

ABBONAMENTI ANNUALI

Enti: euro 65,00

Privati: euro 42,00

Iscritti SIMPIOS: abbonamento compreso nella quota associativa

Sul sito www.vesalioedizioni.it e all'interno della rivista sono riportate le modalità di abbonamento e le condizioni particolari riservate ai privati per abbonamenti biennali e rinnovi. I prezzi includono l'IVA 4%. L'IVA è assolta dall'Editore come da norme vigenti che pertanto è esonerato dal rilascio di fatture (art.1, c.5, DM 29/12/89)

Editore: Vesalio Edizioni

via Dell'Assunta 17

20141 Milano

tel 02531014 - fax 02531067

info@vesalioedizioni.it

www.vesalioedizioni.it

Direttore responsabile

Maurizio Biscardi

Redazione, abbonamenti e pubblicità: presso l'editore

Impaginazione: presso l'editore

Pre-stampa: Giesse75 - Milano

Tipografia: Arti Grafiche Passoni - Milano

Trattamento dati

I dati degli abbonati sono trattati elettronicamente e vengono utilizzati unicamente dall'editore per l'invio della rivista e di eventuale altra documentazione medico-scientifica. Ai sensi della legge 675/96 è possibile richiedere la consultazione, modifica e cancellazione dei propri dati scrivendo all'editore.

© 2009 Vesalio srl - Milano

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa e memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza l'autorizzazione scritta dell'editore.

Condirettori

Giuseppe Ippolito, Maria Luisa Moro

Comitato di redazione

Silvio Brusaferrò, Cesarina Curti, Antonio Goglio, Lorena Martini, Maria Mongardi, Angelo Pan, Gaetano Privitera, Pierluigi Viale

Redattore Capo

Nicola Petrosillo



Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione
delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie

Presidente: Cesarina Curti - **Segretario:** Antonio Goglio - **Tesoriere:** Germano Pellegata - **Presidente uscente:** Silvio Brusaferrò - **Presidente Comitato Scientifico:** Maria Luisa Moro - **Consiglio Direttivo:** Marcello D'Errico, Gianfranco Finzi, Giuseppe Ippolito, Patrizia Lobati, Nicola Petrosillo, Gaetano Privitera, Vilma Rigobello, Roberto Serra, Paolo Spolaore, Pierluigi Viale, Egidio Franco Viganò, - **Comitato Scientifico:** Martin Langer, Claudio Farina, Enzo Farina, Maria Mongardi, Angelo Pan, Antonella Pedrini, - **Delegati Regionali:** Gioacchino Angarano (Puglia) Marina Busetti (Friuli Venezia Giulia), Riccardo Smeraglia (Campania), Luca Fabbri (Trentino Alto Adige), Giovanna Faccenda (Marche), Patrizia Farruggia (Emilia Romagna), Paolo Fazii (Abruzzo e Molise), Maurizio Fiorio (Umbria), Concetta Franccone (Toscana), Antonio Gallitelli (Basilicata) Giampietro Pellizzer (Veneto), GianPaolo Pagliari (Liguria), Liana Signorini (Lombardia), Egidio Sesti (Lazio), Paolo Pellegrino (Piemonte e Valle d'Aosta) - **Revisori dei conti:** Rinaldo Citterio, Paolo de Paoli, Andrea Porretta

Sede: Via Farini, 81 20159 Milano - tel. 02 69901448 - fax 02 6686699 - email: info@simpios.org - sito web: www.simpios.org; la sede è aperta il martedì e giovedì mattina

Protocollo di gestione clinica della Tuberculosis

Revisione N. 5 del 15 settembre 2009**

*F. Palmieri, E. Girardi, F.N. Lauria, A. Antinori, M. Antonini, G. Antonucci, C. Bibbolino, S. Castorina, F. Del Nonno, A. Di Caro, S. Murachelli, P. Narciso, N. Petrosillo, L. Pucillo, V. Puro, G. Ippolito, ed il Gruppo di lavoro "Tuberculosis - INMI L. Spallanzani"***

