola e rendersi conto della situazione logistica. La strategia per la ricerca dei contatti nelle scuole primarie si differenzia a seconda che il caso fonte sia un bambino o un adulto. **(Liv 2)**
- A seguito di una diagnosi di TB in una scuola riguardante uno studente o un membro del personale della scuola il CCDC (consulente per il controllo delle malattie trasmissibili) dovrebbe

essere preparato per spiegare le procedure di prevenzione e controllo allo staff, ai genitori e alla stampa. **(Liv 1)**

- Se a uno studente viene diagnosticata una TB bacillifera, il resto della classe, e tutti gli alunni che ne condividano al classe per attività didattiche devono essere inclusi nella ricerca dei contatti. **(Liv 1)**
- Se a un insegnante viene diagnosticata una TB bacillifera, gli studenti della classe e tutti quelli che siano stati in quella classe nei 3 mesi precedenti devono essere inclusi nella ricerca dei contatti. **(Liv 1)**
- I clinici che conducano una inchiesta per la ricerca dei contatti in una scuola devono considerare se includere studenti e insegnanti coinvolti in attività extracurricolari e personale non insegnante sulla base di: grado di contagiosità del caso indice, periodo di tempo trascorso col caso indice, suscettibilità dei contatti all'infezione, prossimità del contatto. **(Liv 1)**
- I casi secondari di TB contagiosa dovrebbero essere considerati nell'ambito dell'indagine come casi indice essi stessi. **(Liv 1)**
- Se la fonte di una infezione in uno studente non viene ritrovata ed il bambino non appartiene ad un gruppo ad alto rischio per TB, la ricerca dei contatti e lo screening dovrebbero essere condotte in tutti i membri dello staff scolastico. **(Liv 1)**
- Quando venga riscontrata una TB bacillifera in un adulto che lavora in una struttura riservata all'infanzia si deve procedere secondo le procedure solite nella ricerca dei contatti. **(Liv 1)**
- Nel caso di un bambino di età inferiore a 5 anni, la ricerca della fonte deve includere la scuola se la fonte stessa non è stata reperita nell'ambito domestico. Nel caso delle scuole medie e superiori il caso fonte non va ricercato a scuola a meno che non vi siano evidenze che portino a localizzare nella scuola il focolaio. Nelle scuole secondarie si utilizzano gli algoritmi degli adulti. **(Liv 2)**
- A seguito di una diagnosi di TB in un paziente ricoverato deve essere condotta una valutazione del rischio che tenga conto del grado di contagiosità del caso indice, della lunghezza del tempo trascorso prima che il paziente fosse isolato, della suscettibilità degli altri pazienti all'infezione, della prossimità del contatto. La ricerca dei contatti andrà condotta solo nei casi in cui si sia stabilito un rischio significativo. I pazienti dovranno essere considerati a rischio di infezione se abbiano trascorso più di 8 ore nello stesso luogo confinato di un paziente con TB bacillifera che abbia tossito. Il rischio dovrebbe essere documentato nelle note cliniche ad uso di chi condurrà l'indagine. Al contatto dovrebbe essere consegnata una modulistica di informazione, avvertendo del fatto anche il medico di medicina generale. **(Liv 1)**
- Se il paziente è stato esposto ad un soggetto bacillifero abbastanza a lungo da essere considerato un contatto familiare o qualora il soggetto esposto sia particolarmente vulnerabile all'infezione, si dovrà procedere come per i contatti stretti. **(Liv 1)**

RACCOMANDAZIONI

Scuola

C 5.1 Quando si verifica un caso di TB in una scuola, il personale dei servizi responsabili delle attività di sorveglianza deve visitare la scuola, rendersi conto della situazione logistica, delle caratteristiche strutturali ed ottenere un piano della frequenza delle attività curricolari ed extracurricolari di insegnanti, ausiliari ed alunni. **D**

C 5.2 Se ad uno studente viene diagnosticata una TB contagiosa, tutti gli alunni che ne condividano la classe per attività didattiche devono essere valutati prioritariamente nell'attività di ricerca dei contatti. Se ad un insegnante viene diagnosticata una TB contagiosa, gli studenti che abbiano frequentato le classi dove l'insegnante ha tenuto lezioni nei 3 mesi precedenti devono essere valutati prioritariamente nell'attività di ricerca dei contatti. **A**

C 5.3 La necessità di includere alunni, insegnanti e personale ausiliario di altre classi deve essere stabilita sulla base di:

- risultati dello screening nei contatti ad alta priorità come sopra definiti
- grado di contagiosità del caso indice
- periodo di tempo trascorso col caso indice

- suscettibilità dei contatti all'infezione
- prossimità del contatto

B

C 5.4 Qualora il caso indice sia un bambino di età uguale o inferiore a 5 anni e non sia stata identificata la fonte del contagio in ambito familiare, va eseguita la ricerca della fonte in tutto l'ambito scolastico, includendo tutto il personale scolastico. **D**

C 5.5 Qualora il caso indice sia un alunno di età superiore a 5 anni, va comunque presa in considerazione l'opportunità di eseguire la ricerca del caso fonte in ambito scolastico quando vi siano evidenze che portino a localizzare il focolaio nella scuola o non vi siano dati che indichino la presenza di un focolaio al di fuori della scuola. **D**

Ospedale/ istituzioni residenziali

C 5.6 Pazienti ricoverati in Ospedale o residenti in istituzioni con esposizione accidentale a pazienti con TB contagiosa devono essere valutati per lo screening di infezione tubercolare latente secondo il metodo dei cerchi concentrici, con priorità per coloro che abbiano condiviso spazi confinati (ad es.: stanza di degenza, stanza da letto, soggiorno, cella di reclusione) per almeno 8 ore con il caso indice o che presentino aumentato rischio di progressione di malattia. **D**

C 5.7 Nella valutazione dei contatti eleggibili allo screening, andrà data priorità ai contatti maggiormente suscettibili al rischio di progressione della malattia. **B**

Luoghi di lavoro

C 5.8 La ricerca dei contatti andrà estesa anche al luogo di lavoro qualora si identifichino contatti per i quali la durata cumulativa ed il tipo dell'esposizione li renda assimilabili a contatti familiari. **C**

C 5.9 La ricerca dei contatti andrà estesa anche ai contatti regolari e successivamente ai contatti occasionali qualora si rilevi tra i contatti già valutati un tasso di prevalenza dell'infezione TB superiore a quello atteso nella popolazione generale di riferimento, oppure qualora il caso indice abbia elevata contagiosità. **D**

Viaggi aerei

C 5.10 Quando venga riscontrato un caso di TB respiratoria in un paziente che abbia fatto un volo aereo nei tre mesi precedenti, i servizi sanitari responsabili dello screening dei contatti, devono informare l'Ufficio di Sanità Marittima, Aerea e di Frontiera (USMAF) e pianificare la ricerca dei contatti.

La ricerca dei contatti va avviata tra gli altri passeggeri del volo se:

- il volo è durato almeno 8 ore

e:

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

oppure:

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

C

C 5.11 Nella ricerca dei contatti va data la priorità ai passeggeri disposti nelle due file precedenti e successive al caso indice. **C**

C 5.12 Se il caso indice è un membro del personale di bordo, non deve essere condotta la ricerca dei contatti tra i passeggeri. La ricerca dei contatti tra i membri dello staff è indicata, in accordo con le procedure previste per i contatti lavorativi. **B**

6. Sorveglianza dell'attività di gestione dei contatti

E' opportuno che a livello regionale vengano adottate misure di carattere organizzativo per implementare le attività di sorveglianza e controllo della TB a livello locale. Soprattutto è raccomandata l'adozione di modelli di protocollo per condurre la ricerca dei contatti. Tali protocolli dovrebbero identificare il/i responsabile/i di ogni fase della attività di ricerca, definire i processi ed i flussi informativi, modalità di assegnazione delle risorse, descrizione del contesto locale.

I quesiti scelti dal comitato di redazione e per i quali sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi sono i seguenti

- ❖ *Descrizione del protocollo*
- ❖ *Indicatori di performance, processo, esiti*
- ❖ *Quali utilizzare*
- ❖ *Quando utilizzarli*

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

Descrizione del protocollo

➤ Secondo le LG CDC ⁵ (LIV 2) il piano di ricerca dei contatti ha inizio con l'informazione ottenuta dalle interviste e dalle visite dei siti; comprende un registro dei contatti e l'assegnazione delle priorità. Va seguita una tabella di tempi per il follow-up iniziale dei contatti: per un incontro iniziale, comprendente una valutazione generale della salute del contatto, oltre alla somministrazione del test alla tubercolina ed alla definizione dell'appuntamento successivo. Vanno stabiliti 7 giorni lavorativi per un contatto ad alta priorità (caso indice bacillifero o affetto da TB cavitaria, oppure caso indice AFB negativo), e 14 giorni per un contatto a media priorità (indipendentemente dal risultato AFB o colturale). Per la visita medica sono previsti 5 giorni per un contatto ad alta priorità con caso indice AFB positivo o con TB cavitaria e 10 giorni per gli altri contatti (alta e media priorità)

Tempi del follow up iniziale di contatti esposti a TB contagiosa (LG CDC ⁵, LIV 2)

Tipo di contatto	Giornate lavorative che intercorrono dall'elaborazione della lista dei contatti all'incontro iniziale	Giornate lavorative che intercorrono dall'incontro iniziale al completamento della valutazione medica
Contatti ad alta priorità: caso indice escreato positivo o malattia cavitaria	7	5
Contatti ad alta priorità: caso indice escreato negativo	7	10
Contatti a media priorità (indipendentemente dalle caratteristiche dell'escreato)	14	10

Indicatori di processo, esiti (LG CDC ⁵, LIV 2)

Obiettivi raccomandati per la ricerca dei contatti (*Framework for Program Evaluation Public Health del CDC*):

- Pazienti indice contagiosi per i quali sia stato individuato almeno un contatto (obiettivo 90%)
- Contatti che siano valutati per TB /ITL (obiettivo 90%)
- Contatti infetti che inizino il trattamento per ITL (obiettivo 85%)
- Contatti trattati che completino il trattamento per ITL (75%)

Raccomandazioni per la ricerca dei contatti e per la prevenzione e la risposta agli eventi epidemici

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA ⁶ (LIV 2) la ricerca dei contatti è una componente cruciale del controllo della TB (*molto raccomandato, opinione di esperti*). I dipartimenti di salute nazionale e locale devono stabilire un programma completo di ricerca dei contatti per assicurare che i contatti dei casi contagiosi di TB vengano identificati, che sia assicurato l'accesso alle cure e completata

la terapia. I programmi di controllo della TB devono sviluppare un protocollo per condurre la ricerca dei contatti che identifica le persone responsabili di ogni passaggio della ricerca e tracciare dei processi per ottimizzare il processo nei limiti delle risorse disponibili (*molto raccomandato, opinione di esperti*). I programmi di controllo della TB devono comprendere procedure di consulenza e per la diagnosi dell'HIV dei contatti, in base ai dati derivati localmente sul rischio di infezione HIV tra i contatti e/o all'epidemiologia locale dell'infezione da HIV e da TB. (*raccomandato con limitazioni all'implementazione a causa della disponibilità delle risorse, opinione di esperti*).

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Dai documenti esaminati (CDC⁵, CDC/ATS/IDSA⁶) emerge che:

- Il piano di ricerca dei contatti ha inizio con l'informazione ottenuta dalle interviste e dalle visite dei siti; comprende un registro dei contatti e l'assegnazione delle priorità. Va seguita una tabella di tempi per il follow-up iniziale dei contatti: per un incontro iniziale, comprendente una valutazione generale della salute del contatto, oltre alla somministrazione del test alla tubercolina ed alla definizione dell'appuntamento successivo. **(Liv 2)**
- Vanno stabiliti 7 giorni lavorativi per un contatto ad alta priorità (caso indice bacillifero o affetto da TB cavitaria, oppure caso indice AFB negativo), e 14 giorni per un contatto a media priorità (indipendentemente dal risultato AFB o colturale). Per la visita medica sono previsti 5 giorni per un contatto ad alta priorità con caso indice AFB positivo o con TB cavitaria e 10 giorni per gli altri contatti (alta e media priorità) **(Liv 2)**
- Obiettivi raccomandati per la ricerca dei contatti (*Framework for Program Evaluation Public Health* del CDC) **(Liv 2)**:
 - Pazienti indice contagiosi per i quali sia stato individuato almeno un contatto (obiettivo 90%)
 - Contatti che siano valutati per TB /ITL (obiettivo 90%)
 - Contatti infetti che inizino il trattamento per ITL (obiettivo 85%)
 - Contatti trattati che completino il trattamento per ITL (75%)
 - La ricerca dei contatti è una componente cruciale del controllo della TB **(Liv 2)**. I dipartimenti di Sanità Pubblica nazionali e locali devono stabilire un programma completo di ricerca dei contatti per assicurare che i contatti dei casi contagiosi di TB vengano identificati, che sia assicurato l'accesso alle cure e completata la terapia. I programmi di controllo della TB devono sviluppare un protocollo per condurre la ricerca dei contatti che identifica le persone responsabili di ogni passaggio della ricerca e tracciare dei processi per ottimizzare il processo nei limiti delle risorse disponibili. I programmi di controllo della TB devono comprendere procedure di consulenza e per la diagnosi dell'HIV dei contatti, in base ai dati derivati localmente sul rischio di infezione HIV tra i contatti e/o all'epidemiologia locale dell'infezione da HIV e da TB. **(Liv 2)**

RACCOMANDAZIONI

C 6.1 I servizi sanitari regionali devono sviluppare e implementare protocolli per la ricerca dei contatti che identifichino le strutture responsabili di questa attività, prevedano le modalità di identificazione dei contatti dei casi contagiosi di TB, definiscano le modalità di accesso alle cure e di monitoraggio del completamento della terapia. I programmi dovranno prevedere indicatori di processo e di esito quali: proporzione di casi indice per i quali sia stato rintracciato almeno un contatto, proporzione di contatti che sono valutati per infezione/malattia tubercolare, proporzione di contatti con infezione che iniziano il trattamento, proporzione di contatti trattati che completano il trattamento. **D**

7. Ricerca della fonte

In alcune situazioni la ricerca del caso fonte viene condotta per reperire quando sia probabile un'infezione recente. Tale azione è generalmente utile quando venga riscontrata un'infezione tubercolare in un bambino molto piccolo o in una persona affetta da grave immunodepressione, oppure quando venga riscontrato un cluster di cuticonversioni in situazioni ad alto rischio. Lo scopo della ricerca della fonte dell'infezione è la determinazione di chi abbia effettivamente contagiato la persona con TB attiva o latente, se la persona è ancora contagiosa, se è stata già formulata una diagnosi e se il caso sia stato adeguatamente notificato.

Il quesito scelto dal comitato di redazione e per il quale sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi è il seguente:

❖ *E' utile la ricerca della fonte del contagio tubercolare?*

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

➤ Secondo le LG CDC ⁵ (LIV 2) la ricerca della fonte non è raccomandata a meno che la ricerca dei casi infetti e dei contatti siano state sufficientemente completate. E' raccomandata nel caso della malattia TB in un bambino di età inferiore ai 5 anni. I dati sulla ricerca della fonte devono essere rivisti per determinarne il valore nel contesto locale. Non è raccomandata la ricerca della fonte di una TB latente, se non in bambini di età inferiore a due anni.

➤ Secondo le LG ATS/DC/IDSA ⁶ (LIV 2) Nei bambini al di sotto dei 5 anni va comunque fatta la ricerca dei contatti per identificare il caso fonte.

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

- La ricerca della fonte non è raccomandata a meno che la ricerca dei casi infetti e dei contatti siano state sufficientemente completate. E' raccomandata nel caso della malattia TB in un bambino di età inferiore ai 5 anni. **(Liv 2)**
- Non è raccomandata la ricerca della fonte di una TB latente, se non in bambini di età inferiore a due anni. **(Liv 2)**

RACCOMANDAZIONI

C 7.1 La ricerca della fonte è indicata nei casi pediatrici di TB, in particolare in casi verificatesi in bambini di età uguale o inferiore ai 5 anni. **C**

8. Vaccinazione con BCG

I dati ad oggi disponibili indicano una bassa efficacia del vaccino BCG. La vaccinazione antitubercolare con BCG è obbligatoria per le categorie individuate dal DPR 7-11-2001 n. 465. Nell'attuale situazione epidemiologica e di rischio, essa può essere considerata essenzialmente come una misura di protezione individuale. L'utilizzo di questo vaccino negli operatori sanitari viene discusso nell'ambito delle raccomandazioni relative al "Controllo della tubercolosi in ambito assistenziale".

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

Vaccinazione con BCG: raccomandazioni generali (LG NICE¹⁵; LIV 1)

- Quando viene raccomandata una vaccinazione con BCG il rischio correlato alla a vaccinazione e i rischi di non effettuarla dovrebbero essere discussi con la persona (o se si tratta di un bambino, col genitore), in modo che possano adottare una decisione informata. La discussione dovrebbe essere focalizzata sulla persona, in un linguaggio appropriato, tenendo conto delle differenze culturali (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)
- Alle persone candidate alla vaccinazione attraverso la medicina del lavoro, la ricerca di contatti o lo screening dei nuovi immigrati, che siano anche considerati a rischio di infezione da HIV, deve essere offerta la possibilità di eseguire un test HIV prima della vaccinazione (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Vaccinazione con BCG: neonati (LG NICE¹⁵; LIV 1)

- La vaccinazione con BCG per i neonati ad aumentato rischio di TB deve essere discussa con i genitori con i tutori legali (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)
- I servizi sanitari primari che operino in contesti ad elevato rischio di TB dovrebbero offrire la vaccinazione con BCG in tutti i neonati che (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)
 - Siano nati in aree ad elevata incidenza di TB Q
 - Abbiano uno o più parenti prossimi (genitore o nonno) nati in paesi ad elevata incidenza di TB Q
 - Abbiano una storia familiare di TB negli ultimi 5 anni
- Nei bambini di età inferiore a 6 anni non dovrebbe essere eseguito di routine un TST (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Vaccinazione con BCG: bambini (LG NICE¹⁵; LIV 1)

- La vaccinazione con BCG non è raccomandata per i bambini di età compresa tra 10 e 14 aa
- I professionisti sanitari dovrebbero opportunamente identificare i bambini non vaccinati di età compresa tra 4 mesi e 2 anni che beneficerebbero della vaccinazione con BCG (*RS di alta qualità, o studi caso controllo o studi di coorte con basso rischio di bias o elementi confondenti e direttamente applicabili alla popolazione Target con dimostrata consistenza dei risultati*)
- Nei bambini di età inferiore a 6 anni non dovrebbe essere eseguito di routine un TST a meno di una residenza prolungata in un paese ad alta endemia tubercolare (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI SINTESI

- Cooper WO e coll.⁴⁹ (LIV 2) hanno condotto una revisione sistematica sugli effetti non specifici dei vaccini pediatrici sulla mortalità. Il vaccino BCG ha un effetto protettivo sulla mortalità, ma per conoscerne i veri effetti bisognerebbe condurre RCT oppure studi osservazionali di confronto tra popolazioni vaccinate e non.

ALTRI DOCUMENTI CONSULTATI

Normativa di riferimento italiana

Il DPR 7-11-2001 n. 465 prevede che "la vaccinazione antitubercolare è obbligatoria per: a) neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di

contagio [...] Prevede inoltre che: “ L'accertamento tubercolinico viene effettuato mediante intradermoreazione secondo *Mantoux*, con 5 UI di PPD-S oppure 1-2 UI di PPD-RT23. 2. La lettura della risposta va eseguita a distanza di 48-72 ore, considerando positiva la reazione caratterizzata da indurimento dermico di diametro superiore a 5 mm. L'esecuzione della vaccinazione antitubercolare è subordinata alla verifica della risposta negativa all'intradermoreazione secondo *Mantoux*, effettuata da non oltre trenta giorni. [...] Non deve essere effettuata la rivaccinazione dei soggetti che risultino cutinegativi [*ad un successivo controllo*]

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Dai documenti di indirizzo esaminati (NICE ¹⁵, ATS 2000 ¹⁰) emerge che:

- una vaccinazione pregressa con BCG non deve influenzare la scelta sull'opportunità di trattare una ITL. **(Liv 2)**
- Quando viene raccomandata una vaccinazione con BCG il rapporto rischio/beneficio tra effettuarla o meno dovrebbe essere discusso con la persona (o se si tratta di un bambino, col genitore), in modo che possano adottare una decisione informata. La discussione dovrebbe essere focalizzata sulla persona, in un linguaggio appropriato, tenendo conto delle differenze culturali **(Liv 1)**
- Alle persone candidate alla vaccinazione per motivi lavorativi, ovvero in quanto contatti di casi di TB o infine per lo screening dei nuovi immigrati, e che siano anche considerati a rischio di infezione da HIV, deve essere offerta la possibilità di eseguire un test HIV prima della vaccinazione. **(Liv 1)**
- La vaccinazione con BCG per i neonati ad aumentato rischio di TB deve essere discussa con i genitori con i tutori legali **(Liv 1)**
- La vaccinazione dei neonati con BCG per i neonati ad aumentato rischio di TB deve essere discussa con i genitori con i tutori legali **(Liv 1)**
- I servizi sanitari primari che operino in contesti ad elevato rischio di TB dovrebbero offrire la vaccinazione con BCG in tutti i neonati che siano nati in aree ad elevata incidenza di TB, o abbiano uno o più parenti prossimi (genitore o nonno) nati in paesi ad elevata incidenza di TB, o abbiano una storia familiare di TB negli ultimi 5 anni. **(Liv 1)**
- Nei bambini di età inferiore a 6 anni non dovrebbe essere eseguito di routine un TST a meno di una residenza prolungata in un paese ad alta endemia tubercolare **(Liv 1)**
- La vaccinazione con BCG non è raccomandata per i bambini di età compresa tra 10 e 14 aa

Dai documenti di sintesi esaminati emerge che:

- Il vaccino BCG ha un effetto protettivo sulla mortalità, ma per conoscerne i veri effetti bisognerebbe condurre RCT oppure studi osservazionali di confronto tra popolazioni vaccinate e non. **(Liv 2)**

La legislazione italiana vigente prescrive che la vaccinazione antitubercolare è obbligatoria per neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio.