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" - I.R.C.C.S., Roma

CONSULTARE LA REVISIONE N. 6 DEL PROTOCOLLO - VERSIONE MAGGIO 2014

INTRODUZIONE

a. Premesse

La prevenzione della diffusione dell'infezione tubercolare latente attraverso la diagnosi tempestiva ed il trattamento efficace di tutti i casi di tubercolosi (TB) attiva, con particolare riguardo alle forme polmonari con esame dell'espettorato positivo per *Mycobacterium tuberculosis*, è uno dei cardini su cui si basa il controllo della TB. Il trattamento ha, infatti, lo scopo sia di perseguire la guarigione del soggetto ammalato che di ridurre il numero delle fonti di infezione presenti nella collettività, rendendo il paziente non contagioso nel più breve tempo possibile. Un trattamento mal condotto, oltre ad avere conseguenze negative nel singolo individuo, favorisce la persistenza di fonti di contagio nella comunità e l'acquisizione di farmacoresistenza: è quindi evidente il beneficio, sia per il paziente sia per la comunità di un trattamento antitubercolare efficace. Il clinico che ha in cura un paziente con tubercolosi si assume un'importante responsabilità di sanità pubblica; infatti, egli deve non solo prescrivere una adeguata terapia, ma anche accertare l'aderenza del paziente al trattamento antitubercolare sino al suo completamento.

L'altro intervento indispensabile nel controllo della TB è prevenire la progressione da infezione tubercolare latente a malattia clinicamente attiva attraverso il trattamento dell'infezione latente.

La gestione dei pazienti con TB +/- associata all'infezione da HIV è garantita nell'INMI da personale con esperienza specifica in entrambe le patologie: nonostante quest'esperienza consolidata, dall'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti ricoverati sono emerse alcune difformità da operatore ad operatore nella gestione clinica della TB, sia nella fase diagnostica che in quella di trattamento e follow-up.

* E. Busi Rizzi, M. Bussone, S. Cicalini, G. Cuzzi, M. De Marco, P. De Mori, A. Festa, D. Goletti, M. Giulianelli, S. Grisetti, G. Gualano, F. Iacomi, R. Maddaluno, P. Migliorisi Ramazzini, L. Parracino, A. Rianda, S. Rosati, G. Tocci, S. Topino, V. Tozzi, R. Urso

** Lavoro realizzato con finanziamenti ricevuti dal Ministero della Sanità "Ricerca corrente degli IRCCS"

b. Obiettivi del documento

L'obiettivo generale di questo protocollo è di contribuire al processo di miglioramento continuo della qualità presso l'INMI. Gli obiettivi specifici sono: rendere chiare ed accessibili al personale sanitario (medico, infermieristico, ausiliario, della ricerca) le procedure diagnostico-terapeutiche da seguire per le persone con infezione o malattia tubercolare (con o senza infezione da HIV concomitante); migliorare il livello di consapevolezza dell'utenza sul tipo e sull'efficacia degli interventi offerti; uniformare la pratica clinica del personale sanitario al fine di favorire un livello ottimale di erogazione delle prestazioni ed un miglioramento complessivo della qualità dell'assistenza prestata ai pazienti con infezione/malattia tubercolare, ed ottenere, di conseguenza, un maggior grado di soddisfazione dell'utenza.

Questo documento non intende sostituire completamente il giudizio di un esperto clinico; tuttavia l'aderenza al presente protocollo contribuirà ad una maggiore efficacia ed appropriatezza nella cura dei pazienti affetti da infezione/ malattia tubercolare, e di conseguenza ad un maggiore controllo della TB.

c. Contenuti e campo di applicazione

Questo documento descrive le procedure diagnostico-terapeutiche da garantire ai pazienti con infezione/malattia tubercolare che accedono alle unità operative di degenza, day hospital e ambulatoriali dell'INMI secondo gli standard internazionali per la cura della TB definiti da OMS, CDC, ATS e International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, e dal Ministero della Salute (vedi par. 8.1.3). Nel protocollo sono trattate le situazioni cliniche più comuni che si verificano nella gestione dell'infezione/malattia tubercolare.

La bozza iniziale del protocollo, ispirato ai principi della "medicina basata sulle prove", è stata redatta da un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha tenuto conto delle linee guida nazionali ed internazionali già esistenti, adattandole alla realtà dell'INMI e considerando nel contempo l'applicabilità delle misure indicate nella pratica clinica ed anche la loro trasferibilità ad altre realtà. La bozza del protocollo è stata poi discussa e revisionata con esperti dell'area clinica di interesse (infettivologia, pneumologia, medicina interna) esterni all'INMI, ed è stato infine prodotto il documento finale nella versione del gennaio 2001. È stata riportata la forza di ogni raccomandazione e la qualità delle evidenze che la supportano, seguendo i criteri definiti dai CDC.