RACCOMANDAZIONI

C 8.1 La vaccinazione antitubercolare è raccomandata per neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test TST negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio. **D**

C 8.2 La vaccinazione antitubercolare e' inoltre consigliata per neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test TST negativo, che siano esposti ad un elevato rischio di acquisizione dell'infezione ad esempio che viaggino verso paesi ad alta endemia per un periodo superiore a 6 mesi. **D**

9. Altri programmi di screening per infezione tubercolare latente

L'opportunità di adottare programmi di screening relativi all'infezione tubercolare, anche se limitata a particolari contesti e/o particolari situazioni epidemiologiche è ancora oggetto di dibattito tra gli esperti e i ricercatori: Non si è ancora pervenuti a valutazioni conclusive e molti aspetti sono ancora controversi.

I quesiti scelti dal comitato di redazione e per i quali sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi sono i seguenti:

- ❖ *Ricerca dell'infezione in gruppi a rischio*
- ❖ *Ricerca dell'infezione in comunità a rischio*

Non è stato affrontato il problema dei programmi di screening in immigrati provenienti da paesi ad alta endemia tubercolare in quanto oggetto di una specifica Conferenza di Consenso nell'ambito di questo stesso progetto.

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

Screening negli istituti di reclusione (LG CDC 2006¹, LIV 2)

➤ Il programma di screening raccomandato per una determinata istituzione carceraria dipende dalla valutazione del rischio locale e delle caratteristiche strutturali della prigione. Un rischio di TB in una struttura carceraria può essere definito minimo o non minimo. Una struttura è classificata a rischio minimo di TB se: non sia stato rilevato nessun caso di TB nell'ultimo anno, non vi sia un numero significativo di ospiti con fattori di rischio per TB; vi sia una minima presenza di soggetti recentemente immigrati provenienti da aree ad alta endemia; non vi siano impiegati a rischio per TB. Il programma di screening è volto, oltre che alla rilevazione di TB attiva, alla rilevazione e cura di ITL.

Metodi di screening consigliati:

- TST e test IGRA entro 7 giorni dall'arrivo nella struttura nei soggetti a rischio di TB
- Radiografia del torace in tutti i soggetti con infezione da HIV nota o sospetta
- Valutazione per TB attiva in tutti i soggetti con radiografia del torace sospetta per TB

Nei contesti a rischio non minimo la valutazione per sospetta TB deve essere eseguita immediatamente.

Indipendentemente dall'età viene raccomandato il trattamento dell'ITL negli ospiti e negli operatori di strutture ad alto rischio per i quali si riscontri un TST \geq 5mm che rientrino nelle seguenti categorie:

- Infezione da HIV
- Contatti recenti con pazienti affetti da TB
- Radiografia del torace compatibile con pregressa TB
- Pazienti con pregresso trapianto d'organo o che assumano farmaci immunosoppressori.

Per tutti gli altri viene considerato positivo un TST il cui indurato sia \geq 10 mm.

Raccomandazioni per la ricerca dei casi di TB (LG ATS/CDC/IDSA⁶, LIV 2)

➤ La ricerca attiva dei casi di TB durante le ricerche dei contatti e nei focolai epidemici e durante la valutazione di immigrati e rifugiati ha una alta probabilità di ritrovare dei casi e pertanto dovrebbe essere considerato ad alta priorità tra i metodi di ricerca dei casi di TB (molto raccomandato, almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati).

Ricerca dei casi tra i bambini e gli adolescenti

LG ATS/CDC/IDSA⁶ (LIV 2):

- La segnalazione tempestiva dei casi sospetti di TB contagiosa è cruciale per la prevenzione della TB tra i bambini (*molto raccomandato, opinione di esperti*).
- La ricerca dei contatti di adulti con TB contagiosa rappresenta la più importante attività per l'individuazione tempestiva di TB tra i bambini, l'individuazione di bambini con ITL che sono ad alto rischio di TB primaria. La ricerca dei contatti dovrebbe richiedere un tempo adeguato, dovrebbe

essere estesa e per essa dovrebbero essere rese disponibili risorse sufficienti (*molto raccomandato, almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*).

Ricerca di ITL mediante programmi di screening

➤ Raccomandazioni LG ATS/CDC/IDSA⁶ (LIV 2): L'indagine dei contatti tra gli adulti e l'esecuzione del test di *Mantoux* nei bambini provenienti da aree ad alta endemia rappresentano il migliore e più efficiente metodo per il riscontro di bambini con ITL (*molto raccomandato, almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*). Dal momento che essere nati in un paese ad alta endemia costituisca il maggiore rischio attribuibile per ITL, tali bambini, o quelli che si rechino frequentemente in paesi ad alta endemia devono esser scelti per la ricerca di ITL. Il test dovrebbe essere evitato in bambini a basso rischio di infezione (*molto raccomandato, almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*). Devono essere utilizzati dei questionari (*molto raccomandato, almeno 1 studio randomizzato controllato*). La decisione di intraprendere i test deve essere commisurata all'intenzione di eseguire un trattamento per ITL.

➤ Raccomandazioni LG IDSA 2000⁹ (LIV 2)

Il TST dovrà essere effettuato a tutti coloro appartenenti a gruppi a rischio per ITL (storia di uso IV di droghe, homeless, detenuti, o contatti di persone con TB polmonare. (*Buona evidenza, almeno 1 trial ben disegnato non randomizzato, studi analitici di coorte o caso- controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*)

➤ Raccomandazioni LG ATS 2000¹⁰ (LIV 2)

I programmi di TST mirato dovranno essere disegnati allo scopo di identificare le persone ad elevato rischio di TB che possano beneficiare del trattamento della ITL. In base a tale principio i programmi specifici di TST dovranno essere condotti tra gruppi a rischio di infezione recente da *M. tuberculosis* o tra coloro che indipendentemente dalla durata dell'infezione siano a rischio maggiore di progressione alla TB attiva. Ad eccezione dello screening iniziale di soggetti a basso rischio che saranno in futuro esposti, in base all'attività lavorativa, ad un rischio maggiore, il TST non è raccomandato in persone che non abbiano fattori di rischio per TB; in tali soggetti il rischio di falsi positivi è superiore al beneficio dell'identificazione della ITL. Lo screening è scoraggiato inoltre a meno che non vi sia un programma di trattamento della ITL. La popolazione a rischio può essere identificata presso centri di trattamento dell'HIV, centri di trattamento delle tossicodipendenze, centri di accolta per homeless o per immigrati.

Screening negli homeless (LG NICE¹⁵, LIV 1)

➤ Dovrebbe essere condotta tra gli homeless la ricerca di casi di TB attiva (inclusi coloro che accedono alle strutture di accoglienza) mediante esecuzione di Radiografia del Torace eseguita con criteri di opportunità o sulla scorta dei sintomi. Incentivi semplici, come bibite calde o cibo possono essere considerati. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

➤ Gli operatori sanitari che lavorano con soggetti affetti da TB dovrebbero rinforzare le azioni educative riguardanti la malattia e le modalità di riferimento dei pazienti ai medici di medicina generale, gli operatori sociali, i volontari e coloro che lavorano con gli homeless (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI SINTESI

• Panjabi R e coll.⁵³ (LIV 2): Metanalisi di 32 studi sui fattori di rischio della TB ricorrente: la TB ricorrente si verificava più frequentemente tra i pazienti HIV+ che tra i non HIV+; fattori indipendentemente associati alla ricorrenza in letteratura erano la cavitazione residua, una maggiore area di coinvolgimento del tessuto, la positività colturale a due mesi di trattamento e l'infezione da HIV; tra gli HIV+, la TB ricorrente era associata ad una bassa conta CD4+ iniziale ed all'inizio della terapia anti TB da meno di 37 settimane; si conclude che anche i pazienti adeguatamente trattati sono ad elevato rischio di malattia ricorrente e dovrebbero essere considerati nelle strategie di ricerca attiva dei casi.

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Dalle LG esaminate (NICE¹⁵, CDC 2006¹, LG ATS/CDC/IDSA⁶, IDSA 2000⁹) emerge che:

- Il programma di screening raccomandato per una determinata istituzione carceraria dipende dalla valutazione del rischio locale e delle caratteristiche strutturali della prigione: una struttura è classificata a rischio minimo di TB se: non sia stato rilevato nessun caso di TB nell'ultimo anno, non vi sia un numero significativo di ospiti con fattori di rischio per TB; vi sia una minima presenza di soggetti recentemente immigrati provenienti da aree ad alta endemia; non vi siano impiegati a rischio per TB. **(Liv 2)**
- Nei contesti carcerari a rischio non minimo la valutazione per sospetta TB deve essere eseguita immediatamente. **(Liv 2)**
- Lo screening dei casi di TB durante le ricerche dei contatti e nei focolai epidemici e durante la valutazione di immigrati e rifugiati ha una alta probabilità di ritrovare dei casi e pertanto dovrebbe essere considerato ad alta priorità tra i metodi di ricerca dei casi di TB. **(Liv 2)**
- La ricerca dei contatti di adulti con TB contagiosa rappresenta la più importante attività per l'individuazione tempestiva di TB tra i bambini, l'individuazione di bambini con ITL che sono ad alto rischio di TB primaria. **(Liv 2)**
- Gli adulti che accompagnano e visitano i bambini ricoverati in ospedale per TB devono essere valutati appena possibile per escludere che siano fonte dell'infezione. Questi adulti dovrebbero essere sottoposti ad una radiografia del torace per escludere una TB attiva e prevenirne la possibilità di trasmissione all'interno delle strutture sanitarie **(Liv 2)**
- La valutazione dei bambini di età inferiore ai 4 anni nei quali venga riscontrata ITL è raccomandata per le persone che condividano la residenza con il bambino o quelli a stretto contatto **(Liv 2)**
- Deve essere condotto lo screening per TB nei bambini nati in aree ad alta endemia e quelli che vi si rechino frequentemente. **(Liv 2)**
- Il TST dovrà essere effettuato a tutti coloro appartenenti a gruppi a rischio per ITL (storia di uso IV di droghe, homeless, detenuti, o contatti di persone con TB polmonare). **(Liv 2)**
- I programmi di TST mirato dovranno essere disegnati allo scopo di identificare le persone ad elevato rischio di TB che possano beneficiare del trattamento della ITL. I programmi specifici di TST devono essere condotti tra gruppi a rischio di infezione recente da *M. tuberculosis* o tra coloro che indipendentemente dalla durata dell'infezione siano a rischio maggiore di progressione alla TB attiva. **(Liv 2)**
- IL TST non è raccomandato in soggetti che non siano a rischio di TB. **(Liv 2)**
- Negli homeless dovrebbe essere condotta la ricerca di TB attiva. **(Liv 2)**

Dai documenti di indirizzo esaminati appare che:

- anche i pazienti adeguatamente trattati sono ad elevato rischio di recidive di malattia e dovrebbero essere considerati nelle strategie di ricerca attiva dei casi. **(Liv 2)**

RACCOMANDAZIONI

C 9.1 I programmi di screening dovranno essere disegnati allo scopo di identificare le persone ad elevato rischio di TB che possano beneficiare del trattamento della infezione tubercolare. Non sono oggi raccomandati in Italia programmi generalizzati di screening per la TB.

C

C 9.2 La ricerca dell'infezione tubercolare ed il suo trattamento è raccomandata per tutte le persone per le quali è posta la diagnosi di infezione da HIV.

B

C 9.3 Nei soggetti con infezione da HIV e bassa conta dei CD4+ che siano risultati negativi a TST e IGRA, i test vanno ripetuti dopo l'inizio della terapia antiretrovirale quando vi sia evidenza di immunoricostruzione (p.e. risalita dei linfociti CD4+ al di sopra di 200/mm³ o aumento dei CD4+ di almeno 200/mm³ dopo HAART).

C

C 9.4 La ricerca dell'infezione tubercolare latente ed il suo trattamento è raccomandata per tutti i pazienti candidati a terapia immunosoppressiva (farmaci contro il rigetto d'organo, antagonisti del TNF alfa).

C

C 9.5 Non vi sono indicazioni a condurre altri specifici programmi di screening a meno che non si rilevino circostanze inusuali di rischio in una determinata popolazione, e dopo che siano state valutate attentamente le condizioni epidemiologiche locali, la fattibilità dell'intervento, il suo profilo di costo-efficacia, e sia disponibile un sistema per verificarne l'efficacia. **C**

C 9.6 La decisione di intraprendere lo screening primario deve essere commisurata all'intenzione di eseguire un trattamento per infezione tubercolare latente. **C**

6 RACCOMANDAZIONI: GESTIONE DELLA TUBERCOLOSI IN AMBITO ASSISTENZIALE (H)

1. Quando avviare le indagini per sospetta TB

M. tuberculosis è trasmesso in particelle trasmesse per via aerea chiamate "droplet nuclei", che possono essere generate quando una persona con TB polmonare o laringea tossisce, starnutisce, canta. Le particelle, approssimativamente della grandezza di 1-5 µm, possono essere agevolmente veicolate nell'ambiente per via aerea ed essere inalate fino agli alveoli polmonari determinando l'infezione in un ospite suscettibile. La trasmissione di *M. tuberculosis* rappresenta un rischio negli ambiti assistenziali, che varia con il tipo di ambiente, la prevalenza dell'infezione nella comunità e l'efficacia delle misure di controllo dell'infezione. La probabilità di essere affetto da malattia tubercolare è più alta in quelle persone che hanno già avuto malattia o sono stati esposti a *M. tuberculosis*, appartengono a un gruppo a rischio, hanno un test cutaneo/immunologico positivo. E' fortemente sospettabile una TB in presenza di segni o sintomi classici di malattia che oramai sono stati chiaramente identificati.

Il quesito scelto dal comitato dei redazione e per il quale sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi è stato il seguente:

❖ *Criteri di triage del paziente respiratorio all'ammissione in Ospedale*

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

Sospetto clinico di TB

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) la diagnosi di TB viene sospettata combinando il contesto epidemiologico, i sintomi, i segni clinici, e gli esami diagnostici. Alcuni quadri clinici sono considerati altamente suggestivi di TB in minoranze etniche o soggetti con storia di contatto recente:

- versamento pleurico con essudato linfocitario
- linfoadenomegalia isolata

Vengono, invece, considerati come sintomi classici di TB:

- tosse (OR 1.27)
- febbre (OR 1.64)
- perdita di peso (OR 4.74)
- sudorazione notturna (OR 3.29)
- assenza di dispnea (OR 0.88)
- dolore toracico (OR 1.08)

Tra le caratteristiche epidemiologiche e cliniche associate con la TB (dati desunti da una analisi multivariata) vengono indicate:

- la presenza di fattori di rischio o sintomi compatibili per TB (OR 7.9)
- la positività dell'Intradermoreazione di *Mantoux* (TST) (OR 13.2)
- l'incremento di temperature corporea (OR 2.8)
- le alterazioni radiologiche dei lobi superiori (OR 14.6)

➤ Secondo le LG CDC ¹ (LIV 2) la diagnosi di TB può essere considerata in ogni paziente con tosse persistente di durata superiore a 3 settimane o altri segni o sintomi compatibili con la malattia tubercolare (ad esempio emottisi, sudorazione notturna, perdita di peso, anoressia e febbre).

➤ Secondo le LG ATS/CDC 2000 ¹⁰ (LIV 2) il sospetto di TB deve essere considerato nei seguenti casi:

- Contatti recenti di persone affette da TB contagiosa (più frequentemente conviventi e bambini di età inferiore a 6 anni)
- Stranieri
- Soggetti con infezione da HIV
- Senza fissa dimora
- Tossicodipendenti iniettivi e non iniettivi
- Residenti o operatori in contesti comunitari ad alto rischio

- Patologie favorevoli la TB (diabete mellito, utilizzo a lungo termine di corticosteroidi o farmaci immunosoppressori, insufficienza renale cronica, alcune neoplasie e affezioni oncoematologiche, peso corporeo inferiore di almeno il 10% rispetto al peso ideale, silicosi, gastrectomia o bypass digiunoileale)

Soggetti ad aumentato rischio di TB

➤ Secondo le LG IDSA⁹ (LIV 2) il TST va effettuato in ogni persona che presenti in anamnesi uno o più dei seguenti fattori di rischio (*Buone evidenze per suggerire l'uso della raccomandazione; evidenze da almeno uno studio clinico ben disegnato senza randomizzazione, da uno studio di coorte o caso-controllo, preferibilmente multicentrico, da multipli studi di casi o da risultati eccellenti da studi non controllati*):

- infezione da HIV
- tossicodipendenza
- condizione di senza fissa dimora
- reclusione
- contatti con pazienti affetti da TB polmonare

Esami suggeriti per la diagnosi di TB

➤ Le LG NICE¹⁵ (LIV 1) suggeriscono i seguenti esami diagnostici per accertare o escludere una diagnosi di TB:

- radiografia del torace postero-anteriore; una Rx compatibile con TB dovrebbe essere sottoposta ad ulteriori indagini (*indicazioni derivate da revisioni sistematiche o studi caso-controllo o studi di coorte di elevata qualità*)
- raccolta di campioni multipli di escreato (almeno 3, dei quali uno raccolto al mattino presto) che devono essere inviati per microscopia ed esame colturale prima di iniziare la terapia o entro 7 giorni dalla terapia (*indicazioni derivate da revisioni sistematiche o studi caso-controllo o studi di coorte di elevata qualità*)
- dovrebbe essere ottenuto un espettorato spontaneo, in alternativa l'escreato indotto o FBS e lavaggio (*indicazioni derivate da revisioni sistematiche o studi caso-controllo o studi di coorte di elevata qualità*)
- nei bambini che non riescano ad espettorare si dovrebbe ottenere (se non sussistono controindicazioni) la raccolta dell'escreato indotto, considerando la raccolta dell'aspirato gastrico come terza opzione (*indicazioni derivate da revisioni sistematiche o studi caso-controllo o studi di coorte di elevata qualità*)
- dovrebbero essere raccolti campioni dall'autopsia se possibile (*parere di esperti*)

➤ Secondo le LG CDC¹ (LIV 2) i test diagnostici per la TB comprendono: TST, QFT-G, radiografia del torace e raccolta di campioni di espettorato o di altri fluidi o tessuti.

➤ Le LG del *Pakistan National TB Programme*² (LIV 1) riportano che una radiografia del torace normale in pazienti con TB confermata dall'esame colturale in contesti assistenziali a bassa prevalenza di HIV è un reperto inusuale.

➤ Secondo le LG IDSA⁹ (LIV 2) bisogna ottenere la conferma batteriologica ed i test di suscettibilità nei pazienti con TB confermata o sospetta. Gli adulti sospettati di TB polmonare o malattia TB a livello di altri siti accessibili dovranno effettuare una coltura per *M. tuberculosis* da campioni ottenuti da tali siti; nel caso dei bambini le colture dovranno essere effettuate da ogni campione disponibile. Dal momento che i bambini di età inferiore ai 10 anni difficilmente producono espettorato, una alternativa possibile è un aspirato gastrico la mattina presto (o un lavaggio con 10-20 mL di acqua sterile). La procedura può essere fatta in un paziente ambulatoriale. La percentuale di positività per un bambino da es. diretto o colturale dell'aspirato gastrico è del 50%. Sforzi aggiuntivi dovranno essere fatti per ottenere campioni per la coltura nei bambini quando non c'è un caso indice positivo o quando si sospetta una TB multiresistente. I campioni di espettorato per la coltura dovranno essere ottenuti la mattina presto in almeno tre giorni separati. (*Buone evidenze per suggerire l'uso della raccomandazione; evidenze da almeno uno studio clinico ben*

disegnato senza randomizzazione, da uno studio di coorte o caso-controllo, preferibilmente multicentrico, da multipli studi di casi o da risultati eccellenti da studi non controllati)

Iter diagnostico suggerito per scenari clinici differenti

➤ Le LG ATS/CDC 2005⁵ (LIV 2) suggeriscono le seguenti indicazioni in relazione ai quadro clinico:

Quadro clinico	Valutazioni cliniche raccomandate	Evidenza
Paziente con tosse da più di 2-3 settimane, con sintomi addizionali inclusa febbre, sudorazione notturna, perdita di peso, emottisi	Radiografia del torace: se suggestiva di TB (infiltrati con o senza cavitazione nei lobi superiori o nei segmenti superiori dei lobi inferiori) raccogliere 3 campioni di escreato per esame batterioscopico diretto e colturale	Indicazioni derivate da almeno uno studio randomizzato controllato
Paziente ad alto rischio di TB con malessere generale non altrimenti spiegato, incluso sintomi respiratori comparsi da 2-3 settimane	Radiografia del torace: se suggestiva di TB (infiltrati con o senza cavitazione nei lobi superiori o nei segmenti superiori dei lobi inferiori) raccogliere 3 campioni di escreato per esame batterioscopico diretto e colturale	Indicazioni derivate da almeno uno studio randomizzato controllato
Paziente con infezione da HIV e febbre non spiegata accompagnata da tosse	Radiografia del torace e raccolta di 3 campioni di escreato per esame batterioscopico diretto e colturale	Indicazioni derivate da almeno uno studio randomizzato controllato
Pazienti ad alto rischio per TB con Polmonite comunitaria non migliorata dopo 7 gg di terapia	Radiografia del torace e raccolta di 3 campioni di escreato per esame batterioscopico diretto e colturale	Indicazioni derivate da parere di esperti
Paziente ad alto rischio per TB con reperto radiologico incidentale suggestivo per TB anche in presenza di scarsi o nulli sintomi	Revisione delle radiografie del torace precedenti, se disponibili, e raccolta di 3 campioni di escreato	Indicazioni derivate da almeno uno studio randomizzato controllato

Esami suggeriti per la diagnosi di TB: utilizzo di test molecolari

➤ Le LG NICE¹⁵ (LIV 1) suggeriscono il seguente utilizzo dei test molecolari:

I test diagnostici molecolari per *M. tuberculosis complex* su campioni primari dovrebbero essere utilizzati solo per la conferma rapida della diagnosi in paziente con escreato positivo in cui una conferma diagnostica rapida assuma significato o prima di condurre una ricerca dei contatti di ampia scala (*parere di esperti*). La TB non va esclusa alla negatività dei test molecolari in campioni biologici non respiratori, come ad esempio liquido pleurico, liquido cefalorachidiano (CSF), urine (*indicazioni derivate da revisioni sistematiche o studi caso-controllo o studi di coorte di elevata qualità*). Segni clinici o di laboratorio che suggeriscano una meningite tubercolare devono indurre al trattamento anche in presenza di negatività dei test molecolari (*parere di esperti*)

Aspetti diagnostici della confezione TB-HIV

➤ Le LG WHO¹⁴ (LIV 2) danno la definizione riveduta di caso per contesti clinici ad alta prevalenza di HIV:

- a. TB bacillifera (*fortemente raccomandata*):
 - Un batterioscopico positivo per BAAR e
 - Conferma di laboratorio dell'infezione da HIV o
 - Forte evidenza clinica di infezione da HIV
- b. TB non bacillifera (*fortemente raccomandata*):
 - Almeno 2 campioni di escreato negativi per BAAR e

- Alterazioni radiografiche del torace compatibili con TB attiva e
- Conferma di laboratorio di infezione da HIV o
- Forte evidenza clinica di infezione da HIV e
- Decisione del medico di trattare con un ciclo completo di terapia antitubercolare o
- Paziente con escreato negativo ma esame colturale positivo per M. tuberculosis

Definiscono l'utilizzo di terapia antibiotica ad ampio spettro in contesti clinici ad alta prevalenza di HIV:

- Un ciclo di antibiotico terapia ad ampio spettro non deve essere utilizzato come ausilio diagnostico ma solo per trattare infezioni batteriche concomitanti in pazienti con HIV/AIDS e tosse (*fortemente raccomandato basato su opinioni di esperti*)
- Un trattamento antibiotico per pazienti HIV+ che manifestino tosse può essere appropriato, poiché le infezioni batteriche possono essere comuni sia in assenza che in presenza di TB (*fortemente raccomandata –almeno uno studio di alta qualità*)
- Pazienti che si presentino in condizioni cliniche compromesse dovrebbero essere trattati con antibiotico terapia ad ampio spettro, in quanto i rischi superano i benefici (*fortemente raccomandata –almeno uno studio di alta qualità*)
- Quando indicato l'utilizzo di terapia antibiotica ad ampio spettro, come per esempio in pazienti immunocompromessi; deve essere evitato l'utilizzo del chinolonico in quanto potrebbe ritardare la diagnosi di TB (*fortemente raccomandata –almeno uno studio di alta qualità*)

Definiscono il quadro radiologico in contesti clinici ad alta prevalenza di HIV:

- Il quadro radiologico della TB associata ad infezione da HIV è attualmente ben caratterizzato e pertanto non dovrebbe più essere considerato "atipico" nei contesti assistenziali a prevalenza HIV (*raccomandazione basata opinione di esperti*).
- L'esecuzione della radiografia del torace riduce il tempo per formulare correttamente la diagnosi e dovrebbe essere eseguito precocemente nel corso di esami per un sospetto diagnostico di TB (*applicabile nella maggior parte delle situazioni –almeno uno studio di buona qualità*)

Definizione di aumentato rischio di TB multiresistente (MDR)

➤ Le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) raccomandano che la valutazione del rischio per TB farmaco-resistente dovrebbe essere eseguita in ogni paziente con TB che presenti i seguenti fattori di rischio (*raccomandazioni derivate da studi non analitici*):

- Storia di precedente trattamento tubercolare e precedente fallimento del trattamento
- Contatti di pazienti TB resistenti
- Pazienti provenienti da paesi esteri ad alta endemia
- Infezione da HIV
- Età, con tassi più elevati tra i 25 e i 44 anni
- Sesso maschile

Qualora si ritenga verosimile un incremento del rischio di resistenza deve essere richiesta l'esecuzione di un test di resistenza molecolare alla rifampicina su campioni di sputo positivi o alla positività dell'esame colturale (*opinione di esperti*)

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI SINTESI

Sospetto clinico di TB

Sono state reperite 2 revisioni sistematiche pertinenti l'argomento:

- Wisnivesky e coll. ³⁶ (LIV 1a), in una revisione sistematica di 9 studi sull'accuratezza diagnostica delle variabili cliniche per la valutazione del rischio di TB, riportano che la sensibilità delle procedure diagnostiche per l'identificazione di casi di TB attiva è elevata tra i pazienti con sospetto di TB al momento del ricovero in ospedale. I soggetti adulti a rischio molto basso dovrebbero essere distinti da quelli ad elevato rischio, in base a semplici variabili immediatamente disponibili al momento del ricovero. La presenza di fattori di rischio o sintomi cronici (tosse cronica, produzione di espettorato non purulento, perdita di peso, febbre,

sudorazione notturna, anoressia, debolezza, malessere) , TST positivo anamnestico, febbre, ed anomalie del lobo superiore alla RX torace sono risultati parametri predittivi in molti studi: tra questi la maggiore associazione con la presenza di TB è stata riportata per il TST positivo e per gli infiltrati del lobo superiore (*odds ratio*: da 5.7 a 13.2 e da 2.9 a 31.7, rispettivamente). La sensibilità per l'identificazione dei pazienti con TB polmonare attiva variava tra l'81% e il 100%; la specificità variava dal 19% all' 84%.

- Hesseling e coll. ⁴⁴ (LIV 2) hanno condotto una revisione descrittiva di 16 studi allo scopo di valutare ed analizzare gli approcci diagnostici della TB in età pediatrica nei paesi in via di sviluppo. Le definizioni delle caratteristiche cliniche utilizzate negli studi non erano uniformi e pertanto non utilizzabili per la diagnosi di TB in contesti pediatrici.

Esami suggeriti per la diagnosi di TB

Sono state reperite 7 revisioni sistematiche pertinenti l'argomento:

- Steingart e coll. ¹⁶ (LIV 1b) hanno condotto una revisione sistematica di 68 studi che valutavano l'efficacia dei test commerciali per la diagnosi sierologica di TB polmonare suggerendo che: 1) i test commerciali variano ampiamente in efficacia; 2) la loro sensibilità è maggiore nei campioni espettorato-positivi rispetto ai campioni espettorato-negativi; 3) negli studi su pazienti positivi, il test Anda-TB IgG tramite ELISA mostra una bassa sensibilità (*range* 63% - 85%) e specificità (*range* 73% - 100%); 4) la specificità è più elevata nei volontari sani che nei pz con TB sospetta; 5) non ci sono dati sufficienti per determinare l'accuratezza della maggior parte dei test commerciali in pazienti espettorato-negativi, e la loro efficacia nei bambini o in soggetti HIV-positivi.

- Dinnes e coll. ¹⁵ (LIV 1a) hanno condotto una revisione sistematica di 212 studi diagnostici. Nel capitolo riguardante i "test rapidi" per la diagnosi di TB attiva concludono quanto segue:

- Test NAAT (amplificazione di acidi nucleici): dimostrano un'accuratezza generalmente buona con sensibilità e specificità che variano in un ampio *range*. Quando l'analisi viene ristretta agli studi ben disegnati l'accuratezza è ancora alta, sebbene la sensibilità non è abbastanza alta da permettere accuratamente di escludere una diagnosi di TB (79.4%). La sensibilità complessiva per i test commerciali è risultata scarsa (42.7% per Gen-Probe Amplified Mycobacterium Direct Test® (AMTD) e 43.4% per Roche Amplicor® MTB test). L'analisi, inoltre, dimostra che l'accuratezza diagnostica varia con la proporzione di pazienti positivi all'esame batterioscopico, essendo più bassa in quelli con l'esame dell'escreato negativo. I risultati dimostrano che nei pazienti sputo negativi l'esame conferma la diagnosi ma non può escluderla (specificità 93.7%; sensibilità 73.4%).

- "PHAGE BASED TEST": il numero limitato di studi identificati non permette di trarre conclusioni definitive. Tuttavia, gli studi analizzati hanno dimostrato una specificità molto alta quando applicati direttamente sui campioni biologici, mentre la sensibilità si è dimostrata più bassa e variabile.

- Autoanticorpi anti TB: non si è dimostrato che i test sierologici abbiano validità.

- Flores e coll. ³⁵ (LIV 2) hanno valutato 84 studi sull'accuratezza diagnostica dei test di amplificazione di acidi nucleici per la diagnosi di TB: le stime di accuratezza dei test "in-house NAA" sono altamente eterogenee. L'impiego dell' IS6110 come bersaglio di amplificazione e dei metodi PCR *nested* sono associati ad una più elevata accuratezza diagnostica.

- Sarmiento e coll. ⁴³ (LIV 1b): metanalisi di 45 studi sulla diagnosi di TB polmonare espettorato negativa evidenzia che PCR non è sufficientemente accurata da essere raccomandata per la diagnosi di TB polmonare espettorato negativa. Nel 76% degli studi la sensibilità era più bassa del 90%, mentre solo nel 15% degli studi la specificità era inferiore al 90%. Tuttavia la PCR eseguita in campioni bronchiali potrebbe essere utile in casi altamente sospetti.

- Kalantri e coll. ³⁷ (LIV 1b) dimostrano che i test "Phage-based" hanno elevata specificità ma modesta e variabile sensibilità rispetto all'esame colturale. L'accuratezza diagnostica è leggermente superiore rispetto all'esame microscopico diretto. Tuttavia, a causa della generale bassa sensibilità e la necessità di disporre di un laboratorio avanzato, tali test non possono attualmente sostituire i test diagnostici convenzionali.

- Steingart e coll. ²⁷ (LIV 1b): revisione sistematica di 83 studi per valutare la capacità di differenti metodi nel migliorare la sensibilità della microscopia. Complessivamente, i risultati hanno

suggerito che la centrifugazione con vari metodi (compreso l'ipoclorito di sodio) e la sedimentazione durante tutta la notte preceduta da una processazione chimica aumentano la sensibilità.

- Steingart e coll. ²⁸ (LIV 1b), in una revisione sistematica di 45 studi dimostrano che la microscopia a fluorescenza ha maggiore sensibilità rispetto alla microscopia convenzionale ed ha una specificità simile.

Aspetti diagnostici della confezione TB-HIV

- Getahun e coll. ⁵⁰ (LIV 2): hanno valutato 15 studi sulla diagnosi di TB espettorato negativa in pazienti con infezione HIV in paesi in via di sviluppo. I test ELISA (QuantiFERON-TB) ed (ELISPOT) generalmente non permettono di distinguere l'infezione latente da quella attiva, oltre a richiedere sofisticate infrastrutture.

Rischio di TB MDR

2 revisioni sistematiche pertinenti l'argomento:

- Faustini e coll. ³³ (LIV 1b) in una revisione sistematica su 29 studi sui fattori di rischio associati alla MDR TB evidenziano che il rischio di un paziente di essere affetto da TB-MDR è correlato alle seguenti caratteristiche epidemiologiche: precedente trattamento (RR 10); nascita all'estero (aree geografiche ad alta endemia per TB-MDR) (RR 2.4); età < 65 aa (RR 2.5); sesso maschile (RR 1.4); HIV+ (RR 3.5).
- Pai e coll. ³⁸ (LIV 1b) nella metanalisi di 14 studi sull'uso dei test "Phage-based" per la diagnosi di resistenza alla rifampicina negli isolati colturali riportano che tali test, se applicati agli isolati colturali presentano elevata sensibilità ma specificità variabile e bassa; non ci sono evidenze sull'accuratezza diagnostica di tali test quando applicati direttamente ai campioni di espettorato.

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

I documenti di indirizzo considerati (LG-NICE ¹⁵, LG WHO ¹⁴, LG IDSA ⁹, ATS/CDC 2000 ¹⁰, ATS/CDC 2005 ⁵, Pakistan TB- National Programme ²), riportano che:

- Sono a maggior rischio di TB le seguenti persone (**Liv. 2**):
 - Contatti recenti di persone affette da TB contagiosa (più frequentemente conviventi e bambini di età inferiore a 6 anni)
 - Stranieri: immigrati da paesi ad alta endemia tubercolare in particolare se residenti nel paese di arrivo da meno di 5 anni
 - Persone con infezione da HIV
 - Persone senza fissa dimora
 - Tossicodipendenti iniettivi e non iniettivi
 - Residenti o operatori in contesti comunitari ad alto rischio
 - Pazienti affetti dalle seguenti patologie: diabete mellito, utilizzo a lungo termine di corticosteroidi o farmaci immunosoppressori, insufficienza renale cronica, alcune neoplasie e affezioni oncoematologiche, peso corporeo inferiore di almeno il 10% rispetto al peso ideale, silicosi, gastrectomia, o bypass digiunoileale
- Il sospetto diagnostico di TB deve essere considerato in caso di tosse presente da almeno 3 settimane accompagnata da sintomatologia compatibile con TB (emottisi, sudorazioni notturne, perdita di peso, anoressia febbre). (**Liv. 2**)
- Sintomi classici di TB: tosse, febbre, perdita di peso, sudorazione notturna, assenza di dispnea, dolore toracico. (**Liv. 1, Liv. 2**)
- Caratteristiche clinico-demografiche associate a TB: presenza di fattori di rischio o sintomi compatibili, positività del test TST. Incremento temperatura, alterazioni radiografiche dei lobi superiori. (**Liv. 1, Liv. 2**)
- Procedure per la diagnosi di TB:
 - RX torace: un quadro compatibile con TB deve indurre ulteriori indagini diagnostiche. (**Liv. 1, Liv. 2**)
 - Almeno 3 campioni di espettorato prima di iniziare la terapia antibiotica o entro 7 gg.; raccogliere in alternativa campioni di espettorato indotto o BAL. (**Liv. 1, Liv. 2**) .

- Nel caso dei bambini una alternativa possibile è un aspirato gastrico la mattina presto **(Liv. 2)**
- I campioni di espettorato per la coltura dovranno essere ottenuti la mattina presto in almeno tre giorni separati. **(Liv. 2)**
- Bisogna ottenere la conferma batteriologica ed i test di suscettibilità nei pazienti con TB. **(Liv. 2)**
- I test diagnostici molecolari per *M. tuberculosis complex* su campioni primari dovrebbero essere utilizzati solo per la conferma rapida della diagnosi in paziente con escreato positivo in cui una conferma diagnostica rapida assuma significato o prima di condurre una ricerca dei contatti di ampia scala. **(Liv. 1)**
- In contesti assistenziali a bassa prevalenza di HIV la normalità del quadro radiologico e la negatività dell'espettorato esclude la diagnosi di TB. **(Liv. 1)**
- Il sospetto di una TB-MDR deve essere considerato in paziente con i seguenti fattori di rischio: precedente terapia antitubercolare, precedente fallimento terapeutico, contatto con TB-MDR, provenienza da paesi ad alta endemia tubercolare, infezione da HIV, età 25-44 anni, sesso maschile. **(Liv.1)**
- Quando si ritiene che il rischio di farmaco-resistenza sia alto, deve essere richiesta l'esecuzione del test molecolare per la resistenza a rifampicina su campioni di espettorato positivi o sulla positività dell'esame colturale. **(Liv.1)**

Dai documenti di sintesi valutati si evidenzia che:

- L'accuratezza diagnostica dei test NAAT è risultata buona in studi ben disegnati, ma la sensibilità di questi test non risulta abbastanza alta da permettere di escludere una diagnosi di TB. I risultati degli studi dimostrano che nei soggetti con espettorato negativi l'esame conferma la diagnosi ma non permette di escluderla. **(Liv.1a)**
- La PCR non è sufficientemente accurata per essere raccomandata nella diagnosi della TB polmonare espettorato negativa. **(Liv.1b)**
- Al momento del ricovero in Ospedale, la presenza di fattori di rischio e di sintomi di cronicità (tosse, espettorato non purulento, perdita di peso, febbre, sudorazione notturna, anoressia, debolezza, malessere), positività anamnestica di TST, anomalie lobi superiori RX torace, sono da considerare parametri predittivi di TB (sensibilità degli studi tra 81% e 100%; specificità tra 19% e 84%). **(Liv.1a)**
- I principali fattori di rischio associati alla TB-MDR in Europa sono: precedente trattamento; nascita all'estero (aree geografiche ad alta endemia per TB-MDR); età < 65 aa; sesso maschile; HIV+. **(Liv 1a)**

RACCOMANDAZIONI

H 1.1 In ogni paziente che si presenti ad un servizio sanitario ospedaliero con sintomi respiratori va condotta una attenta valutazione della probabilità che il paziente sia affetto da TB considerando i dati anamnestici, la provenienza geografica e i fattori di aumentato rischio di infezione tubercolare.

A

H 1.2 La valutazione della probabilità di TB dovrebbe essere eseguita quanto più precocemente possibile al momento dell'accettazione del paziente nella struttura sanitaria, preferibilmente nell'ambito del triage infermieristico.

D

H 1.3 Il sospetto clinico di TB respiratoria va considerato per pazienti che riferiscano una durata della tosse uguale o superiore a 3 settimane associata ad altri segni e sintomi compatibili, inclusi: produzione di espettorato non purulento, perdita di peso, febbre, sudorazione notturna, anoressia, astenia, malessere generale.

A

H 1.4 In tutti i pazienti nei quali si sospetti una TB respiratoria deve essere eseguita una radiografia del torace; un quadro compatibile con TB deve indurre ulteriori indagini diagnostiche.