Analoghi principi sono stati usati nelle periodiche attività di revisione.

La presente versione del protocollo (revisione N. 5) è composta di 10 sezioni e 4 allegati, come

1	DEFINIZIONI 1.1 Classificazione Internazionale Standard della TB 1.2 Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare 1.3 Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare 1.4 Tubercolosi MDR-XDR/DOT/Gravità della malattia tubercolare 1.5 Gravità della malattia tubercolare
2	MISURE DI ISOLAMENTO RESPIRATORIO 2.1 Criteri per l'isolamento respiratorio 2.2 Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio 2.3 Criteri per l'isolamento domiciliare di pazienti bacilli ferri
3	INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE 3.1 Screening dell'infezione tubercolare latente 3.2* Trattamento dell'infezione tubercolare latente 3.3* Controindicazioni al trattamento dell'infezione tubercolare latente 3.4* Monitoraggio clinico e di laboratorio dell'infezione tubercolare latente 3.5* Vaccinazione con BCG

segue

4		PROTOCOLLO DIAGNOSTICO NEI CASI DI TUBERCOLOSI POLMONARE ATTIVA O SOSPETTA
	4.1	Ruolo del laboratorio
	4.2	Ruolo della Radiologia
5		SCHEMI TERAPEUTICI NELLA TUBERCOLOSI POLMONARE
	5.1*	Trattamento nei soggetti con infezione da HIV e terapia antiretrovirale combinata
	5.2*	Trattamento dei casi di primo accertamento o nuovi casi
	5.3*	Gestione clinica della TB polmonare con esami batterioscopici negativi
	5.4*	Trattamento dei casi probabilmente farmaco resistenti
	5.5*	Trattamento dei casi MDR/XDR documentati
	5.6*	Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione TB-associata
6		DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA TUBERCOLOSI EXTRAPOLMONARE
	6.1	Tecniche di imaging indicate nella diagnosi
	6.2*	Trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmaco sensibile
	6.3*	Terapia corticosteroidica nella TB
7		MODALITÀ DI NOTIFICA DELLA TUBERCOLOSI
	7.1	Trattamento sanitario obbligatorio
8		VALUTAZIONE CLINICA E FOLLOW-UP DELLA TUBERCOLOSI
	8.1	Valutazione clinica iniziale (durante degenza ordinaria)
	8.2	Valutazione clinica mensile sino al termine del trattamento
	8.3	Valutazione clinica al termine del trattamento
	8.4	Sorveglianza post-trattamento antitubercolare (follow-up)
9		CHEMIOTERAPIA ANTITUBERCOLARE IN SITUAZIONI PARTICOLARI
	9.1*	Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica
	9.2*	Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta
	9.3*	Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale
	9.4*	Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare
	9.5*	Reazione allergica grave in corso di terapia antitubercolare
	9.6*	Trattamento della TB in gravidanza
	9.7*	Trattamento della TB nei bambini
	9.8*	Trattamento della TB nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido
10		FARMACI ANTITUBERCOLARI
	10.1*	Farmaci antitubercolari di prima linea
	10.2*	Farmaci antitubercolari di seconda linea
	10.3*	Altri farmaci antitubercolari minori
	10.4*	Consenso informato e richiesta farmaci antitubercolari di seconda linea e minori

ALLEGATO 1	Paesi ad elevata endemia tubercolare Paesi ad elevata prevalenza di ceppi MDR/XDR
ALLEGATO 2	Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri
ALLEGATO 3*	Forza e qualità delle prove per una raccomandazione
ALLEGATO 4	Indicatori del protocollo
BIBLIOGRAFIA	

sotto indicato.

Non sono qui riportati i paragrafi con asterisco, che trattano problematiche relative al trattamento della TB nelle sue varie forme, e l'Allegato 3, trattato nell'articolo precedente. Al sito INMI (<http://www.inmi.it> Linee guida/protocolli) è possibile la consultazione dell'intero protocollo.