A

H 1.5 In condizioni nelle quali non sia nota e non si sospetti una condizione immunodepressiva, inclusa l'infezione da HIV, la normalità del quadro radiologico esclude generalmente la diagnosi di TB respiratoria. **A**

H 1.6 In caso si sospetti un condizione immunodepressiva anche in presenza di una radiografia del torace normale o con alterazioni aspecifiche il clinico dovrà programmare tutti gli accertamenti diagnostici necessari a confermare o escludere una TB respiratoria. **D**

H 1.7 Nelle condizioni nelle quali la radiografia del torace è compatibile con una TB respiratoria (e specialmente in presenza di alterazioni prevalenti dei lobi superiori) andrà sospettata una TB respiratoria potenzialmente contagiosa. **A**

H 1.8 Nei pazienti nei quali si sospetti TB respiratoria deve essere condotta la raccolta di 3 espettorati per la ricerca di BAAR (esame microscopico e colturale con antibiogramma). Ove necessario nei pazienti in età pediatrica si ricorrerà alla raccolta dell'aspirato gastrico. **A**

H 1.9 Allo stato attuale delle conoscenze non è raccomandato un utilizzo routinario dei test molecolari per le decisioni in merito alla necessità di isolamento respiratorio. **A**

H 1.10 Deve essere sempre condotta una valutazione del rischio di TB MDR. **B**

H 1.11 Il sospetto di una TB-MDR deve essere considerato in pazienti con uno dei seguenti fattori di rischio: precedente terapia antitubercolare, contatto con caso di TB-MDR, provenienza da paesi ad alta endemia di TB MDR. **B**

H 1.12 nei pazienti con sospetta TB-MDR deve essere richiesta l'esecuzione del test molecolari per la resistenza a farmaci antitubercolari di prima linea (rifampicina, rifampicina e isoniazide) su campioni di espettorato. Ove non disponibili, si raccomanda comunque l'esecuzione in tempi rapidi dei test di sensibilità su terreno liquido. **D**

2. Quali sono i provvedimenti immediati per i sospetti (provvedimenti precauzionali per le infezioni trasmissibili per via aerea, provvedimenti specifici per sospetta TB)

Uno dei punti più critici del controllo dell'infezione in ospedale è rappresentata dal paziente con TB non sospetta o accertata che non venga prontamente sottoposto ad un isolamento respiratorio precauzionale. Il controllo dell'infezione in ospedale è un processo multidisciplinare che coinvolge aspetti molteplici. Il primo di questi è rappresentato dall'utilizzo di misure amministrative per ridurre l'esposizione da persone che potrebbero essere affette da TB, come l'assegnazione di responsabilità, lo sviluppo di un piano locale strutturato, il training degli operatori esposti. Il secondo è rappresentato dal controllo ambientale mediante la ventilazione degli ambienti in modo da minimizzare (ma non completamente eliminare) la possibilità di contagio. Il terzo livello è rappresentato dall'utilizzo di dispositivi di protezione respiratoria in tutte le persone che, a vario titolo, si trovino a soggiornare nello stesso spazio con un paziente contagioso. Ogni struttura assistenziale dovrebbe rendersi responsabile della valutazione del rischio di trasmissione di M. tuberculosis, in modo da identificare prontamente, separandoli dagli altri, tutti i pazienti con sospetta TB. Le precauzioni per ridurre la trasmissione aerea dovrebbero essere intraprese per tutti i pazienti che abbiano segni o sintomi di TB.

Il quesito scelto dal comitato di redazione e per il quale sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi è stato il seguente:

❖ *Provvedimenti precauzionali per le infezioni trasmissibili per via aerea, provvedimenti specifici per sospetta TB*

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

➤ Le LG NICE (LG NICE, 15 LIV 1) indicano che pochi studi considerano la trasmissione della TB ad altri pazienti o ai contatti confrontata con la trasmissione ai lavoratori sanitari. Non esistono evidenze di buon livello per supportare misure per il controllo dell'infezione tubercolare in pazienti affetti da TB non sospettati di essere MDR. Si raccomandano 3 livelli di isolamento per il controllo dell'infezione in ospedale (vengono ribadite le posizioni delle LG 1998): stanze a pressione negativa, stanze singole ventilate all'esterno della costruzione, letti in corsia senza particolari accorgimenti tecnici.

➤ Le LG IDSA ⁹ (LIV2) indicano che tutti i pazienti con TB espettorato positiva, polmonare o laringea, sospetta o confermata vanno posti in isolamento finché non siano più contagiosi. I pazienti ricoverati con TB sospetta o confermata devono essere posti in isolamento finché: 1) venga esclusa la TB; 2) siano dimessi; 3) sia confermata la non contagiosità. *(Buone evidenze per suggerire l'uso della raccomandazione; evidenze da almeno uno studio clinico ben disegnato senza randomizzazione, da uno studio di coorte o caso-controllo, preferibilmente multicentrico, da multipli studi di casi o da risultati eccellenti da studi non controllati)*

➤ Le LG CDC ¹ (LIV 2) suggeriscono che le precauzioni respiratorie debbano essere prese per i pazienti che:

- hanno segni o sintomi di malattia tubercolare
- hanno una malattia tubercolare documentata e non hanno completato il trattamento oppure nei quali non sia stata esclusa contagiosità

➤ Le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) indicano che: tutti i pazienti con TB devono essere valutati per il rischio di TB resistente e per HIV. Se fossero presenti fattori di rischio per MDR devono essere seguite le procedure specifiche per TB MDR *(Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*. Se ricoverato un paziente con TB deve essere accolto in stanza singola *(Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*. I pazienti con TB respiratoria dovrebbero essere separati dagli immunocompromessi all'ammissione in ospedale o in stanze singole in corsie separate oppure mediante isolamento in stanze a pressione negativa *(Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*. Pazienti con nota o sospetta infezione da TB MDR che vengono ricoverati in ospedale dovrebbero essere accolti in una stanza a pressione negativa. Se questa non dovesse

essere disponibile il paziente dovrebbe essere trasferito in una struttura in cui questa sia disponibile. Il paziente dovrebbe risiedere in stanza a pressione negativa virtualmente finché siano negativizzate le colture (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). I visitatori e lo staff dovrebbero indossare maschere del tipo FFP3 finché il paziente è considerato contagioso (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). Prima che venga decisa la dimissione di un paziente con nota o sospetta TB MDR, deve essere pianificata la supervisione e la somministrazione della terapia (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). Le stanze a pressione negativa utilizzate per il controllo della TB MDR dovrebbero essere chiaramente identificabili dallo staff mediante etichettatura che riporti la data (di isolamento) (ndt) (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). Le stesse devono rispettare gli standard dell' Interdepartmental Working Group on Tuberculosis [vedi quesiti successivi: caratteristiche delle stanze di isolamento].

➤ Secondo le LG CDC 2005⁶ (Liv 2) i bambini ed i giovani adulti con malattia primaria TB sono eccezionalmente contagiosi e pertanto non devono essere esclusi dalle attività o essere isolati in ospedale. I bambini e gli adolescenti di ogni età che presentino caratteristiche di tipo adulto (ad es. tosse produttiva e lesioni cavitare o lesioni estese del lobo superiore alla RX del torace) dovranno essere considerati potenzialmente contagiosi al momento della diagnosi. I bambini con sospetta o provata TB congenita dovranno essere considerati contagiosi e dovranno essere prese misure efficaci di controllo (*Molto raccomandato in tutte le circostanze, Evidenza da almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*).

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI SINTESI

Non sono stati reperiti documenti pertinenti

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Dai documenti di indirizzo considerati (LG NICE¹⁵, CDC⁶, IDSA⁹), emerge che:

- Tutti i pazienti con TB espettorato positiva, polmonare o laringea, sospetta o confermata vanno posti isolamento finché non siano più contagiosi. I pazienti ricoverati con TB sospetta o confermata devono essere posti in isolamento finché: 1) venga esclusa la TB; 2) siano dimessi; 3) sia confermata la non contagiosità. **(Liv 2)**
- Le precauzioni respiratorie debbano essere prese per i pazienti che hanno segni o sintomi di malattia tubercolare, o che abbiano una malattia tubercolare documentata e non hanno completato il trattamento, oppure nei quali non sia stata esclusa contagiosità
- Se ricoverato un paziente con TB deve essere accolto in stanza singola. **(Liv 1)**
- I pazienti con TB respiratoria dovrebbero essere separati dagli immunocompromessi all'ammissione in ospedale o con stanze singole in corsie separate oppure mediante isolamento in stanze a pressione negativa. **(Liv 1)**
- Tutti i pazienti con TB devono essere valutati per il rischio di TB resistente e per HIV. **(Liv 1)**
- Se fossero presenti fattori di rischio per MDR devono essere seguite le procedure specifiche per TB MDR **(Liv 1)**
- Pazienti con nota o sospetta infezione da TB MDR che vengono ricoverati in ospedale dovrebbero essere accolti in una stanza a pressione negativa. Se questa non dovesse essere disponibile il paziente dovrebbe essere trasferito in una struttura in cui questa sia disponibile. **(Liv 1)**
- Il paziente dovrebbe risiedere in stanza a pressione negativa virtualmente finché siano negativizzate le colture **(Liv 1)**.

Le raccomandazioni contenute nei documenti considerati sono state generalmente formulate in base all'opinione di esperti. Il comitato ha ritenuto di raccomandare l'isolamento respiratorio per i pazienti affetti da TB senza fattori di rischio per multi resistenza in stanze con ventilazione all'esterno o a pressione negativa sulla base delle disponibilità locali delle risorse strutturali. L'utilizzo delle stanze a pressione negativa è stato raccomandato per realizzare l'isolamento dei pazienti con forme multiresistenti sospette o accertate. Per la formulazione di tale decisione sono stati presi in considerazione anche la normativa italiana sulla sicurezza sul lavoro (DLgs 81 2008)

e i dati raccolti nel contesto di uno studio nazionale (VASAIDS), che mostrano una disponibilità di stanze a pressione negativa nella stragrande maggioranza delle regioni italiane. (vedi al quesito 5 sulle modalità dell'isolamento)

RACCOMANDAZIONI

H 2.1 In tutti gli ambiti assistenziali, i pazienti nei quali venga posto il sospetto di TB respiratoria, dovranno indossare una maschera chirurgica e, se possibile, vanno accolti in locali separati dagli altri pazienti. In particolare, va evitata la contiguità di pazienti nei quali venga sospettata una TB respiratoria con pazienti immunodepressi. I pazienti con sospetta TB vanno accolti in locali a pressione negativa, se disponibili. **D**

H 2.2 Tutti i pazienti nei quali possa essere sospettata una infezione da TB MDR dovrebbero essere accolti in locali a pressione negativa. **D**

3. Chi va ricoverato?

Prima dell'era antibiotica l'ospedalizzazione veniva considerata un requisito indispensabile per il trattamento dei pazienti affetti da TB contagiosa. Con l'avvento della terapia farmacologica moderna divenne evidente che un paziente poteva essere trattato con successo persino al domicilio. Numerosi studi controllati, tra i quali il "Madras study", hanno dimostrato che non vi era alcuna differenza nei tassi di guarigione e nella diffusione dell'infezione nei pazienti curati al domicilio. Allo stato attuale alcune linee guida internazionali e le stesse linee guida nazionali pubblicate nel 1998 danno l'indicazione del ricovero dei pazienti tubercolari centrata sull'aspetto assistenziale (gravità del quadro clinico) e sociale (capacità di assumere con regolarità la terapia farmacologica).

Il quesito scelto dal comitato di redazione e per il quale sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi è stato il seguente:

- ❖ Considerazioni cliniche, sociali, ed abitative nella decisione di ricoverare
- ❖ Possibilità di attuare l'isolamento domiciliare (integrazione con strutture territoriali)

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

➤ Secondo le LG NICE 15 (LIV 1) i pazienti affetti da TB non dovrebbero essere ricoverati in ospedale per gli esami diagnostici o per le cure, a meno che non vi sia un chiaro motivo socioeconomico come la condizione di senza fissa dimora, (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). Si desumono dalle LG BTS (Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000; Thorax 2000; 55;887-901) citate nelle LG NICE¹⁵ come documento di riferimento le seguenti indicazioni: sebbene il trattamento della TB dovrebbe essere condotto al domicilio del paziente ogni qual volta sia possibile, alcuni pazienti necessitano il ricovero per la gravità della malattia, eventi avversi dovuti alla terapia, per ragioni socioeconomiche, o per accertamenti clinici.

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI SINTESI

Non sono stati reperiti documenti pertinenti

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Dai documenti di indirizzo considerati (LG NICE¹⁵), emerge che:

- A meno che non vi sia un chiaro motivo socioeconomico i pazienti affetti da TB non dovrebbero essere ricoverati in ospedale. **(Liv 1)**
- alcuni pazienti necessitano il ricovero per la gravità della malattia, eventi avversi dovuti alla terapia, per ragioni socioeconomiche, o per accertamenti clinici. **(Liv 1)**

RACCOMANDAZIONI

Considerazioni cliniche, sociali, ed abitative

Isolamento domiciliare (integrazione con strutture territoriali)

H 3.1 Il sospetto e/o la diagnosi di TB respiratoria non costituisce di per sé motivo di ricovero in Ospedale ai fini del prosieguo dell'iter diagnostico o per le cure, a meno che non lo richiedano le condizioni cliniche, o vi siano condizioni socio-demografiche del paziente (es. pazienti senza fissa dimora, conviventi di soggetti immunodepressi o di bambini di età ≤ 5 anni, residenza in comunità) che non sia possibile modificare o rispetto alle quali non siano praticabili soluzioni alternative. Se il paziente non viene ricoverato vanno resi disponibili servizi territoriali che gestiscano il trattamento, verifichino le condizioni abitative, e controllino l'aderenza del paziente alla prescrizioni clinico terapeutiche e comportamentali. **D**

H 3.2 I pazienti con nota o sospetta TB MDR vanno generalmente ricoverati in Ospedale. Qualora non sussistano criteri clinici che motivino il ricovero, può essere valutato se sussistano i criteri per l'isolamento domiciliare (il paziente vive da solo, è in grado di assumere la terapia, accetta l'isolamento domiciliare e sono disponibili servizi territoriali in grado di garantire la prosecuzione della cura e l'isolamento stesso). **D**

4. Chi va posto in isolamento?

Tradizionalmente tutti i pazienti con TB contagiosa sospetta o accertata devono essere accolti separatamente e possibilmente in isolamento respiratorio per minimizzare la possibilità di trasmissione dell'infezione fino a che non sia stata esclusa una malattia tubercolare o venga somministrato un trattamento congruo per un periodo di almeno 2 settimane durante il quale si sia dimostrato un miglioramento clinico.

Il quesito scelto dal comitato dei redazione e per il quale sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi è stato il seguente:

- ❖ Criteri per stabilire l'indicazione all'isolamento
- ❖ Criteri di sospensione dell'isolamento

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

➤ Secondo le LG IDSA⁹ (LIV2) tutti i pazienti con TB espettorato positiva polmonare o laringea, sospetta o confermata vanno posti in isolamento finché non più contagiosi. I pazienti ricoverati con TB sospetta o confermata devono essere posti in isolamento finché: 1) si stabilisce che non siano affetti da TB; 2) siano dimessi; 3) si confermi la non contagiosità. Un paziente può essere considerato non contagioso quando: 1) sta ricevendo una terapia efficace 2) stiano migliorando clinicamente, 3) abbiano conseguito tre espettorati negativi raccolti in giorni diversi. I pazienti che rispondono bene alla terapia possono essere dimessi a domicilio pur avendo degli espettorati positivi se i loro contatti familiari sono già stati esposti e se tali contatti non sono a rischio maggiore di contrarre la malattia (ad es. bambini, immunosoppressi). La dimostrazione della assoluta assenza di contagiosità di un paziente con TB polmonare o laringea richiede la negatività della coltura, ma data la lunghezza dei tempi necessari, la conversione dell'es. microscopico viene considerata un surrogato della assenza di contagiosità. *(Buone evidenze per suggerire l'uso della raccomandazione; evidenze da almeno uno studio clinico ben disegnato senza randomizzazione, da uno studio di coorte o caso-controllo, preferibilmente multicentrico, da multipli studi di casi o da risultati eccellenti da studi non controllati)*

➤ Secondo le LG CDC¹ (LIV 2) le precauzioni respiratorie debbano essere prese per i pazienti che hanno segni o sintomi di malattia tubercolare, hanno una malattia tubercolare documentata e non hanno completato il trattamento oppure nei quali non sia stata esclusa contagiosità.

Per i pazienti disposti in stanze All (di isolamento) poiché casi sospetti di TB polmonare, delle vie respiratorie o laringea, le precauzioni respiratorie potranno essere sospese quando:

- la diagnosi di TB è considerata improbabile;
- viene posta un'altra diagnosi che spiega la sindrome clinica;
- il paziente ha conseguito tre espettorati negativi;
- se anche dopo tre espettorati negativi il sospetto rimane il paziente non verrà tolto dall'isolamento se non sarà in trattamento multifarmacologico,
- mostra un miglioramento clinico.

➤ Le LG NICE¹⁵ (LIV 1) raccomandano 3 livelli di isolamento per il controllo dell'infezione in ospedale (vengono ribadite le posizioni delle LG 1998): stanze a pressione negativa, stanze singole ventilate all'esterno della costruzione, letti in corsia senza particolari accorgimenti tecnici. Se ricoverato un paziente con TB deve essere accolto in stanza singola *(Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*. I pazienti con TB respiratoria dovrebbero essere separati dagli immunocompromessi all'ammissione in ospedale o con stanze singole in corsie separate oppure mediante isolamento in stanze a pressione negativa *(Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*. Tutti i pazienti con TB devono essere valutati per il rischio di TB resistente e per HIV. Se fossero presenti fattori di rischio per MDR devono essere seguite le procedure specifiche per TB MDR. *(Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*. Pazienti con nota o sospetta infezione da TB MDR che vengono ricoverati in ospedale dovrebbero essere accolti in una stanza a pressione negativa. Se questa non dovesse essere disponibile il paziente dovrebbe essere trasferito in una struttura in cui questa sia disponibile. Il paziente dovrebbe risiedere in stanza a pressione negativa virtualmente finché siano negativizzate le colture. *(Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale)*. Le stanze a pressione

negativa utilizzate per il controllo della TB MDR dovrebbero essere chiaramente identificabili dallo staff mediante etichettatura che riporti la data (di isolamento) (ndt) (LG NICE ¹⁵, LIV 1) (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). Le stesse devono rispettare gli standard dell' Interdepartmental Working Group on Tuberculosis [vedi quesiti successivi: caratteristiche delle stanze di isolamento].

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) Pazienti affetti da TB bacillifera senza fattori di rischio per multiresistenza dovrebbero permanere in stanza singola finché abbiano completato 2 settimane di terapia standard O siano dimessi dall'ospedale. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). Prima che venga decisa la dimissione di un paziente con nota o sospetta TB MDR, deve essere pianificata la supervisione e la somministrazione della terapia. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*).

➤ Secondo le LG CDC ⁶ (LIV 2) i bambini ed i giovani adulti con malattia primaria TB sono eccezionalmente, raramente contagiosi. Non devono essere esclusi dalle attività o essere isolati in ospedale. I bambini e gli adolescenti di ogni età che presentino caratteristiche di tipo adulto (ad es. tosse produttiva e lesioni cavitare o lesioni estese del lobo superiore alla RX del torace) dovranno essere considerati potenzialmente contagiosi al momento della diagnosi. I bambini con sospetta o provata TB congenita dovranno essere considerati contagiosi e dovranno essere prese misure efficaci di controllo. (*Molto raccomandato in tutte le circostanze Evidenza da almeno un trial clinico ben disegnato, studi di coorte o studi caso controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*)

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI SINTESI

E' stata reperita una revisione sistematica concernente l'argomento:

- Mase e coll. ¹⁷ (LIV 1b) nella revisione sistematica di 37 studi ha quantificato il potere diagnostico di ciascuno dei tre campioni di espettorato. L'incremento della sensibilità del terzo campione corrisponde al 2,3%. (2,4% per la microscopia a fluorescenza; 4,7% per la microscopia convenzionale; 4,1% per i campioni processati). La riduzione del numero di campioni raccomandati da tre a due (due campioni raccolti nella stessa giornata) potrebbe migliorare i programmi di controllo della TB e potenzialmente potenziare la ricerca dei casi per numerose ragioni (tempo inferiore per la diagnosi, riduzione del numero degli esami da verificare con controllo di qualità esterno).

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

I documenti di indirizzo considerati (LG NICE ¹⁵, CDC ¹, ATS/CDC ⁶, LG IDSA ⁹), riportano che:

- I pazienti ricoverati con TB sospetta o confermata devono essere posti in isolamento finché: 1) si stabilisce che non siano affetti da TB; 2) siano dimessi; 3) si confermi la non contagiosità. Un paziente può essere considerato non contagioso quando: 1) sta ricevendo una terapia efficace 2) stiano migliorando clinicamente, 3) abbiano conseguito tre espettorati negativi raccolti in giorni diversi. **(Liv 2)**
- I pazienti che rispondono bene alla terapia possono essere dimessi a domicilio pur avendo degli espettorati positivi se i loro contatti familiari sono già stati esposti e se tali contatti non sono a rischio maggiore di contrarre la malattia (ad es. bambini, immunosoppressi). **(Liv 2)**
- La dimostrazione della assoluta assenza di contagiosità di un paziente con TB polmonare o laringea richiede la negatività della coltura, ma data la lunghezza dei tempi necessari, la conversione dell'es. microscopico viene considerata un surrogato della assenza di contagiosità. **(Liv 2)**
- Se ricoverato un paziente con TB deve essere accolto in stanza singola. **(Liv 1)**
- Pazienti affetti da TB bacillifera senza fattori di rischio per multiresistenza dovrebbero permanere in stanza singola finché abbiano completato 2 settimane di terapia standard O siano dimessi dall'ospedale. **(Liv 1)**
- I pazienti con TB respiratoria dovrebbero essere separati dagli immunocompromessi all'ammissione in ospedale o con stanze singole in corsie separate oppure mediante isolamento in stanze a pressione negativa **(Liv 1)**

- Se fossero presenti fattori di rischio per MDR devono essere seguite le procedure specifiche per TB MDR. **(Liv 1)**
- Pazienti con nota o sospetta infezione da TB MDR che vengono ricoverati in ospedale dovrebbero essere accolti in una stanza a pressione negativa. Se questa non dovesse essere disponibile il paziente dovrebbe essere trasferito in una struttura in cui questa sia disponibile. **(Liv 1)**
- Le stanze a pressione negativa utilizzate per il controllo della TB MDR dovrebbero essere chiaramente identificabili dallo staff mediante etichettatura che riporti la data (di isolamento). **(Liv 1)**
- Prima che venga decisa la dimissione di un paziente con nota o sospetta TB MDR, deve essere pianificata la supervisione e la somministrazione della terapia. **(Liv 1)**
- I bambini ed i giovani adulti con malattia primaria TB sono eccezionalmente, raramente contagiosi. Non devono essere esclusi dalle attività o essere isolati in ospedale. **(Liv 2)**
- I bambini e gli adolescenti di ogni età che presentino caratteristiche di tipo adulto (ad es. tosse produttiva e lesioni cavitari e lesioni estese del lobo superiore alla RX del torace) dovranno essere considerati potenzialmente contagiosi al momento della diagnosi. **(Liv 2)**
- I bambini con sospetta o provata TB congenita dovranno essere considerati contagiosi e dovranno essere prese misure efficaci di controllo. **(Liv 2)**

RACCOMANDAZIONI

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

H 4.1 Se ricoverato in Ospedale, un paziente con sospetta TB va posto in isolamento respiratorio. **C**

H 4.2 Il paziente con sospetta TB respiratoria posto in isolamento respiratorio deve permanervi fino a quando sia stata esclusa una diagnosi di TB. **C**

H 4.3 I pazienti ricoverati in Ospedale per i quali sia posta una diagnosi di TB respiratoria e che abbiano un esame microscopico dell'espettorato positivo per BAAR, devono permanere in isolamento fino a quando non abbiano completato almeno 2 settimane di terapia appropriata, stiano migliorando clinicamente ed abbiano tre espettorati consecutivi (ovvero un aspirato gastrico) negativi all'esame microscopico per BAAR, raccolti in giorni diversi. **C**

H 4.4 I pazienti ricoverati in Ospedale per i quali sia posta una diagnosi di TB respiratoria e che non abbiano mai presentato positività per BAAR all'esame microscopico dell'espettorato (avendone eseguiti almeno tre ed indipendentemente dai risultati di esami microscopici su BAL o di esami molecolari su campioni respiratori) devono permanere in isolamento fino a quando non abbiano completato almeno 2 settimane di terapia appropriata e stiano migliorando clinicamente. **D**

H 4.5 I bambini e gli adolescenti di ogni età che presentino caratteristiche di malattia simili a quelle dell'adulto (ad es. tosse produttiva e lesioni cavitari e lesioni estese del lobo superiore alla radiografia del torace) dovranno essere considerati potenzialmente contagiosi al momento della diagnosi. I bambini con sospetta o provata TB congenita dovranno essere considerati contagiosi. **C**

H 4.6 I pazienti con TB respiratoria potranno essere dimessi dall'Ospedale qualora lo consentano le condizioni cliniche quando abbiano completato almeno 2 settimane di terapia appropriata e stiano migliorando clinicamente. **D**

H 4.7 Pazienti con TB MDR sospetta o accertata dovrebbero proseguire l'isolamento finché non si sia ottenuto un esame colturale negativo di campioni respiratori ovvero si dimostri che la TB è causata da un ceppo non MDR e ricorrano le condizioni sopra descritte per la sospensione dell'isolamento. **D**

H 4.8 Per i pazienti con TB MDR può essere comunque presa in considerazione la dimissione ove sia presente un chiaro miglioramento clinico e si siano ottenuti tre espettorati consecutivi negativi all'esame microscopico per BAAR, raccolti in giorni diversi. **D**

5. Quali sono le modalità di attuazione dell'isolamento respiratorio?

Il controllo ambientale per la riduzione della trasmissione della TB in ambito assistenziale può essere attuato isolando il paziente semplicemente in una stanza con finestra oppure mediante tecnologie che aiutano a rimuovere o ad inattivare *M. tuberculosis* mediante la ventilazione a pressione negativa. Questi provvedimenti contribuiscono a prevenire la diffusione e la concentrazione dei microrganismi nell'aria.

I quesiti scelti dal comitato di redazione e per i quali sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi è stato il seguente:

- ❖ Principi generali e caratteristiche delle stanze di isolamento
- ❖ Esecuzione di procedure diagnostiche e di particolari interventi sanitari nei pazienti in isolamento
- ❖ Misure di protezione individuali per operatori sanitari e visitatori

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

Isolamento respiratorio in stanze a pressione negativa (All)

➤ Le LG CDC/HICPAC⁸ (LIV2) danno la definizione di isolamento per le infezioni trasmissibili per via aerea: isolamento di pazienti affetti da infezioni da microrganismi trasmissibili con *droplet nuclei* < 5 mm di diametro. Queste aree di isolamento ricevono numerosi ricambi d'aria per ora (ACH) (≥12 ACH per le strutture costruite dopo il 2001, ≥6 ACH per quelle antecedenti il 2001), sono in pressione negativa, in modo che il flusso aereo sia diretto dagli spazi adiacenti verso la stanza. L'aria nelle stanze All è preferibilmente aspirata all'esterno ma potrebbe ricircolare dopo filtrazione filtro HEPA (*high efficiency particulate air*)

➤ Secondo le LG NICE¹⁵ (LIV 1) il rischio di una persona di acquisire l'infezione da *M. tuberculosis* dipende dalla concentrazione dei *droplet nuclei* nell'aria e dal volume di aria inalata, nonché dalla durata dell'esposizione. La ventilazione degli edifici, naturale o meccanica serve a diluire i *droplet nuclei* nell'aria e rappresenta il maggior controllo tecnologico nella prevenzione delle infezioni trasmissibili per via aerea. (*The interdepartmental working group on Tuberculosis. The control of tuberculosis in United Kingdom, come da riferimento bibliografico LG NICE¹⁵*). Non vi sono studi scientifici sull'effetto di vari livelli di ventilazione nelle costruzioni sulla trasmissione della TB e le indicazioni indicate provengono da studi effettuati su contaminanti indoor e outdoor, pertanto si ritiene opportuno valutare il parere degli ingegneri della ventilazione, soprattutto se esperti nel controllo delle infezioni ospedaliere in accordo con il team locale sul controllo delle infezioni. (*IBIDEM*)

Caratteristiche strutturali e tecnologiche delle stanze a pressione negativa

➤ Nelle LG CDC/HICPAC⁸ (LIV 2) vengono elencate le caratteristiche tecniche specifiche di riscaldamento e ventilazione per le strutture sanitarie. Le stesse indicazioni vengono riprese dalle LG inglesi (*The interdepartmental working group on Tuberculosis. The control of tuberculosis in United Kingdom, come da riferimento bibliografico*): i sistemi di riscaldamento, ventilazione e condizionamento (HVAC) delle strutture sanitarie sono disegnate per: a) mantenere costanti temperatura ed umidità a livelli confortevoli per gli utenti e gli operatori; b) controllare gli odori, c) rimuovere l'aria contaminata d) facilitare la protezione degli operatori e dei pazienti dai patogeni aerei; e) minimizzare il rischio di trasmissione di patogeni aerei da pazienti infetti. Un sistema HVAC include una presa d'aria esterna, un filtro, meccanismi di umidificazione dell'aria, strumenti di raffreddamento e riscaldamento, condizionatori, tubature, sistemi di riciclo dell'aria o di espulsione di quella esausta, sistemi di conduzione. Sistemi tecnologici di controllo per contenere o prevenire la diffusione di contaminanti per via aerea si basano su: ventilazione locale dell'aria esausta, ventilazione generale, pulizia dell'aria. In un sistema HVAC l'aria esterna entra nel sistema, dove filtri rimuovono il particolato di dimensioni maggiori e molti microrganismi. L'aria entra in un sistema di distribuzione per il condizionamento, passa attraverso un sistema addizionale di filtri e viene distribuita in tutta la costruzione. L'aria immessa viene recuperata attraverso condutture di ritorno al sistema HVAC. Una parte dell'aria esausta viene emessa all'esterno, mentre un'aperta viene rimescolata con aria fresca e filtrata dai microrganismi. L'aria proveniente dalle aree di servizio (toilettes) solitamente viene smaltita all'esterno. L'aria proveniente da luoghi

in cui soggiornano pazienti affetti da TB viene smaltita all'esterno o attraversa un filtro HEPA prima di essere riciclata.

Le stanze a pressione negativa dovranno avere le seguenti caratteristiche: dovranno mantenere una pressione negativa continua (2.5 Pa) rispetto alla pressione a livello del corridoio con controlli seriati della pressione o continui attraverso dispositivi automatici, dovranno essere ben sigillate all'esterno e dotate di dispositivi che facciano chiudere automaticamente le porte, dovranno essere dotate di una ventilazione che assicuri ≥ 12 ACH per le stanze di nuova costruzione e ≥ 6 ACH per quelle già esistenti, l'aria dovrà essere espirata all'esterno, se ciò non fosse possibile si potranno utilizzare filtri HEPA.

Sorveglianza ambientale

➤ Secondo le LG CDC ¹ (LIV2) La sorveglianza ambientale primaria consiste nel controllare la fonte di infezione tramite ventilazione locale dell'aria ambiente, la diluizione e la rimozione dell'aria contaminata tramite ventilazione generale. Le misure secondarie di controllo ambientale consistono nel controllo del flusso aereo per prevenire la contaminazione dell'aria in aree adiacenti alla fonte (stanze All) e nella pulizia dell'aria tramite filtri HEPA e/o raggi ultravioletti

Protocolli di sanificazione ambientale

➤ Secondo le LG CDC/HICPAC ⁸ (LIV2) i metodi di pulizia e disinfezione varieranno a seconda il tipo di struttura sanitaria e area interessata. Pulizia straordinaria e decontaminazione dei pavimenti non sono necessarie.

Controllo dell'infezione nella TB MDR

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV1) le stanze a pressione negativa utilizzate per il controllo della TB MDR dovrebbero incontrare gli standard dell' "Interdepartmental Working Group on Tuberculosis" e dovrebbero chiaramente essere identificate dallo staff mediante etichettatura che riporti la data (di isolamento) (ndt)

Esecuzione di procedure invasive in pazienti sottoposti ad isolamento respiratorio

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) le procedure diagnostiche generanti aerosol come la FBS, l'induzione dell'espettorato, la nebulizzazione dovrebbero essere eseguite in aree appositamente attrezzate e ventilate per tutti i pazienti dei reparti per HIV, indipendentemente dal sospetto clinico di TB e per tutti i pazienti, di qualsiasi setting, nei quali sia sospettata la TB. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

➤ Secondo le LG CDC/HICPAC 2003 ⁸ (LIV 2) durante l'induzione della tosse dovranno essere utilizzate stanze di isolamento respiratorio o cabine chiuse con almeno 12 ricambi d'aria per ora per pazienti con sospetta o accertata infezione trasmissibile per via aerea.

Strategie da attuare su pazienti affetti da TB e per la prevenzione di trasmissione aerea in sala operatoria

➤ Secondo le LG CDC/HICPAC 2003 ⁸ (LIV 2) se fosse necessario un intervento chirurgico d'emergenza in un paziente affetto da TB attiva, bisognerà programmare lo stesso come ultimo della lista in modo da provvedere al maggior numero di ricambi d'aria possibili. Il personale dovrà utilizzare respiratori approvati NIOSH N95 senza valvola espiratoria. La porta della sala operatoria dovrà essere chiusa dopo che il paziente è stato intubato e permettere un tempo adeguato per permettere ai ricambi d'aria che il 99% delle particelle aeree sia rimosso. Si dovrà estubare il paziente all'interno della sala operatoria o permettere il risveglio del paziente in stanze di tipo All (pressione negativa) e prevedere eventualmente l'uso temporaneo di filtro HEPA aggiuntivo portatile. Potranno essere utilizzati filtri respiratori con diametro dei pori di 0.1-0.2 μ m come provvedimento aggiuntivo.

Bambini e adolescenti:

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) ogni visitatore di un bambino ricoverato per TB dovrà essere separato dagli altri pazienti finché sia escluso che sia affetto da TB e quindi sia la fonte dell'infezione (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

Dispositivi di protezione e misure di protezione per operatori sanitari e utenti ricoverati all'interno delle stanze di isolamento respiratorio

➤ Secondo le LG CDC/HICPAC 2003 ⁸ (LIV 2) l'utilizzo di un dispositivo di protezione respiratoria personale è auspicabile in queste strutture quando accolgano pazienti con TB.

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) I visitatori e lo staff dovrebbero indossare maschere del tipo FFP3 finché il paziente è considerato contagioso (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). Gli operatori sanitari non dovrebbero indossare maschere, camici o barriere per il nursing a meno che sia sospettata TB MDR o siano eseguite procedure generanti aerosol. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*). Ai pazienti ricoverati per TB bacillifera (non sospetta per MDR) deve essere richiesto, con spiegazioni adeguate, di indossare una maschera chirurgica ogni qualvolta escono dalla stanza per le prime 2 settimane di trattamento. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

➤ Secondo le LG CDC ¹ (LIV 2) I dispositivi di protezione vengono utilizzati se le misure di controllo amministrativo ed ambientale non hanno ridotto il rischio di infezione. Nell'ambito della struttura carceraria è opportuno utilizzarli nelle seguenti situazioni: quando i detenuti vengono ricoverati nelle stanze di isolamento oppure quando vengono trasportati in un veicolo chiuso, quando devono effettuare una procedura di induzione della tosse. Nelle strutture carcerarie si considera adeguato il respiratore CDC/NIOSH N95.

Indicazioni all'utilizzo dei dispositivi di protezione nelle aree di sala operatoria

➤ Indicazione delle LG CDC/HICPAC ⁸ (LIV 2): Il personale dovrà utilizzare respiratori approvati NIOSH N95 senza valvola espiratoria.

Come indossare i dispositivi di protezione nelle camere di degenza

➤ Secondo le LG CDC/HICPAC ⁸ (LIV 2) i dispositivi di protezione respiratoria nelle stanze a pressione negativa/positiva vanno indossati:

- Se l'anticamera è a pressione positiva, I membri dello staff non devono indossare la maschera prima di entrare nell'anticamera se l'aria viene direttamente espulsa all'esterno con un minimo di 10 ACH.
- Quando l'anticamera è negativa sia rispetto alla stanza del paziente che alla stanza All, gli operatori sanitari devono indossare la maschera prima di entrare nell'anticamera.

Formazione degli operatori sanitari

➤ Secondo le LG CDC ¹ (LIV 2) sono necessari corsi di formazione per l'impiego dei dispositivi di protezione individuale. Anche i visitatori dovranno essere istruiti e controllati. Ogni istituto (carcerario) dovrà preparare il proprio programma per l'uso dei dispositivi di protezione individuale da parte dei visitatori dei pazienti

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI SINTESI

Sono stati reperiti 2 documenti di sintesi

• Li e coll. ¹⁸ (LIV 1b) hanno condotto una revisione di 40 studi sul ruolo della ventilazione nella trasmissione per via aerea di agenti infettivi. Dai dati raccolti l'autore suggerisce che vi sono dati sufficienti sull'associazione tra la ventilazione, il controllo del flusso aereo nelle costruzioni e la trasmissione e la diffusione di malattie che giustifichino il ricovero di pazienti affetti da patologie trasmissibili per via aerea in stanze a pressione negativa controllate. Tuttavia la mancanza di dati sufficienti sulla specificazione e la quantificazione della ventilazione minima richiesta negli ospedali, nelle scuole, e negli uffici in relazione alla trasmissione delle patologie diffusibili per via aerea suggerisce il bisogno di studi multidisciplinari che investighino eventi epidemici ed il ruolo dell'aria indoor sulla diffusione delle malattie trasmissibili per via aerea.

• Kramer A. e coll. ²⁹ (LIV 1b) hanno portato a termine una revisione sistematica nella quale viene evidenziato che i micobatteri, compreso *M. tuberculosis* possono sopravvivere per mesi sulle superfici. Non vengono descritte le procedure di disinfezione.

ALTRI DOCUMENTI CONSULTATI

Normativa di riferimento italiana

Secondo la normativa italiana (D.lgs. 9 aprile 2008, n. 81), *Mycobacterium tuberculosis* è classificato come agente biologico del gruppo 3 (“un agente che può causare malattie gravi in soggetti umani e costituisce un serio rischio per i lavoratori; l'agente biologico può propagarsi nella comunità, ma di norma sono disponibili efficaci misure profilattiche o terapeutiche.”)

La medesima norma prevede che “nei servizi di isolamento che ospitano pazienti od animali che sono, o potrebbero essere, contaminati da agenti biologici del gruppo 3 o del gruppo 4, le misure di contenimento da attuare per ridurre al minimo il rischio di infezione sono indicate nell'allegato XLVII” In tale allegato viene specificato che in relazione ad agenti di gruppo 3 vanno attuate le seguenti misure: l'aria estratta dalla zona di lavoro deve essere filtrata attraverso un ultrafiltro (HEPA); l'accesso deve essere limitato alle persone autorizzate. Vengono inoltre raccomandate le seguenti misure: la zona di lavoro deve essere separata e deve poter essere chiusa a tenuta e deve essere mantenuta a pressione negativa rispetto a quella atmosferica..

Il D.lgs. 9 aprile 2008, n. 81 tratta anche della definizione e delle indicazioni d'uso dei dispositivi di protezione individuale (DPI). Il decreto prescrive che “I DPI devono essere impiegati quando i rischi non possono essere evitati o sufficientemente ridotti da misure tecniche di prevenzione, da mezzi di protezione collettiva, da misure, metodi o procedimenti di riorganizzazione del lavoro”

I DPI devono essere scelti e messi a disposizione dal datore di lavoro. Il datore di lavoro è inoltre responsabile della formazione sull'uso dei DPI. Ai fini della scelta dei DPI il datore di lavoro: “a) effettua l'analisi e la valutazione dei rischi che non possono essere evitati con altri mezzi; b) individua le caratteristiche dei DPI necessarie affinché questi siano adeguati ai rischi di cui alla lettera a), tenendo conto delle eventuali ulteriori fonti di rischio rappresentate dagli stessi DPI; c) valuta, sulla base delle informazioni e delle norme d'uso fornite dal fabbricante a corredo dei DPI, le caratteristiche dei DPI disponibili sul mercato e le confronta con quelle individuate alla lettera b); d) aggiorna la scelta ogni qualvolta intervenga una variazione significativa negli elementi di valutazione.”

I DPI devono “a) essere adeguati ai rischi da prevenire, senza comportare di per sé un rischio maggiore; b) essere adeguati alle condizioni esistenti sul luogo di lavoro; c) tenere conto delle esigenze ergonomiche o di salute del lavoratore; d) poter essere adattati all'utilizzatore secondo le sue necessità”. Inoltre i DPI devono essere conformi alle norme di cui al decreto legislativo 4 dicembre 1992 n. 475, e sue successive modificazioni, che impone ai produttori e agli utilizzatori la corrispondente marcatura CE.

Ulteriori indicazioni sui DPI per la protezione delle vie respiratorie sono contenuti nel Il Decreto del 2 maggio 2001 del Ministro del lavoro e della previdenza sociale e del Ministro dell'industria del commercio e dell'artigianato che indica come normativa tecnica di riferimento la norma europea UNI 10720 (1998). Tale norma definisce tra l'altro le i requisiti facciali filtranti (secondo la norma UNI EN 149) che sono i DPI di più largo impiego in ambito sanitario per la protezione delle vie respiratorie dall'inalazione di particelle. La norma suddivide i facciali filtranti in tre classi sulla base della capacità di filtrazione di particelle di diametro compreso tra 0,02 e 2 micron ad un flusso di 100 litri/minuto. La perdita totale ammessa verso l'interno è rispettivamente del 22%, 8% e 2% per le classi FFP1, FFP2 e FFP3

Studio VASAIDS

Nel 2007 è stato condotto uno studio sulle UO ospedaliere di malattie infettive che ha rilevato tra l'altro la disponibilità di stanze a pressione negativa idonee per l'isolamento respiratorio in 39/delle 67 provincie considerate ed in 14 delle 18 regioni per le quali il dato era disponibile.