d. Strategia di implementazione del protocollo

Per favorire l'implementazione del protocollo la Direzione Sanitaria e la Direzione Scientifica dell'INMI hanno attivato una strategia che ha previsto le seguenti fasi: presentazione del protocollo

agli operatori dell'INMI; costituzione di un gruppo di lavoro "Tubercolosi", composto da dirigenti ed operatori identificati dai responsabili delle varie UU.OO., con funzione di valutazione dell'adesione al protocollo e dell'efficacia dello stesso attraverso l'uso degli indicatori di processo ed esito; costituzione di un gruppo di lavoro esterno con funzione di "peer review"; comunicazione periodica alla Direzione Sanitaria ed alla Direzione Scientifica della valutazione dell'adesione al protocollo e dell'efficacia dello stesso attraverso l'invio dei verbali delle riunioni del gruppo di lavoro "Tubercolosi"; modalità delle proposte di modifica del protocollo discusse ed approvate dal gruppo di lavoro "Tubercolosi" che le ha redatte, dal gruppo di lavoro "peer review" e dal Comitato di Dipartimento Clinico; valutazione dell'impatto del protocollo in termini di accettabilità da parte di operatori e pazienti, oltre che di compatibilità con gli assetti gestionali dell'INMI.

e. Revisioni del protocollo

La quinta revisione del settembre 2009 (analogamente alle precedenti) è il frutto dell'aggiornamento basato sulle evidenze scientifiche apparse in letteratura sulla banca dati Medline nel periodo settembre 2007-settembre 2009. Le modifiche sono state discusse ed emendate in una serie di riunioni cui hanno partecipato, oltre al gruppo di lavoro "Tubercolosi", componenti dei Dipartimenti Clinico, Diagnostico ed Epidemiologico, del Servizio Prevenzione e Protezione, del Comitato Infezioni Ospedaliere, del Servizio Assistenza Infermieristica, della Direzione Scientifica e della Direzione Sanitaria dell'INMI.

La data di aggiornamento prevista per la successiva revisione è settembre 2010; la versione elettronica è disponibile on-line, insieme alle precedenti versioni, sul sito dell'INMI all'indirizzo: <http://www.inmi.it> (Linee guida/Protocolli). Eventuali revisioni del protocollo prima della suddetta data, sulla base di nuove evidenze che modificano le raccomandazioni in esso contenute, saranno disponibili on-line sul sito dell'INMI.

Questo protocollo rispetta gli "International Standards for Tuberculosis Care" definiti da OMS, CDC, ATS e International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), e dal Ministero della Salute.

Il responsabile del gruppo di lavoro Tubercolosi-INMI "L.Spallanzani" è il dott. F. Palmieri; il gruppo di lavoro esterno con funzione di "peer review" è coordinato dal dott. E. Girardi.

f. Valutazione dell'efficacia del protocollo

La valutazione dell'adesione al protocollo e dell'efficacia dello stesso prevede le responsabilità come da relativa matrice e si basa sull'uso degli indicatori di processo ed esito (citati nel testo tra parentesi quadre) riportati nell'allegato 4.

ABC: <i>Abacavir</i>	INMI: <i>Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L.Spallanzani"</i>	NVP: <i>Nevirapina</i>
ABG: <i>Antibiogramma</i>	IRCCS	Ofx: <i>Ofloxacin</i>
Am: <i>Amikacina</i>	FTC: <i>Emtricitabina</i>	OMS: <i>Organizzazione Mondiale della Sanità</i>
APV: <i>Amprenavir</i>	Eto: <i>Etionamide</i>	PAS: <i>Acido para-aminosalicilico</i>
ARV: <i>Antiretrovirale</i>	E.O.: <i>Esame obiettivo</i>	PI: <i>Inibitori della proteasi</i>
ATS: <i>Am Thoracic Society</i>	H: <i>Isoniazide</i>	PI/r: <i>Inibitori della proteasi "boosterizzati" da Ritonavir</i>
ATV: <i>Atazanavir</i>	HAART: <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>	PPD: <i>Purified protein derivative (tubercolina)</i>
AZT: <i>Zidovudina</i>	HIV+: <i>Sierologia positiva per HIVAb</i>	Pto: <i>Protionamide</i>
BAL: <i>Lavaggio bronco alveolare</i>	IAS: <i>International AIDS Society-USA Panel</i>	R: <i>Rifampicina</i>
BAAR: <i>Bacilli Alcool-Acido Resistenti</i>	IFN- γ : <i>Interferone-gamma</i>	RAL: <i>Raltegravir</i>
BTS: <i>British Thoracic Society</i>	IDV: <i>Indinavir</i>	RFB: <i>Rifabutina</i>
CDC: <i>US Centers for Diseases Control and Prevention</i>	Ini: <i>Inibitori dell'integrasi</i>	RTV: <i>Ritonavir</i>
	ITL: <i>Infezione Tubercolare Latente</i>	