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

I documenti di indirizzo considerati (LG NICE¹⁵, CDC/HICPAC⁸, CDC¹), riportano che:

- Isolamento respiratorio per le infezioni trasmissibili per via aerea: isolamento di pazienti affetti da infezioni da microrganismi trasmissibili con *droplet nuclei* < 5 mm di diametro. **(Liv 2)**
- Caratteristiche delle stanze di isolamento a pressione negativa: ricevono numerosi ricambi d'aria per ora (ACH) (≥12 ACH per le strutture costruite dopo il 2001, ≥6 ACH per quelle antecedenti il 2001), sono in pressione negativa, in modo che il flusso aereo sia diretto dagli spazi

adiacenti verso la stanza. L'aria nelle stanze All è preferibilmente aspirata all'esterno ma potrebbe ricircolare dopo filtrazione filtro HEPA (*high efficiency particulate air*). **(Liv 2)**

- La ventilazione degli edifici, naturale o meccanica serve a diluire i *droplet nuclei* nell'aria e rappresenta il maggior controllo tecnologico nella prevenzione delle infezioni trasmissibili per via aerea. **(Liv 1)**

- Caratteristiche specifiche di ventilazione e riscaldamento delle stanze a pressione negativa: mantenimento di una pressione negativa continua (2.5 Pa) rispetto alla pressione a livello del corridoio con controlli seriatî della pressione o continui attraversi dispositivi automatici, posizionamento di porte sigillate all'esterno e dotate di dispositivi che facciano chiudere automaticamente le porte, dotazione di una ventilazione che assicuri ≥ 12 . **(Liv 1 e Liv 2)**

- La sorveglianza ambientale primaria consiste nel controllare la fonte di infezione tramite ventilazione locale dell'aria ambiente, la diluizione e la rimozione dell'aria contaminata tramite ventilazione generale. Le misure secondarie di controllo ambientale consistono nel controllo del flusso aereo per prevenire la contaminazione dell'aria in aree adiacenti alla fonte (stanze All) e nella pulizia dell'aria tramite filtri HEPA e/o raggi ultravioletti. **(Liv 2)**

- Durante l'induzione della tosse dovranno essere utilizzate stanze di isolamento respiratorio o cabine chiuse con almeno 12 ricambi d'aria per ora per pazienti con sospetta o accertata infezione trasmissibile per via aerea. **(Liv 2)**

- Le procedure diagnostiche generanti aerosol come la FBS, l'induzione dell'espettorato, la nebulizzazione dovrebbero essere eseguite in aree appositamente attrezzate e ventilate per tutti i pazienti dei reparti per HIV, indipendentemente dal sospetto clinico di TB e per tutti i pazienti, di qualsiasi setting, nei quali sia sospettata la TB. **(Liv 1)**

- Se fosse necessario un intervento chirurgico d'emergenza in un paziente affetto da TB attiva, bisognerà programmare lo stesso come ultimo della lista in modo da provvedere al maggior numero di ricambi d'aria possibili. Il personale dovrà utilizzare respiratori approvati NIOSH N95 senza valvola espiratoria. La porta della sala operatoria dovrà essere chiusa dopo che il paziente è stato intubato e permettere un tempo adeguato per permettere ai ricambi d'aria che il 99% delle particelle aeree sia rimosso. Si dovrà estubare il paziente all'interno della sala operatoria o permettere il risveglio del paziente in stanze di tipo All (pressione negativa) e prevedere eventualmente l'uso temporaneo di filtro HEPA aggiuntivo portatile. Potranno essere utilizzati filtri respiratori con diametro dei pori di 0.1-0.2 μ m come provvedimento aggiuntivo. **(Liv 2)**

- Ogni visitatore di un bambino ricoverato per TB dovrà essere separato dagli altri pazienti finché sia escluso che sia affetto da TB e quindi sia la fonte dell'infezione. **(Liv 1)**

- L'utilizzo di un dispositivo di protezione respiratoria personale è auspicabile all'interno delle stanze di isolamento respiratorio quando accolgano pazienti con TB. **(Liv 2)**

- Gli operatori sanitari non dovrebbero indossare maschere, camici o barriere per il nursing a meno che sia sospettata TB MDR o siano eseguite procedure generanti aerosol. **(Liv 1)**

- I visitatori e lo staff dovrebbero indossare maschere del tipo FFP3 finché il paziente è considerato contagioso. **(Liv 1)**

- Il personale di sala operatoria dovrà utilizzare respiratori approvati NIOSH N95 senza valvola espiratoria. **(Liv 2)**

- I dispositivi di protezione respiratoria nelle stanze a pressione negativa/positiva vanno indossati: nell'anticamera se è a pressione positiva, con un minimo di 10 ACH. Se questa è a pressione negativa sia rispetto alla stanza del paziente che alla stanza All, gli operatori sanitari devono indossare la maschera prima di entrare nell'anticamera. **(Liv 2)**

I documenti di sintesi considerati riportano che:

- Vi sono dati sufficienti sull'associazione tra la ventilazione, il controllo del flusso aereo nelle costruzioni e la trasmissione e la diffusione di malattie che giustifichino il ricovero di pazienti affetti da patologie trasmissibili per via aerea in stanze a pressione negativa controllate. **(Liv 1b)**

- I Micobatteri, compreso il *Mycobacterium tuberculosis* possono sopravvivere per mesi sulle superfici. **(Liv 1b)**

Altri documenti

- La normativa italiana prevede che nei servizi che ospitano pazienti, che sono o potrebbero essere portatori di infezioni di agenti biologici del gruppo 3 (quale *M. tuberculosis*) l'aria estratta dalla zona dove sono presenti i pazienti deve essere filtrata attraverso un ultrafiltro (HEPA) e l'ascesso deve essere limitato alle persone autorizzate. Viene inoltre raccomandato che la zona di lavoro sia separata dal resto dell'edificio, deve poter essere chiusa a tenuta e deve essere mantenuta a pressione negativa rispetto a quella atmosferica..

- La normativa italiana prevede che i dispositivi di protezione individuale (DPI) siano impiegati quando i rischi non possono essere evitati o sufficientemente ridotti da misure tecniche di prevenzione, da mezzi di protezione collettiva, da misure, metodi o procedimenti di riorganizzazione del lavoro

I DPI devono essere scelti e messi a disposizione dal datore di lavoro. La scelta dei DPI si deve basare sulla valutazione del rischio, sulla efficienza e sulle caratteristiche d'uso dei DPI. Il datore di lavoro è inoltre responsabile della formazione sull'uso dei DPI. Inoltre i DPI devono essere conformi alle normative europee e riportare la marcatura CE. I DPI di più largo impiego in ambito sanitario per la protezione delle vie respiratorie dall'inhalazione di particelle, i facciali filtranti, secondo la norma UNI EN 149 sono suddivisi in tre classi sulla base della capacità di filtrazione di particelle di diametro compreso tra 0,02 e 2 micron ad un flusso di 100 litri/minuto. La perdita totale ammessa verso l'interno è rispettivamente del 22%, 8% e 2% per le classi FFP1, FFP2 e FFP3. Uno studio ha mostrato che stanze di ricovero a pressione negativa sono presenti in strutture ospedaliere della maggioranza delle province italiane.

RACCOMANDAZIONI

H 5.1 I pazienti con TB respiratoria sospetta o accertata vanno posti in isolamento in stanze singole chiaramente riconoscibili mediante l'apposizione di segnaletica standardizzata che riporti la data di isolamento. **D**

H 5.2 L'isolamento respiratorio per tutti i pazienti con TB sospetta o accertata andrebbe realizzato preferibilmente in stanze a pressione negativa o, ove queste non siano disponibili, in stanze con ventilazione verso l'esterno. **D**

H 5.3 L'isolamento in stanze a pressione negativa è necessario per:

5.3.1 pazienti con TB MDR sospetta o accertata

5.3.2 pazienti con TB respiratoria in reparti nei quali siano ordinariamente presenti pazienti gravemente immunodepressi (ad esempio pazienti con AIDS). **D**

H 5.4 Le stanze a pressione negativa dovranno rispondere almeno alle seguenti specifiche tecnologiche:

5.4.1 mantenimento di una pressione negativa continua (2.5 Pa) rispetto alla pressione a livello del corridoio con controlli seriati della pressione o continui attraverso dispositivi automatici

5.4.2 le stanze dovranno essere ben sigillate all'esterno e dotate di dispositivi che facciano chiudere automaticamente le porte

5.4.3 la ventilazione dovrà assicurare ≥ 12 ricambi d'aria per ora per le stanze di nuova costruzione e ≥ 6 ricambi d'aria per ora per quelle già esistenti.

5.4.4 l'aria dovrà essere emessa direttamente all'esterno e lontano da riprese d'aria. Se ciò non fosse possibile e se l'aria sarà fatta ricircolare, sarà necessario filtrarla attraverso filtri HEPA **D**

H 5.5 Il corretto funzionamento delle stanze a pressione negativa va verificato con controlli periodici. **D**

H 5.6 Ai pazienti ricoverati in isolamento respiratorio per TB contagiosa, accertata o sospetta, deve essere richiesto, con spiegazioni adeguate, di indossare una maschera chirurgica ogni qualvolta escano dalla stanza. E' auspicabile che i pazienti con TB MDR sospetta o accertata non lascino la stanza se non per motivi strettamente assistenziali. **D**

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

H 5.7 L'isolamento respiratorio deve comunque essere organizzato in modo tale da non determinare ritardi nell'esecuzione di procedure diagnostiche o terapeutiche delle quali il paziente abbia necessità e nel rispetto della dignità del paziente. **D**

H 5.8 Le procedure diagnostiche generanti aerosol come la fibrobroncoscopia (FBS), l'esecuzione di induzione dell'espettorato, la nebulizzazione, dovrebbero essere eseguite in aree appositamente attrezzate e ventilate (a pressione negativa e con almeno ≥ 12 ricambi di aria per ora) per tutti i pazienti con sospetta o accertata TB respiratoria e per tutti i pazienti, indipendentemente dal sospetto di TB, in ambiti assistenziali nei quali siano presenti soggetti immunodepressi. **D**

H 5.9 Se necessario un intervento chirurgico d'urgenza in un paziente affetto da TB contagiosa accertata o sospetta, è opportuno programmare lo stesso come ultimo della lista in modo da provvedere al maggior numero di ricambi d'aria possibili dopo l'intervento. Il personale dovrà utilizzare facciali filtranti approvati FFP3 senza valvola espiratoria o comunque rispondenti ai requisiti tecnici previsti per le mascherine chirurgiche. L'intubazione e l'estubazione del paziente devono essere effettuate possibilmente nella stanza di isolamento respiratorio. In caso sia necessario effettuare tale manovre in sala operatoria la porta della stessa dovrà essere chiusa in modo da assicurare per un tempo adeguato i ricambi d'aria sufficienti a rimuovere il 99% delle particelle aeree; in sala operatoria è opportuno prevedere un possibile uso temporaneo di filtro HEPA aggiuntivo portatile. **D**

H 5.10 Non sono necessarie procedure specifiche o straordinarie per la sanificazione delle stanze di isolamento per pazienti con TB. Le corrette procedure di decontaminazione, pulizia e sterilizzazione degli strumenti critici utilizzate ordinariamente sono sufficienti anche a prevenire il rischio di trasmissione del micobatterio tubercolare. **C**

Misure di protezione individuali per operatori sanitari e visitatori

H 5.11 Gli operatori sanitari dovrebbero indossare camici e barriere per il nursing di pazienti in isolamento. **D**

H 5.12 Per l'assistenza a pazienti in isolamento è raccomandato l'utilizzo di facciali filtranti FFP2 (anche con valvola espiratoria). L'utilizzo di facciali filtranti di livello di protezione superiore (FFP3) può essere considerato in situazioni di rischio elevato ad esempio nell'assistenza a pazienti con TB MDR (in particolare ove questa avvenga in locali non dotati di un alto numero di ricambi d'aria) o durante manovre che inducano la tosse in pazienti con TB contagiosa sospetta o accertata. **D**

H 5.13 L'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale deve essere accompagnato da adeguati programmi di formazione degli operatori sanitari che li utilizzano. **D**

H 5.14 L'ammissione dei visitatori alle stanze di isolamento andrà regolamentata: i visitatori ammessi alle stanze di isolamento dovranno utilizzare i medesimi dispositivi di protezione individuale previsti per gli operatori sanitari. **D**

H 5.15 I visitatori di bambini con TB non dovranno entrare in contatto con altri pazienti, se non sia stato escluso che siano essi stessi malati e rappresentino la fonte del contagio. **D**

H 5.16 Ogni istituzione sanitaria che si trovi a fornire assistenza sanitaria a pazienti con TB sospetta o accertata dovrebbe sviluppare politiche scritte che specifichino: 1) le indicazioni per l'attuazione dell'isolamento respiratorio; 2) le persone preposte a porre le indicazioni per l'inizio e la sospensione dell'isolamento respiratorio; 3) le specifiche precauzioni previste dall'isolamento respiratorio; 4) le eventuali procedure di trasferimento per i pazienti che non sia possibile isolare presso l'istituzione stessa; 5) le procedure da attuarsi per i pazienti che non si attengano alle

indicazioni dell'isolamento respiratorio; 6) i criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio, 7) i criteri di utilizzo dei dispositivi individuali di protezione respiratoria. **D**

6. Quando si può dimettere il paziente?

La decisione di dimettere un paziente dall'ospedale è un atto che richiede un pianificazione multidisciplinare volta a monitorizzare i processi e gli esiti di cura del paziente e a minimizzare la possibilità di trasmissione dell'infezione a soggetti suscettibili.

Il quesito scelto dal comitato di redazione e per il quali sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi è stato il seguente:

❖ Quando si può dimettere il paziente?

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

➤ Secondo le LG IDSA 2000⁹ (LIV 2) i pazienti che hanno risposto clinicamente possono essere dimessi ed inviati a casa nonostante la positività dell'esame diretto se i loro contatti familiari sono già stati esposti (hanno già test tubercolinico positivo) e tali contatti non hanno un rischio elevato per TB (immunosoppressi, bambini). Inoltre, i pazienti dimessi con es. diretto positivo devono acconsentire a non avere contatti con altre persone suscettibili (*Buona evidenza, da almeno 1 trial ben disegnato senza randomizzazione, da studi analitici di coorte o caso- controllo, studi comparativi multipli, o da dati rilevanti effetti di studi non controllati*).

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA del 2005⁶ (LIV 2) un paziente non è più contagioso nelle seguenti condizioni:

- ha uno scarso rischio di essere MDR
- ha ricevuto un trattamento antimicobatterico congruo per 2-3 settimane (5-7 gg per i pazienti BAAR- o scarsamente positivi)
- ha dimostrato di essere aderente al trattamento
- ha dimostrato un miglioramento clinico (riduzione nella frequenza della tosse, riduzione della carica batterica)
- siano stati identificati, avvisati e valutati tutti i contatti stretti e sia stata iniziato un trattamento nei soggetti con ITL (soprattutto bambini di età inferiore ai 5 aa o immunocompromessi)

➤ Secondo le LG NICE¹⁵ (LIV 1) pazienti affetti da TB bacillifera senza fattori di rischio per multiresistenza dovrebbero permanere in stanza singola finché: abbiano completato 2 settimane di terapia standard o siano dimessi dall'ospedale. I pazienti ricoverati in strutture assistenziali nei quali siano presenti pazienti HIV+ o altri soggetti immunocompromessi dovrebbero essere considerati contagiosi finché: il paziente abbia almeno 2 settimane di terapia appropriata e se alla dimissione siano accolti in una struttura residenziale o sanitaria dove siano presenti soggetti HIV+ o immunocompromessi, abbiano almeno 3 esami batterioscopici negativi in 3 occasioni separate in un periodo di 14 gg e il paziente abbia dimostrato di tollerare la terapia, sia in grado di assumerla e accetti la stessa e anche sia risolta la tosse, o sia dimostrato senza dubbio miglioramento clinico col trattamento. Per i soggetti non bacilliferi (esame microscopico diretto per BAAR negativo) al ricovero devono applicarsi tutti i criteri 1, 2, 3 e 5. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI SINTESI

E' stato reperito un documento:

- Coker RJ⁴² (LIV 1b) ha condotto una revisione sistematica di 62 studi sulle norme legislative per il controllo della TB tramite screening o ricovero coatto: non è stato determinato l'impatto sulla sanità pubblica di tale intervento. Ulteriori studi sono necessari.

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

I documenti di indirizzo considerati (LG IDSA 2000⁹, ATS/CDC/IDSA 2005⁶, LG NICE¹⁵), riportano che:

- I pazienti che hanno risposto clinicamente possono essere dimessi ed inviati a casa nonostante la positività dell'esame diretto se i loro contatti familiari sono già stati esposti (hanno già test tubercolinico positivo) e tali contatti non hanno un rischio elevato per TB (immunosoppressi, bambini). (**Liv 2**)

- I pazienti dimessi con es. diretto positivo devono acconsentire a non avere contatti con altre persone suscettibili. **(Liv 2)**
- Un paziente non è più contagioso nelle seguenti condizioni: ha uno scarso rischio di essere MDR, ha ricevuto un trattamento antimicobatterico congruo per 2-3 settimane (5-7 gg per i pazienti BAAR- o scarsamente positivi), ha dimostrato di essere aderente al trattamento, ha dimostrato un miglioramento clinico (riduzione nella frequenza della tosse, riduzione della carica batterica), siano stati identificati, avvisati e valutati tutti i contatti stretti e sia stata iniziato un trattamento nei soggetti con ITL (soprattutto bambini di età inferiore ai 5 aa o immunocompromessi). **(Liv 2)**
- Se il paziente dovesse rimanere in ospedale per qualche ragione dovrà essere considerato contagioso, e quindi permanere in isolamento respiratorio, finché: sia trattato con terapia antimicobatterica standard, abbia dimostrato un miglioramento clinico, abbia conseguito 3 campioni di escreato, raccolti in 8-24 ore dei quali almeno uno raccolto al mattino presto, consecutivi negativi per BAAR. I pazienti senza fissa dimora o coloro che risiedono in comunità dovranno essere dimessi dopo che siano stati ottenuti 3 campioni negativi consecutivi per BAAR. **(Liv 2)**
- Se il paziente dovesse rimanere in ospedale per qualche ragione dovrà essere considerato contagioso, e quindi permanere in isolamento respiratorio, finché:
 - sia trattato con terapia antimicobatterica standard
 - abbia dimostrato un miglioramento clinico
 - abbia conseguito 3 campioni di escreato, raccolti in 8-24 ore dei quali almeno uno raccolto al mattino presto, consecutivi negativi per BAAR. I pazienti senza fissa dimora o coloro che risiedono in comunità dovranno essere dimessi dopo che siano stati ottenuti 3 campioni negativi consecutivi per BAAR. **(Liv 2)**
- I pazienti affetti da TB bacillifera senza fattori di rischio per multiresistenza dovrebbero permanere in stanza singola finché: abbiano completato 2 settimane di terapia standard o siano dimessi dall'ospedale. **(Liv 1)**
- I pazienti ricoverati in strutture assistenziali nei quali siano presenti pazienti HIV+ o altri soggetti immunocompromessi dovrebbero essere considerati contagiosi finché: il paziente abbia almeno 2 settimane di terapia appropriata e se alla dimissione siano accolti in una struttura residenziale o sanitaria dove siano presenti soggetti HIV+ o immunocompromessi, abbiano almeno 3 esami batterioscopici negativi in 3 occasioni separate in un periodo di 14 gg e il paziente abbia dimostrato di tollerare la terapia, sia in grado di assumerla e accetti la stessa e anche sia risolta la tosse, o sia dimostrato senza dubbio miglioramento clinico col trattamento. **(Liv 1)**
- Se il paziente non è bacilli fero il paziente per essere dimesso dovrà dimostrare di tollerare la terapia, di essere in grado di assumerla, che sia risolta la tosse, di essere migliorato **(Liv 1)**

INDICAZIONI DESUMIBILI DAI DOCUMENTI DI SINTESI

- Non è possibile determinare l'impatto sulla sanità pubblica del ricovero coatto per i pazienti affetti da TB. **(Liv 1b)**

RACCOMANDAZIONI

H 6.1 La decisione di dimettere il paziente deve essere basata sulla valutazione delle condizioni cliniche. **D**

H 6.2 Il paziente potrà essere trattenuto in Ospedale fino al realizzarsi delle condizioni che consentano la sospensione dell'isolamento qualora la dimissione al domicilio costituisca rischio per la comunità o i conviventi (es. pazienti senza fissa dimora, conviventi di soggetti immunodepressi o di bambini di età ≤ 5 anni, presenza di conviventi non precedentemente esposti, residenza in comunità) o quando non sia possibile una adeguata prosecuzione delle cure a domicilio. **D**

H 6.3 Nel caso in cui una persona sia affetta da una forma di TB contagiosa, non intenda sottoporsi alle terapie necessarie e rappresenti un pericolo per la salute pubblica, una volta espletate tutte le possibilità alternative, compresa la somministrazione di farmaci sotto osservazione diretta, si può proporre all'autorità sanitaria che venga disposto il ricovero coatto ai sensi del Testo Unico delle Legge Sanitaria. **D**

7. Come effettuare la sorveglianza sugli operatori sanitari? Chi vaccinare?

E' stato dimostrato che vi è una aumentata incidenza dell'infezione tubercolare negli operatori sanitari in contesti assistenziali ove vengono assistiti pazienti con tubercolosi. I programmi di sorveglianza per gli operatori sanitari si basano sulla valutazione all'inizio dell'attività lavorativa e la rivalutazione periodica di indagini diagnostiche per infezione tubercolare associate a valutazione cliniche. Questi programmi di sorveglianza possono anche fornire importanti indicazioni sull'efficienza degli interventi di controllo della diffusione del contagio tubercolare. Non esiste tutt'oggi un consenso nella comunità scientifica sulle indicazioni all'uso della vaccinazione con BCG per gli operatori sanitari.