segue

<p>Clr: Clarithromycin Cfx: Ciprofloxacina Cfz: Clofazimina Cs: Cicloserina ddC: Zalcitabina ddl: Didanosina DOT: Directly Observed Therapy DHHS: U.S. Department of Health and Human Services DRV: Darunavir (TMC-114) d4T: Stavudina E: Etambutolo EFV: Efavirenz ENF (T-20): Enfuvirtide ETR: Etravirina f-APV: Fosamprenavir</p>	<p>Km: Kanamicina Lfx: Levofloxacina LPV: Lopinavir Lzd: Linezolid MAC: <i>Micobacterium avium</i> complex Mfx: Moxifloxacina MDR: MultiDrug Resistant, TB causata da <i>M. tuberculosis</i> resistente contemporaneamente ad almeno H e R MVC: Maraviroc NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence NNRTI: Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa NRTI: Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa</p>	<p>S: Streptomina SIR: Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (TB-associata nel testo) SNC: Sistema nervoso centrale SQV hgc: Saquinavir hard gel caps TB: Tubercolosi TDF: Tenofovir disoproxil fumarate TPV: Tipranavir TNFa: Tumor necrosis factor α XDR: eXtensive Drug-Resistant, <i>M. tuberculosis</i> resistente a H e R (MDR), ad un fluorochinolonico e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, kanamicina, amikacina) Z: Pirazinamide 3TC: Lamivudina</p>
--	--	---

g. Abbreviazioni

1. DEFINIZIONI

1.1 Classificazione Internazionale Standard della TB

- A) *Classe 0 - Non esposto a M. tuberculosis, non evidenza di infezione tubercolare latente*: soggetto con anamnesi negativa per esposizione a *M. tuberculosis* e test tubercolinico negativo (se eseguito).
- B) *Classe 1 - Esposto a M. tuberculosis, non evidenza di infezione tubercolare latente*: soggetto con anamnesi positiva per esposizione a *Mycobacterium tuberculosis* e test tubercolinico negativo.
- C) *Classe 2 - Infezione tubercolare latente (ITL)*: soggetto cutipositivo al test tubercolinico e assenza di criteri clinici, batteriologici (se eseguiti) e radiografici di TB attiva. Occorre specificare lo stato del soggetto rispetto al trattamento dell'infezione tubercolare latente (non trattato, in trattamento, trattamento completato, trattamento non completato).
- Per lo screening dell'ITL va utilizzato il test di intradermoreazione secondo Mantoux (iniezione intradermica di 0,1 ml di soluzione contenente 5 UI di PPD-S). La lettura va eseguita tra 48 e 72 ore dall'iniezione (l'autolettura non è attendibile). La lettura deve essere registrata in millimetri, riportando il diametro maggiore dell'infiltrato, anche quando l'esame è negativo (p.e. riportare "4 mm" e non "negativo"). L'intradermoreazione tubercolinica deve considerarsi positiva (soggetto

cutipositivo) nei soggetti con anamnesi negativa per TB, se il diametro dell'infiltrato cutaneo (area di induramento, non dell'eritema) è uguale o superiore a:

- 5 mm in: soggetti HIV+, soggetti candidati/sottoposti a trapianto d'organo o immunodepressi per altra causa (p.e. soggetti sottoposti a terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisone per più di un mese o a terapie immunosoppressive, p.e. farmaci con azione anti-TNFa quali infliximab, etanercept, adalimumab), contatti stretti recenti di TB attiva (la trasmissione di *M. tuberculosis* richiede di norma un contatto prolungato, in spazi chiusi, della durata di molte ore e non minuti), soggetti con esiti fibrotici all'Rx torace compatibili con pregressa TB;
- 10 mm in: immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 1) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, tossicodipendenti per via ev, residenti ed impiegati in comunità ad alto rischio (p.e. prigionieri, case d'accoglienza per senzatetto), soggetti con patologie o condizioni favorevoli la TB (diabete mellito scompensato, silicosi, gastrectomia o by-pass digiuno-ileale, malnutrizione-calcol ponderale superiore al 10% del peso corporeo ideale, leucemia, linfoma, insufficienza renale cronica, cancro della testa e del collo o del polmone), soggetti esposti a rischio professionale, bambini di età inferiore ai 5 anni e adolescenti esposti a sog-

getti ad alto rischio di TB.

3. **15 mm**: nei soggetti senza fattori di rischio per infezione tubercolare.

La presenza di altri tipi di tumori solidi (quali p.e. mammella e colon) può considerarsi una patologia favorente la TB; di conseguenza anche in questi soggetti è consigliato lo screening dell'ITL. Alcuni esperti propongono il trattamento dell'ITL nei soggetti con neoplasie ematologiche anche se il diametro dell'infiltrato cutaneo è tra 5 e 10 mm.

L'effetto "booster" è un aumento del diametro dell'infiltrato rilevabile alla ripetizione del test tubercolinico a distanza di una settimana/un anno dal primo test (è più frequente nei soggetti anziani o vaccinati; può derivare da ITL non recente o esposizione a micobatteri atipici). Il possibile effetto "booster" deve essere considerato nell'arruolamento in programmi di screening periodico (p.e. negli operatori sanitari senza documentazione del test tubercolinico nei 12 mesi precedenti, il test, se negativo, va ripetuto dopo 1-3 settimane). I soggetti cutinegativi che vengono sottoposti a ripetizione del test nei 2 anni successivi e presentano al secondo test un aumento dell'infiltrato cutaneo ≥ 10 mm vanno classificati come cutipositivi al PPD.

D. *Classe 3 - Tuberculosis clinicamente attiva (TB attiva)*: caso di TB polmonare ed extrapulmonare, con procedura diagnostica completata, che risponde ad uno dei seguenti criteri:

1. Diagnosi colturale (diagnosi certa): isolamento di *Mycobacterium tuberculosis* complex (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) [almeno 10 colonie in una singola coltura su terreno solido].
2. Diagnosi microscopica-clinica (diagnosi probabile): presenza di:
 - esame microscopico (diretto) di liquido biologico (escreato, liquor, ecc.) con evidenza di BAAR (o positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici - Par. 4.1) oppure preparato istologico (biopsia linfonodale, epatica, ecc.) con evidenza di bacilli alcool-acido resistenti (BAAR) e/o granulomi tubercolari,

e

- segni clinici/radiologici suggestivi di TB attiva e/o decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare

standard.

3. Diagnosi clinica (diagnosi possibile): segni clinici suggestivi di TB attiva e decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare standard con risposta alla terapia (ad es. miglioramento clinico/radiologico) entro un limite massimo di 90 giorni, ed almeno uno dei seguenti:

- indagini strumentali (Rx torace, TAC, ecc.) suggestive di TB attiva;
- positività dell'intradermoreazione secondo Mantoux o dei test IFN-g su sangue.

4. Diagnosi autoptica (diagnosi certa): evidenza autoptica di TB attiva non diagnosticata in vita.

Nella diagnosi di TB attiva deve essere inoltre specificato:

- a) sede della malattia: polmonare, extrapulmonare (pleurica, linfatica, ossea e/o articolare, genitourinaria, meningea, peritoneale, altra sede), malattia disseminata (coinvolgimento di almeno tre apparati/organi diversi o isolamento da sangue o forma miliare);
- b) stato batteriologico:
 - negativo (data): microscopico, molecolare, colturale;
 - positivo (data): microscopico, molecolare, colturale, test di farmacosenibilità con metodica utilizzata;
 - non eseguito.
- c) Rx torace: normale, anormale, cavitazioni o non cavitazioni, stabile, peggiorato, migliorato;
- d) test tubercolinico secondo Mantoux (mm): positivo, negativo, non eseguito.

E. *Classe 4 - Tuberculosis clinicamente non attiva*: anamnesi positiva per pregressa TB attiva oppure reperti radiografici anormali stabili in soggetto con test tubercolinico positivo, esami batteriologici negativi (se eseguiti), ed assenza di evidenza clinica e/o radiografica di TB attiva.

F. *Classe 5 - Tuberculosis sospetta (diagnosi in corso)*: paziente in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione, con trattamento antitubercolare in atto o meno, fino al completamento delle procedure diagnostiche. Il sospetto di TB non può protrarsi oltre 3 mesi (tempo massimo per il completamento della procedure diagnostiche); il paziente successivamente dovrà essere riclassificato in una

delle precedenti classi 1-4.