Il quesito scelto dal comitato di redazione e per il quali sono stati reperiti i documenti di indirizzo e di sintesi è stato il seguente:

- ❖ *Valutazione del rischio*
- ❖ *Valutazione del rischio MDR*
- ❖ *Valutazione degli operatori all'assunzione e periodica (modalità e frequenza)*
- ❖ *Sorveglianza degli operatori sanitari esposti*
- ❖ *Vaccinazione con BCG*
- ❖ *Test tubercolina e test su sangue: modalità di scelta e criteri interpretativi*

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI INDIRIZZO

➤ Secondo le LG NICE ¹⁵ (LIV 1) Una valutazione di sintomi compatibili con TB dovrebbe essere inclusa nella valutazione annuale degli operatori sanitari che:

- siano in contatto con pazienti/campioni di TB o
- abbiano lavorato in *setting* ad alto rischio per almeno 4 settimane

Se non fosse disponibile una documentazione completa di screening per TB, un operatore sanitario che fosse trasferito deve essere considerato come se fosse un nuovo assunto. Il rischio di TB in un nuovo operatore sanitario che sappia di essere HIV+ deve essere parte della normale valutazione del rischio sanitario. Il datore di lavoro deve essere consapevole del rischio di esposizione di dipendenti. Gli operatori sanitari che vengano riscontrati HIV+ nel corso dell'attività lavorativa devono essere valutati per rischio di TB con eventuale modifica della mansione lavorativa per la riduzione dell'esposizione. Per quanto riguarda il Sistema Sanitario Nazionale Inglese viene raccomandato che i nuovi assunti che avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB non devono iniziare il lavoro finché non abbiano completato lo screening per TB o dello stato di salute, a meno che non vi sia evidenza documentata che questo intervento sia stato condotto nei precedenti 12 mesi. I nuovi assunti che non avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB non dovrebbero iniziare il lavoro in presenza di segni o sintomi di TB. La valutazione dello stato di salute per i nuovi assunti che avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB dovrebbe includere:

- valutazione della storia personale o familiare di TB
- valutazione di segni e sintomi, possibilmente mediante questionario
- evidenza documentata dei risultati del TST (IGRA) e/o della cicatrice per BCG
- risultati della *Mantoux* negli ultimi 10 aa se possibile

I nuovi assunti che non abbiano una storia documentata di vaccinazione BCG devono essere sottoposti a IGRA o TST. I nuovi assunti che avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB che siano *Mantoux* negativi (<6mm) dovrebbero ricevere una valutazione del rischio di infezione da HIV prima di ricevere la vaccinazione BCG. Ai nuovi assunti dovrebbe essere offerta la vaccinazione con BCG, indipendentemente dall'età, se avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB, siano *Mantoux* negativi (<6mm) e non siano precedentemente vaccinati. Lavoratori di ogni età che siano di nuova assunzione e che provengano da aree ad alta endemia per TB dovrebbero essere sottoposti a Test di *Mantoux*. Se positivo la persona dovrebbe essere valutata per escludere una TB attiva. Se un nuovo assunto, proveniente dall'UK o da paesi a bassa endemia, dimostrasse una positività al test di *Mantoux* o dell'IGRA deve essere sottoposto a Radiografia del torace ed inviato ad una valutazione per TB se questa fosse alterata. Se la radiografia fosse negativa si dovrebbe prendere in considerazione il trattamento dell'ITL. Se un possibile o attuale operatore sanitario *Mantoux* negativo rifiuti la vaccinazione con BCG, i rischi dovrebbero essere spiegati mediante documento cartaceo. Se una persona ulteriormente rifiutasse

la vaccinazione non dovrebbe intraprendere mansioni che la esponano a TB. Studenti e lavoratori occasionali che avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB devono essere sottoposti a *screening* come se fossero dei nuovi assunti. (*Studi non analitici, opinione di esperti, consenso formale*)

➤ Secondo le LG ATS/CDC/IDSA 2000 ¹⁰ (LIV 2) negli operatori sanitari che ripetano un TST deve essere considerato positivo un test che dimostri un incremento di 10 mm in un periodo di 2 anni.

INDICAZIONI DESUMIBILI DALLA REVISIONE DEI DOCUMENTI DI SINTESI

- Joshi R et al. ²⁴ (LIV 2) ha condotto una revisione sistematica su 51 studi per raccogliere le evidenze sulla incidenza e prevalenza della ITL e della TB negli operatori sanitari per valutare l'impatto delle varie strategie di controllo. La prevalenza della ITL negli operatori sanitari era in media del 54% (*range* 33% - 79%). La stima del rischio annuale di ITL era dello 0.5% -14.3%, e l'incidenza annuale di malattia TB tra 69 e 5.780 per 100.000. Il rischio attribuibile alla TB negli operatori sanitari, confrontato con quello della popolazione generale corrispondeva al range 25 - 5.361 per 100.000 all'anno. Un rischio maggiore di contrarre la malattia TB era associato ad alcune sedi di lavoro (ambulatorio TB, laboratorio, reparti di medicina interna e di emergenza) e categorie occupazionali (tecnici di radiologia, assistenti dei pazienti, infermieri, paramedici, medici "clinical officers"). Solo 3 studi hanno valutato l'impatto delle misure di controllo dell'infezione per ridurre il rischio di TB negli operatori: uno studio ha considerato l'inserimento di misure amministrative e due studi l'introduzione di misure multiple di controllo dell'infezione. Sebbene con evidenze disponibili limitate, i dati di letteratura suggeriscono che una riduzione del rischio di infezione di TB è possibile con semplici controlli amministrativi, anche se il dato deve essere confermato.

- Nell'ambito della revisione condotta da Farhat ²⁵ (LIV 2) sull'effetto del BCG ricevuto durante l'infanzia sul TST si evidenzia come questo sia è minimo e virtualmente nullo 10 anni o oltre la vaccinazione. Il vaccino BCG somministrato dopo l'età di un anno produce reazioni più frequenti, persistenti ed ampie. L'esposizione a micobatteri non tubercolari non è una causa importante di false positività al TST, ad eccezione del caso di popolazioni ad elevata prevalenza di sensibilizzazione ed prevalenza molto bassa di infezione TB. Da tale revisione sono stati reperiti i seguenti documenti rilevanti:

- Schwartzman K, et al ⁶⁴: Studio trasversale per stimare la prevalenza dell'infezione TB tra HCWs in due ospedali nella città di Montreal. I partecipanti hanno compilato questionari e sono stati sottoposti al test tubercolinico in due occasioni. I cambiamenti di aria e la direzione del flusso nelle aree dei pazienti sono stati misurati: tra 522 partecipanti 196 (38%) erano tubercolino - positivi; 23 (4%) hanno avuto delle conversioni documentate. In entrambi gli ospedali sono stati evidenziati inadeguata ventilazione e ritardi nella diagnosi. Tra il personale clinico e non clinico, l'adjusted odds di una reazione iniziale tubercolinica significativa era di 2.6 (95% IC 1.3, 5.2), di una documentata conversione 13.6 (1.4, 132), e di una reazione booster 0.9 (0.2, 3.6). La positività tubercolinica iniziale era associata al sesso maschile ($p = 0.008$), alla vaccinazione BCG ($p = 0.0001$), alla nascita in paese estero ($p = 0.007$), all'età ($p < 0.0001$), ed alla professione ($p = 0.02$); conversione e sesso maschile ($p = 0.001$) e professione ($p = 0.01$); e boosting con età avanzata ($p = 0.02$) e vaccinazione BCG ($p = 0.001$). Tra il personale clinico dei due ospedali la prevalenza di reazioni tubercoliniche positive e di conversioni documentate era inaspettatamente elevata.

- Menzies e coll. ⁶⁵: Revisione sistematica della letteratura sulla prevalenza e l'incidenza dell'infezione e della malattia TB tra operatori sanitari in paesi classificati in base al reddito. La prevalenza media della ITL negli operatori sanitari era del 63% (*range* 33-79%) nei paesi a basso reddito e del 24% nei paesi ad elevato reddito (4-46%). Tra gli operatori sanitari di paesi a basso reddito, l'infezione latente era associata ai marcatori di esposizione occupazionale, ma nei paesi ad elevato reddito era spesso associato a fattori non occupazionali. L'incidenza media annuale di infezione TB attribuibile al lavoro sanitario era del 5.8% (*range* 0-11%) nei paesi a basso reddito e dell'1.1% (0.2-12%) nei paesi ad elevato reddito. I tassi di TB attiva negli operatori sanitari erano maggiori rispetto alla popolazione generale in tutti i paesi. Le misure di controllo hanno avuto un impatto modesto nei paesi a basso reddito tuttavia apparivano le più efficaci nei paesi ad elevato

reddito. La TB rimane un rischio occupazionale molto alto per gli operatori sanitari nei paesi a basso reddito e per i lavoratori di alcune istituzioni nei paesi ad elevato reddito. Il rischio appare particolarmente alto quando vi è un incremento dell'esposizione combinato alle inadeguate misure di controllo dell'infezione.

- Cruciani M e coll. ⁴⁷ (LIV 2) in una metanalisi di 6 studi su 1240 operatori sanitari che hanno avuto contatto con pazienti TB, HIV+ o HIV- hanno riportato tassi di conversione del TST simili, indipendentemente dalla positività per HIV dei pazienti assistiti. Tuttavia considerando solo 3 studi durante focolai epidemici nosocomiali di MDR TB, i tassi di conversione TST erano superiori tra i contatti di pazienti HIV (casi indice). Una seconda metanalisi di 11 studi su 10714 contatti familiari di pazienti TB evidenzia una prevalenza della positività TST e della malattia attiva simili in maniera indipendente dalla positività HIV dei casi indice. Tali dati indicano che i pazienti HIV+ non sono intrinsecamente più contagiosi nei confronti dei propri contatti rispetto ai pazienti HIV negativi.

- Menzies e coll. ¹⁸ (LIV 1b) in una metanalisi di 59 studi ha evidenziato che nessun test è stato in grado di distinguere tra la TB attiva e latente, nessun test aveva elevata sensibilità, che gli IGRA erano maggiormente specifici rispetto al TST in popolazioni vaccinate con il BCG, e che i risultati degli IGRA e dei TST erano frequentemente discordanti. Nell'ambito della metanalisi, in uno studio su 216 HCW, 48 (22%) erano TST positivi e 38 (18%) erano QFT positive alla valutazione di base. Tra i 147 partecipanti con risultati concordanti negativi, ritestati 18 mesi dopo, l'11.6% mostrava una conversione QFT, utilizzando una definizione di IFN-gamma superiore o pari a 0, 35 IU/ml, ma il 24% di coloro che avevano inizialmente risultato positivo si è negativizzato. La reversione del QuantiFERON è stata associata ai risultati negative del test iniziale alla tubercolina o ad un risultato QFT vicino al cut-off suggerito per la positività.

Dalla revisione della letteratura considerata sono stati estratti i seguenti dati rilevanti:

- Pai M e coll. ⁶⁶ in uno studio su 216 operatori sanitari, dei quali 48 (22%) erano TST positivi e 38 (18%) QFT positivi alla valutazione di base riporta che tra i 147 partecipanti con risultati concordanti negativi, ritestati 18 mesi dopo, l'11.6% mostrava una conversione QFT, utilizzando una definizione di IFN-gamma superiore o pari a 0, 35 IU/ml. Tuttavia il 24% di coloro che avevano inizialmente un risultato positivo mostravano una negativizzazione. La reversione del QuantiFERON è stata associata ai risultati negativi del test iniziale alla tubercolina o ad un risultato QFT vicino al cut-off suggerito per la positività.

- Pai M e coll. ⁶⁷: Per valutare il ruolo degli IGRA nel monitoraggio della risposta al trattamento per ITL ha studiato 10 operatori sanitari Indiani, prima e dopo il trattamento con isoniazide per 6 mesi. Un test QFT gold (QuantiFERON-TB-Gold In-Tube [QFT-G], Cellestis Ltd, Victoria, Australia) e un TST sono stati effettuati all'inizio dello studio: 10 soggetti sono risultati positive ad entrambi i test ed il QFT-G è stato ripetuto 4 e 10 mesi dopo la conclusione del trattamento con isoniazide (circa 12 e 18 mesi dopo la valutazione di base) Sono state studiate le risposte ad ESAT-6, CFP-10 e TB7. 7 peptidi sono stati misurati con metodica ELISA, e un valore di IFN-gamma ≥ 0.35 IU/mL è stato definito positivo all QFT-G test. Tutti i partecipanti avevano riportato un contatto diretto con pazienti TB espettorato positivi all'inizio, durante e dopo il trattamento per ITL. Tutti i partecipanti avevano iniziato il trattamento con elevate risposte IFN-gamma (media 10.0 IU/mL). Il secondo QFT-G è risultato positivo in 9/10 partecipanti, ma le risposte IFN-gamma erano ridotte (media 5.0 IU/mL); tuttavia tale differenza non era significativa ($P = 0.10$). Il terzo QFT-G è rimasto positivo in 9/10 partecipanti, con valori persistenti elevati IFN-gamma (media 7.9 IU/mL; $P = 0.32$ rispetto al valore di base). L'autore conclude che è plausibile che la persistenza di valori elevati sia da attribuire alla persistenza dell'infezione o alla reinfezione.

- Pai M. e coll ⁶⁸ ha condotto uno studio trasversale tra gennaio e maggio 2004 in India, su 726 HCWs sani, senza storia di TB attiva ai quali erano stati effettuati il test TST (somministrazione di 1-TU dose si PPD RT23) e IFN-gamma (misurando la risposta agli antigeni precoci). L'autore ha evidenziato che il 50% (360/726) erano positivi ad uno dei due test, mentre 226 (31%) erano positivi ad entrambi i test. Le stime di prevalenza di positività erano simili nei due test (41%; 95% [CI], 38%-45% e 40%; 95% CI, 37%-43%, rispettivamente). La concordanza tra i test era elevata. L'incremento dell'età ed il numero di anni di carriera erano fattori di rischio significativi per i due test. La vaccinazione BCG aveva scarso effetto sui risultati. Lo studio ha dimostrato una elevata prevalenza dell'ITL negli operatori sanitari indiani.

Altri documenti consultati:
Normativa di riferimento italiana

Secondo la normativa italiana (D.lgs. 9 aprile 2008, n. 81) il datore di lavoro ha l'obbligo di effettuare la valutazione dei rischi con la conseguente elaborazione del documento relativo. "Il datore di lavoro, nella valutazione del rischio, tiene conto di tutte le informazioni disponibili relative alle caratteristiche dell'agente biologico e delle modalità lavorative". " Il datore di lavoro effettua nuovamente la valutazione in occasione di modifiche dell'attività lavorativa significative ai fini della sicurezza e della salute sul lavoro e, in ogni caso, trascorsi tre anni dall'ultima valutazione effettuata."

Il datore di lavoro ha inoltre l'obbligo di sottoporre alla sorveglianza sanitaria i lavoratori addetti alle attività per le quali la valutazione dei rischi ha evidenziato un rischio per la salute.

Per lavoratore si intende una " persona che, indipendentemente dalla tipologia contrattuale, svolge un'attività lavorativa nell'ambito dell'organizzazione di un datore di lavoro pubblico o privato, con o senza retribuzione, anche al solo fine di apprendere un mestiere, un'arte o una professione"

La sorveglianza sanitaria comprende: visita medica preventiva intesa a constatare l'assenza di controindicazioni al lavoro cui il lavoratore e' destinato e visita medica periodica per controllare lo stato di salute dei lavoratori ed esprimere il giudizio di idoneità alla mansione specifica. "La periodicità di tali accertamenti, ..viene stabilita, di norma, in una volta l'anno. Tale periodicità può assumere cadenza diversa, stabilita dal medico competente in funzione della valutazione del rischio." "Le visite mediche, a cura e spese del datore di lavoro, comprendono gli esami clinici e biologici e indagini diagnostiche mirati al rischio ritenuti necessari dal medico competente".

Il datore di lavoro, su conforme parere del medico competente, adotta misure protettive particolari per quei lavoratori per i quali, anche per motivi sanitari individuali, si richiedono misure speciali di protezione, fra le quali: a) la messa a disposizione di vaccini efficaci per quei lavoratori che non sono già immuni all'agente biologico presente nella lavorazione, da somministrare a cura del medico competente; b) l'allontanamento temporaneo del lavoratore [...]

Il DPR 7-11-2001 n. 465 prevede che "la vaccinazione antitubercolare e' obbligatoria per: [...] personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perchè presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici". Prevede inoltre che: " L'accertamento tubercolinico viene effettuato mediante intradermoreazione secondo *Mantoux*, con 5 UI di PPD-S oppure 1-2 UI di PPD-RT23. 2. La lettura della risposta va eseguita a distanza di 48-72 ore, considerando positiva la reazione caratterizzata da indurimento dermico di diametro superiore a 5 mm. L'esecuzione della vaccinazione antitubercolare e' subordinata alla verifica della risposta negativa all'intradermoreazione secondo *Mantoux*, effettuata da non oltre trenta giorni. I risultati delle vaccinazioni nei soggetti professionalmente esposti [.....] devono essere controllati a distanza di tre mesi dall'inoculazione del vaccino mediante nuovo accertamento tubercolinico. Non deve essere effettuata la rivaccinazione dei soggetti che risultino cutinegativi, che continueranno ad essere inclusi in programmi di sorveglianza periodica dell'infezione tubercolare.]

BASI PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Per quanto riguarda i documenti di indirizzo, le linee guida NICE 15, con riferimento agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale Inglese, riportano che:

- Una valutazione di sintomi compatibili con TB dovrebbe essere inclusa nella valutazione annuale degli operatori sanitari che: siano in contatto con pazienti/campioni di TB o abbiano lavorato in setting ad alto rischio per almeno 4 settimane. **(Liv 1)**
- Se non fosse disponibile una documentazione completa di screening per TB, un lavoratore che fosse trasferito deve essere considerato come se fosse un nuovo assunto. Il rischio di TB in un

nuovo operatore sanitario che sappia di essere HIV+ deve essere parte della normale valutazione del rischio sanitario. **(Liv 1)**

- Il datore di lavoro deve essere consapevole del rischio di esposizione di dipendenti. Gli operatori sanitari che vengano riscontrati HIV+ nel corso dell'attività lavorativa devono essere valutati per rischio di TB con eventuale modifica della mansione lavorativa per la riduzione dell'esposizione. **(Liv 1)**
- I nuovi assunti che avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB non devono iniziare il lavoro finché non abbiano completato lo screening per TB o dello stato di salute, o nei quali non vi sia evidenza documentata che questo intervento sia stato condotto nei precedenti 12 mesi. **(Liv 1)**
- I nuovi assunti che non avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB non dovrebbero iniziare il lavoro in presenza di segni o sintomi di TB. **(Liv 1)**
- La valutazione dello stato di salute per i nuovi assunti che avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB dovrebbe includere: valutazione della storia personale o familiare di TB, valutazione di segni e sintomi, possibilmente mediante questionario, evidenza documentata dei risultati del TST (IGRA) e/o della cicatrice per BCG, risultati della *Mantoux* negli ultimi 10 aa se possibile. **(Liv 1)**
- I nuovi assunti che non abbiano una chiara storia di vaccinazione BCG devono essere sottoposti a IGRA o TST. **(Liv 1)**
- I nuovi assunti che avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB che siano *Mantoux* negativi (<6mm) dovrebbero ricevere una valutazione del rischio di infezione da HIV prima di ricevere la vaccinazione BCG. **(Liv 1)**
- Ai nuovi assunti dovrebbe essere offerta la vaccinazione con BCG, indipendentemente dall'età, se avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB, siano *Mantoux* negativi (<6mm) e non siano precedentemente vaccinati. **(Liv 1)**
- Lavoratori di ogni età che siano di nuova assunzione e che provengano da aree ad alta endemia per TB dovrebbero essere sottoposti a Test di *Mantoux*. Se positivo la persona dovrebbe essere valutata per escludere una TB attiva. **(Liv 1)**
- Se un nuovo assunto, proveniente da paesi a bassa endemia, dimostrasse una positività al test di *Mantoux* o dell'IGRA deve essere sottoposto a Radiografia del torace ed inviato ad una valutazione per TB se questa fosse alterata. Se la radiografia fosse negativa si dovrebbe prendere in considerazione il trattamento dell'ITL. **(Liv 1)**
- Studenti e lavoratori occasionali che avranno contatti con pazienti o campioni di pazienti affetti da TB devono essere sottoposti a *screening* come se fossero dei nuovi assunti. **(Liv 1)**

I documenti di sintesi considerati riportano che:

- Nessun test è stato in grado di distinguere tra la TB attiva e latente, nessun test aveva elevata sensibilità, che gli IGRA erano maggiormente specifici rispetto al TST in popolazioni vaccinate con il BCG, e che i risultati degli IGRA e dei TST erano frequentemente discordanti. **(LIV 1b)**
- La concordanza tra TST e test IGRA negli operatori sanitari è elevata. L'incremento dell'età ed il numero di anni di carriera erano fattori di rischio significativi per i due test. La vaccinazione BCG aveva scarso effetto sui risultati dei test IGRA. **(LIV 2b)**

Altri documenti consultati

- Secondo la normativa italiana il datore di lavoro ha l'obbligo di effettuare la valutazione dei rischi per i lavoratori, incluso il rischio di contrarre infezioni. Tale valutazione va ripetuta con periodicità non superiore a tre anni. Ha inoltre l'obbligo di sottoporre il lavoratore a visita preventiva e a visite periodiche. La periodicità di queste ultime, nonché gli accertamenti da eseguire nel contesto di tali visite, vanno stabilite in funzione della specifica valutazione di rischio. Infine, il datore di lavoro ha l'obbligo di rendere disponibili eventuali vaccini efficaci.
- La normativa vigente in Italia prevede l'obbligo della vaccinazione con BCG per personale sanitario, e per chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti oppure che operi in ambienti

ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

RACCOMANDAZIONI

Valutazione del rischio

H 7.1 Ogni struttura sanitaria deve provvedere ad una valutazione del rischio di trasmissione dell'infezione tubercolare tra pazienti e agli operatori sanitari nell'ambito del Documento di valutazione dei rischi. Tale valutazione deve essere ripetuta periodicamente. **D**

H 7.2 Nella valutazione del rischio potranno essere presi in considerazione i seguenti elementi:

- incidenza della TB nella popolazione servita dalla struttura sanitaria
- numero di pazienti con TB contagiosa ricoverati
- numero di pazienti con TB respiratoria diagnosticata tardivamente
- profili di resistenza della popolazione ricoverata
- caratteristiche strutturali delle stanze di ricovero
- risultati dei programmi di sorveglianza degli operatori sanitari (tasso di incidenza di infezione)
- eventuali cluster o casi di trasmissione agli operatori e/o tra i pazienti
- tipologia e numero degli esami per micobatteri eseguiti e profili di resistenza rilevati per quanto riguarda in particolare il rischio in laboratorio **D**

Sorveglianza sanitaria degli operatori preventiva e periodica (modalità e frequenza)

H 7.3 Per gli operatori all'assunzione o che iniziano l'attività in una struttura sanitaria o reparto, nel contesto della visita preventiva, deve essere valutata l'opportunità di effettuare screening sorveglianza sanitaria per il rischio TB in relazione a quanto evidenziato nel Documento di valutazione dei rischi. La medesima procedura va seguita per tutte le persone ammesse a frequentare le strutture sanitarie a rischio (ad es.: lavoratori temporanei, studenti, tirocinanti). **D**

H 7.4 Lo screening per TB dovrebbe includere:

- valutazione della storia personale o familiare di TB
- valutazione di segni e sintomi compatibili con TB o malattie che rendano il lavoratore suscettibile all'infezione tubercolare
- evidenza documentata dei risultati dei test per infezione tubercolare (TST, IGRA) e della pregressa vaccinazione con BCG o, in assenza di quest'ultima, della cicatrice vaccinale
- esecuzione di test per infezione tubercolare se non disponibili precedenti risultati documentati positivi (diametro dell'infiltrato ≥ 10 mm), o negativi nei 12 mesi precedenti **D**

H 7.5 In caso di trasferimento, se non fosse disponibile una documentazione completa di screening per TB, il lavoratore deve essere considerato come se fosse in valutazione preventiva. **D**

H 7.6 La necessità di ripetere lo screening per TB e la sua periodicità vanno stabilite in base alle specifiche valutazioni di rischio per le singole aree ed i singoli profili professionali. **D**

Sorveglianza degli operatori sanitari che riportano potenziali occasioni di contagio

H 7.7 Vanno considerate potenziali occasioni di contagio le esposizioni a pazienti con TB contagiosa o a materiali biologici contenenti micobatteri tubercolari senza l'utilizzo delle misure di contenimento e protezione individuale in uno spazio aereo ristretto. **D**

H 7.8 Gli operatori sanitari che riportino potenziali occasioni di contagio devono essere sottoposti a accertamenti per TB e ITL secondo il metodo dei cerchi concentrici, con priorità per coloro che abbiano condiviso spazi confinati (ad es.: stanza di degenza) per periodi di tempo maggiori o che abbiano eseguito sul paziente manovre che provochino la tosse o determinino la formazione di aerosol di secrezioni respiratorie o siano stati esposti accidentalmente a campioni biologici

contenenti micobatteri tubercolari o presentino aumentato rischio di progressione di malattia. La sorveglianza andrà effettuata analogamente a quanto previsto per i contatti di casi di TB in comunità. **D**

Utilizzo di test per infezione tubercolare negli operatori sanitari: modalità di scelta e criteri interpretativi

H 7.9 Il test di riferimento per la diagnosi di infezione tubercolare negli operatori sanitari va considerato attualmente il TST. **A**

H 7.10 Nell'ambito delle visite preventive e periodiche il test va considerato positivo qualora si rilevi un infiltrato di diametro pari o superiore a 10 mm a 48-72 ore dall'inoculazione. **A**

H 7.11 Qualora il test eseguito nell'ambito della visita preventiva risulti negativo è indicata la sua ripetizione dopo almeno due settimane per svelare un'eventuale *effetto booster*. **C**

H 7.12 Negli operatori sanitari che riportino potenziali occasioni di contagio e comunque nell'ambito delle visite periodiche il TST sarà considerato positivo qualora si rilevi un incremento del diametro ≥ 5 mm in soggetti con precedente diametro = 0, o ≥ 10 mm in soggetti o con precedente diametro >0 e <10 mm. **C**

H 7.13 I test IGRA possono essere utilizzati come test di conferma negli operatori vaccinati risultati positivi al TST. **C**

H 7.14 Nell'ambito di programmi di sorveglianza periodica i test andranno ripetuti negli operatori risultati inizialmente negativi. Negli operatori inizialmente tubercolino negativi, il TST potrà essere utilizzato nell'ambito della sorveglianza periodica, ed in questo contesto si definisce nuova positività alla tubercolina un aumento del diametro dell'infiltrato di almeno 10mm (in un periodo di due anni). Negli operatori vaccinati inizialmente TST-positivi e negativi ai test IGRA, la sorveglianza periodica potrà essere basata sull'uso del test IGRA, utilizzando sempre il medesimo test. **D**

H 7.15 La sorveglianza in operatori sanitari TST positivi non vaccinati, o TST-positivi ed IGRA positivi, sarà basata su criteri clinici. **D**

Vaccinazione BCG negli operatori sanitari

H 7.16 La vaccinazione antitubercolare è obbligatoria per il personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test TST negativo, opera in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici. I risultati delle vaccinazioni nei soggetti professionalmente esposti devono essere controllate a distanza di 3 mesi dalla inoculazione del vaccino mediante nuovo accertamento tubercolinico. Non deve essere effettuata la rivaccinazione dei soggetti che risultino cutinegativi. **D**

H 7.17 Gli operatori sanitari per i quali è indicata la vaccinazione con BCG, ma che la rifiutino o comunque non la effettuino, vanno destinati a servizi non a rischio per TB. **D**

8. Trattamento della ITL negli operatori sanitari

Le problematiche del trattamento dell'infezione tubercolare negli operatori sanitari non sono sostanzialmente diverse da quelle discusse a proposito del trattamento della ITL nei contatti e nei soggetti a rischio alle quali si rimanda.

RACCOMANDAZIONI

H 8.1 Il trattamento dell'infezione tubercolare latente è raccomandato per tutti gli operatori sanitari, per i quali sia stata diagnosticata un'infezione tubercolare recente ed esclusa una TB attiva. **A**

H 8.2 Il trattamento è raccomandato anche nei soggetti gravemente immunodepressi per i quali sia documentata una esposizione a pazienti con TB contagiosa o a materiali biologici contenenti micobatteri tubercolari senza l'utilizzo delle misure di contenimento e protezione individuale inclusi i soggetti con infezione da HIV+ e conta dei CD4+ inferiore a 200/mm³, o soggetti sottoposti a trattamento antirigetto, anche con un test negativo eseguito oltre 8 settimane dall'esposizione. **D**

H 8.3 Il regime di trattamento raccomandato è Isoniazide per 6 mesi (5 mg/kg/die max 300 mg/die) in somministrazione quotidiana. **A**

H 8.4 Un trattamento che ha mostrato una efficacia equivalente è rappresentato dall'associazione di Rifampicina (10 mg/kg/die max 600 mg/die) e Isoniazide (5 mg/kg/die max 300 mg/die) per 3 mesi. **A**

H 8.5 Tutti i contatti HIV+ andranno trattati con Isoniazide (5 mg/kg/die max 300 mg/die) per 6 mesi. **A**

H 8.6 Per i contatti di casi di TB resistente all'Isoniazide può essere utilizzata la Rifampicina (10 mg/kg/die max 600 mg/die) per 4 mesi. **D**

H 8.7 Non esiste al momento alcun trattamento di provata efficacia preventiva per i contatti di soggetti con TB MDR; tali soggetti dovranno essere sottoposti a sorveglianza clinica per almeno due anni. **A**

H 8.8 Il trattamento in gravidanza è controverso e va valutato caso per caso in relazione al rapporto rischio/beneficio. Per le donne ad alto rischio di progressione dell'infezione tubercolare latente a TB attiva, specialmente se HIV+, o che siano state infettate recentemente, la sola gravidanza non deve comportare un ritardo della terapia, anche nel primo trimestre. Deve essere eseguita una valutazione basale e programmato un attento monitoraggio clinico e di laboratorio della funzione epatica. **C**

Monitoraggio degli eventi avversi

H 8.9 In tutti gli operatori che non presentino una controindicazione assoluta al trattamento, prima di iniziare una terapia dell'infezione tubercolare latente va valutata l'eventuale presenza di fattori che incrementano il rischio di epatotossicità (es.: epatopatia cronica, storia di abuso alcolico, utilizzo di farmaci epatotossici). In pazienti con tali fattori di rischio è raccomandata una valutazione basale ed un monitoraggio periodico clinico e di laboratorio della funzione epatica. **C**

H 8.10 E' raccomandata l'educazione al riconoscimento di segni e sintomi di eventi avversi, ed una valutazione clinica periodica nel corso del trattamento, con eventuale esecuzione di indagini di laboratorio sulla base dei reperti clinici. **C**

9 . Come organizzare e valutare l'efficacia dei programmi di controllo?

Ogni struttura sanitaria dovrebbe essere dotata di un piano per il controllo dell'infezione tubercolare come parte del piano globale del controllo delle infezioni ospedaliere. I dettagli specifici dei programmi varieranno sulla base del numero di pazienti sospetti o accertati che afferranno alla singola struttura e dovranno consistere in pianificazioni definite e formalizzate in documento delle attività di sorveglianza, dei responsabili delle stesse e dei programmi di screening per gli operatori sanitari.

❖ *Non è stata reperita alcuna indicazione specifica su questo tema in documenti di indirizzo o di sintesi. La raccomandazione è stata basata sull'opinione dei membri del comitato di redazione.*

RACCOMANDAZIONI

H 9.1 L'efficienza degli interventi di controllo della trasmissione dell'infezione tubercolare in ambito assistenziale va verificata periodicamente identificando indicatori di processo e di esito specifici per i protocolli locali adottati. **D**

7 BIBLIOGRAFIA

1. MMWR Recomm Rep. 2006 Jul 7;55(RR-9):1-44. Prevention and control of tuberculosis in correctional and detention facilities: recommendations from CDC. Endorsed by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, the National Commission on Correctional Health Care, and the American Correctional Association. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention.
2. Clinical guidelines to diagnose smear-negative pulmonary tuberculosis in Pakistan, a country with low-HIV prevalence. Siddiqi K, Walley J, Khan MA, Shah K, Safdar N. Nuffield International Health and Development Centre, University of Leeds, Leeds, UK. hssks@leeds.ac.uk Trop Med Int Health. 2006 Mar;11(3):323-31.
3. Chronic cough due to tuberculosis and other infections: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Rosen MJ. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Beth Israel Medical Center, First Ave and 16th St, New York, NY 11021, USA. mrosen@bethisrael.org Chest. 2006 Jan;129(1 Suppl):197S-201S.
4. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A; Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep. 2005 Dec 16;54(RR-15):49-55. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005 Dec 23;54(50):1288.
5. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. National Tuberculosis Controllers Association ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . MMWR Recomm Rep. 2005 Dec 16;54(RR-15):1-47.
6. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM; American Thoracic Society ; Centers for Disease Control and Prevention ; Infectious Diseases Society of America. National Center for HIV, STD, and TB Prevention, CDC, USA. MMWR Recomm Rep. 2005 Nov 4;54(RR-12):1-81. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005 Nov 18;54(45):1161.
7. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thorax. 2005 Oct;60(10):800-5. Epub 2005 Jul 29.
8. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Sehulster L, Chinn RY; CDC; HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. MMWR Recomm Rep. 2003 Jun 6;52(RR-10):1-42.
9. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. Horsburgh CR, Feldman S, Ridzon R; Infectious Diseases Society of America . Department of Epidemiology and Biostatistics, Boston University, Boston, MA 02118, USA. rhorsbu@bu.edu Publication Types: Guideline Practice Guideline Clin Infect Dis. 2000 Sep;31(3):633-9. Epub 2000 Oct 4.
10. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. [No authors listed] American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep. 2000 Jun 9;49(RR-6):1-51.
11. In what circumstances and how will latent tuberculosis infection be treated?. Deschildre A, Poirier C, Cadranet J. [Journal: Conference Paper] Revue des Maladies Respiratoires. Vol. 21(3 II)(pp 3S25-3S34), 2004.
12. Philippine guidelines on the screening for tuberculosis prior to the use of biologic agents. Lichauco JJT, Tankeh-Torres SA, Navarra SV, Dans LF. [Journal: Article] APLAR Journal of Rheumatology. Vol. 9(2)(pp 184-192), 2006.

13. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Saukkonen JJ. Cohn DL. Jasmer RM. Schenker S. Jereb JA. Nolan CM. Peloquin CA. Gordin FM. Nunes D. Strader DB. Bernardo J. Venkataramanan R. Sterling TR. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. Vol. 174(8)(pp 935-952), 2006. Date of Publication: 15 OCT 2006.
14. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Stop TB Department, Department of HIV/AIDS, WHO 2006.
15. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. London (UK): Royal College of Physicians; 2006. 215 p.
16. Commercial Serological Antibody Detection Tests for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review. Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, Menzies D, Cunningham J, Weldingh K, Pai M. *PLoS Med*. 2007 Jun 12;4(6):e202.
17. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, Urbanczik R, Perkins MD, Aziz MA, Pai M. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 May;11(5):485-95.
18. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Menzies D, Pai M, Comstock G. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 6;146(5):340-54. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2007 May1;146(9):688.
19. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 26;167(4):335-42.
20. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, Drobniowski F, Lalvani A. *Health Technol Assess*. 2007 Jan;11(3):1-196.
21. Role of ventilation in airborne transmission of infectious agents in the built environment - a multidisciplinary systematic review. Li Y, Leung GM, Tang JW, Yang X, Chao CY, Lin JZ, Lu JW, Nielsen PV, Niu J, Qian H, Sleigh AC, Su HJ, Sundell J, Wong TW, Yuen PL. *Indoor Air*. 2007 Feb;17(1):2-18.
22. Directly observed therapy and tuberculosis: how can a systematic review of qualitative research contribute to improving services? Noyes J, Popay J. A qualitative meta-synthesis. *J Adv Nurs*. 2007 Feb;57(3):227-43.
23. Tobacco Smoke, Indoor Air Pollution and Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Lin HH, Ezzati M, Murray M. *PLoS Med*. 2007 Jan 16;4(1):e20.
24. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. *PLoS Med*. 2006 Dec;3(12):e494.
25. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Nov;10(11):1192-204.
26. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Gao XF, Wang L, Liu GJ, Wen J, Sun X, Xie Y, Li YP. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Oct;10(10):1080-90.
27. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, Urbanczik R, Perkins MD, Aziz MA, Pai M. *Lancet Infect Dis*. 2006 Oct;6(10):664-74.

28. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, UrbanczikR, Perkins M, Aziz MA, Pai M. *Lancet Infect Dis.* 2006 Sep;6(9):570-81. Review. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2006 Oct;6(10):628.
29. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. *BMC Infect Dis.* 2006 Aug 16;6:130.
30. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. *Emerg Infect Dis.* 2006 May;12(5):744-51.
31. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis. Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD005435.
32. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Volmink J, Garner P. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003343.
33. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. *Thorax.* 2006 Feb;61(2):158-63. Epub 2005 Oct 27.
34. Interventions to improve the health of the homeless: a systematic review. Hwang SW, Tolomiczenko G, Kouyoumdjian FG, Garner RE. *Am J Prev Med.* 2005 Nov;29(4):311-9.
35. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. Flores LL, Pai M, Colford JM Jr, Riley LW. *BMC Microbiol.* 2005 Oct 3;5:55.
36. Validity of clinical prediction rules for isolating inpatients with suspected tuberculosis. A systematic review. Wisnivesky JP, Serebrisky D, Moore C, Sacks HS, Iannuzzi MC, McGinn T. *J Gen Intern Med.* 2005 Oct;20(10):947-52.
37. Bacteriophage- based tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens: a systematic review and meta- analysis. Kalantri S, Pai M, Pascopella L, Riley L, Reingold A. *BMC Infect Dis.* 2005 Jul 16;5(1):59.
38. Bacteriophage-based assays for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a meta-analysis. Pai M, Kalantri S, Pascopella L, Riley LW, Reingold AL. *J Infect.* 2005 Oct;51(3):175-87.
39. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Ena J, Valls V. *Clin Infect Dis.* 2005 Mar 1;40(5):670-6.
40. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. *Lancet Infect Dis.* 2004 Dec;4(12):761-76.
41. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Woldehanna S, Volmink J. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1).
42. Public health impact of detention of individuals with tuberculosis: systematic literature review. Coker RJ. *Public Health.* 2003 Jul;117(4):281-7.
43. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. Sarmiento OL, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Miller WC. *J Clin Microbiol.* 2003 Jul;41(7):3233-40.
44. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002 Dec;6(12):1038-45.
45. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. *Thorax.* 2002 Sep;57(9):804-9. Erratum in: *Thorax.* 2003 Feb;58(2):188.

46. Completeness of notifiable infectious disease reporting in the United States: an analytical literature review. Doyle TJ, Glynn MK, Groseclose SL. *Am J Epidemiol.* 2002 May 1;155(9):866-74.
47. The impact of human immunodeficiency virus type 1 on infectiousness of tuberculosis: a meta-analysis. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Gatti G, Serpelloni G. *Clin Infect Dis.* 2001 Dec 1;33(11):1922-30. Epub 2001 Oct 25.
48. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001363.
49. Do childhood vaccines have non-specific effects on mortality?. Cooper WO. Boyce TG. Wright PF. Griffin MR. *Bulletin of the World Health Organization.* Vol. 81(11)(pp 821-826), 2003.
50. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. Getahun H. Harrington M. O'Brien R. Nunn P. *Lancet.* Vol. 369(9578)(pp 2042-2049), 2007. Date of Publication: 16 JUN 2007.
51. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, Menzies D, Cunningham J, Weldingh K, Pai M. *Postgrad Med J.* 2007 Nov; 83(985):705-12.
52. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, Ray C. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Oct;11(10):1049-61.
53. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Aug;11(8):828-37.
54. Interventions for promoting adherence to tuberculosis management. Volmink J, Garner P. *WITHDRAWN: Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(4):CD000010.
55. Benefits of screening for latent Mycobacterium Tuberculosis Infection. Rose D V. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1313-1521.
56. The cost-effectiveness of screening for latent tuberculosis infection. Taylor Z. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(12): 5127-5133.
57. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. Dasgupta K, Menzies D. *Eur Respir J* 2005; 25: 1107-116.
58. Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. *Eur Respir J.* 2006;28(1): 35-44.
59. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. *Eur Respir J.* 2006 Jul;28(1): 45-50. Epub 2006 Apr 12.
60. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. *Eur Respir J.* 2007 Aug;30(2): 321-32.
61. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Jan;11(1): 16-26.
62. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. *Chest.* 2007 May;131(5): 1424-34.
63. Tuberculosis Clinical diagnosis and management - Appendix 8 Health Economics Models Economic analysis of diagnostic tests for latent infection. The National Collaborating centre for chronic conditions 2006.
64. Tuberculosis infection among health care workers in Montreal. Schwartzman K, Loo V, Pasztor J, Menzies D. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1006-1012.

65. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Menzies D., Joshi R., Pai M. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Jun;11(6):593-605.
66. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:349-55.
67. Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Dheda K, et al. *J Occup Med Toxicol.* 2006;1:7.
68. Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, et al. *JAMA.* 2005;293:2746-55.