Si definisce forte sospetto clinico di TB polmonare la presenza di:

- febbre da oltre 7 giorni associata a quadro Rx del torace suggestivo di TB: infiltrato apicale (nei soggetti HIV+ in fase di avanzata immunodepressione anche localizzato nei lobi medio-inferiore) o escavazioni o adenopatia ilare o lesioni nodulari/miliari-liche diffuse;

oppure

- in assenza di quadro radiologico suggestivo di TB come sopra specificato, la presenza di sintomi/segni compatibili con una TB attiva quali:

- tosse persistente da almeno 15 giorni, oppure,
- emoftoe associata ad altra sintomatologia respiratoria (p.e. tosse o dolore toracico, senza causa nota) e sistemica compatibile con TB (p.e. febbre o sudorazioni notturne o perdita di peso superiore al 10% del peso ideale negli ultimi 3 mesi o perdita di appetito o astenia intensa, senza causa nota), oppure,
- febbre da oltre 7 giorni associata a sudorazioni notturne o ad altra sintomatologia respiratoria e sistemica, associati ad almeno due delle seguenti condizioni:

- fattori di rischio: p.e. contatti stretti recenti di TB attiva, immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 1) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, residenti ed impiegati in comunità ad alto rischio (p.e. prigionieri, case d'accoglienza per senzatetto), soggetti con esiti fibrotici all'Rx torace compatibili con pregressa TB;
- patologie o condizioni favorevoli (elevato rischio di progressione da ITL a TB attiva): p.e. HIV o altro stato immunodepressivo, diabete mellito scompensato, silicosi, gastrectomia o by-pass digiuno-ileale, malnutrizione-caloriale ponderale superiore al 10% del peso corporeo ideale, leucemia, linfoma, insufficienza renale cronica, carcinoma della testa, del collo o del polmone, tossicodipendenza per via ev o abuso di cocaina per via endonasale;
- precedente episodio di TB;
- storia documentata (negli ultimi due anni) di positività all'intradermoreazione tubercolinica senza adeguato trattamento

dell'ITL.

1.2 Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare

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

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

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

J) *Caso cronico (categoria IV OMS)*: paziente con espettorato che resta o ridiventa positivo dopo un regime di ritrattamento completo e supervisionato.

1.3 Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare

L) *Guarito*: un paziente è considerato guarito quando ha completato il trattamento antitubercolare e: a) se la diagnosi era colturale, esiste in almeno un'occasione una conversione documentata (coltura negativa) durante la fase di continuazione; oppure b) se la diagnosi era basata sull'esame microscopico, vi è documentazione di due esami microscopici negativi durante la fase di continuazione, uno dei quali al termine del trattamento. Nei casi cronici il paziente è considerato guarito quando ha completato il trattamento antitubercolare e sono documentati 5 esami colturali negativi negli ultimi 12 mesi di terapia raccolti a distanza di almeno 30 giorni uno dall'altro; nel caso in cui un solo esame colturale risultasse positivo nel suddetto periodo, in assenza di peggioramento clinico il criterio di guarigione è soddisfatto da 3 esami colturali negativi raccolti a distanza di almeno 30 giorni uno dall'altro.

M) *Trattamento completato*: paziente, notificato come caso accertato, che ha completato il trattamento prescritto e l'episodio assistenzia-

le è stato ufficialmente dichiarato concluso dal medico curante, ma nel quale a) se la diagnosi era colturale, non è stata documentata la conversione batteriologica, oppure b) se la diagnosi era basata sull'esame microscopico, non sono disponibili risultati dell'esame microscopico al termine del trattamento, oppure c) la diagnosi è clinica (Par. 1.D.3).

N) *Fallimento terapeutico*: paziente con esami batteriologici ancora positivi dopo almeno 5 mesi (4 mesi secondo ATS/CDC e NICE) di trattamento adeguato o che, dopo una conversione, diventa nuovamente coltura o diretto positivo, e nel quale i farmaci di prima linea vengono sostituiti da farmaci di seconda linea. Nei casi cronici il fallimento è definito come la positività di 2 o più esami colturali tra i 5 (o un esame tra i 3) raccolti negli ultimi 12 mesi di terapia.

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

P) *Trasferito ad altro Centro*: paziente con TB attiva trasferito ad altro Centro prima del completamento del ciclo terapeutico.

Q) *Perdita al follow-up*: mancanza di contatti con l'INMI durante il trattamento antitubercolare da parte del paziente per un periodo superiore ai 2 mesi.

R) *Ancora in trattamento*. Paziente ancora in trattamento dopo 12 mesi e che non rientra in una delle precedenti categorie rispetto all'esito del trattamento. Questa categoria comprende pazienti con: a) trattamento iniziale modificato a causa di resistenza ad almeno 2 farmaci di prima linea riscontrata sul ceppo iniziale; b) trattamento prolungato a causa della comparsa di effetti collaterali/comPLICANZE o trattamento deciso inizialmente dal clinico di durata superiore a 12 mesi (p.e. ceppi MDR); c) mancanza di informazioni sulle motivazioni dell'essere ancora in tratta-

mento.

S) *Decesso*: paziente che muore nel corso del trattamento antitubercolare o, se non trattato, con diagnosi autoptica di TB; va specificato se si tratta di un decesso causato dalla TB oppure determinato da altre patologie in corso di trattamento antitubercolare.

1.4 Tubercolosi MDR-XDR / DOT / Gravità della malattia tubercolare

T) *TB MDR*: Tubercolosi multifarmacoresistente, ossia TB causata da *M. tuberculosis* resistente contemporaneamente ad almeno H e R.

TB XDR: Tubercolosi estremamente farmacoresistente, ossia TB causata da *M. tuberculosis* resistente a H e R (MDR) e anche ad un fluorochinolone e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, kanamicina, amikacina).

Sono da considerare ad aumentato rischio di TB MDR:

- tutti i soggetti precedentemente trattati per almeno un mese con farmaci antitubercolari;
- i soggetti provenienti da paesi ad elevata prevalenza di ceppi MDR (Allegato 1);
- i soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione di un caso MDR;
- i soggetti con espettorato persistentemente positivo per BAAR dopo 3-4 mesi di trattamento adeguato.

Il NICE considera l'infezione da HIV come un fattore di rischio per resistenza ai farmaci antitubercolari; una recente analisi dei casi di TB in Inghilterra nel periodo 1999-2005 non ha confermato questa associazione.

U) *DOT*: osservazione diretta dell'assunzione della terapia, ossia l'osservazione del paziente da parte di un operatore sanitario mentre assume materialmente la terapia antitubercolare.

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

quindi data nei seguenti casi: forme polmonari escreteo-positive, fallimenti terapeutici, farmacoresistenza, recidive, infezione da HIV, precedenti trattamenti antitubercolari, tossicodipendenza attiva o pregressa, malattie psichiatriche e demenze, precedente non aderenza al trattamento.

Il clinico che ha in cura un paziente con tubercolosi si assume un'importante responsabilità di sanità pubblica; egli deve assicurare non solo la prescrizione di un'adeguata terapia, ma anche accertare l'aderenza del paziente al trattamento antitubercolare sino al suo completamento. Il clinico deve specificare chiaramente la modalità di somministrazione dei farmaci antitubercolari. Fanno parte integrante del corretto trattamento antitubercolare un'adeguata informazione sulla malattia (Par. 8.1.3), l'educazione del paziente alla terapia e la continua supervisione del trattamento antitubercolare da parte del personale infermieristico. Uno studio randomizzato ha mostrato che l'educazione sanitaria da parte di personale infermieristico favorisce il completamento della terapia, mentre non vi è prova che ciò accada quando lo stesso compito viene svolto da personale medico. Di contro, uno studio randomizzato su tossicodipendenti non ha riscontrato alcun effetto significativo di programmi di educazione sanitaria.

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

Nei casi nei quali sia raccomandata la metodica DOT, il personale infermieristico deve controllare direttamente al letto del paziente che egli assuma le compresse dei farmaci antitubercolari, che vanno di norma somministrate una volta al giorno (Par. 10). La terapia somministrata al paziente lasciandogli le compresse, senza verificarne l'assunzione, si deve considerare come autosomministrata.

Il personale infermieristico dovrà valutare l'aderenza al trattamento antitubercolare (p.e. chiedere al paziente quali e quante compresse ha assunto ed il loro aspetto esterno; se rispetta gli orari di somministrazione dei farmaci antitubercolari, ecc.), informare il paziente sulle corrette procedure operative

(Allegato 2) per la raccolta dei campioni microbiologici (p.e. per l'espettorato verificare l'idoneità del campione) e segnalare eventuali problemi sia nella gestione della DOT sia nella osservazione dell'isolamento respiratorio. In particolare, nella cartella infermieristica va riportato: data d'inizio; modalità e tempi di somministrazione della terapia antitubercolare; peso corporeo (controllo settimanale); valutazione della sintomatologia correlata alla TB (tosse, sudorazioni notturne, dolore toracico, emoftoe, ecc.) e modificazioni nel corso del ricovero; eventuali effetti collaterali dei farmaci; raccolta dei campioni biologici per la ricerca dei micobatteri.

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

Recentemente una metanalisi (Cochrane) di studi clinici controllati randomizzati ha dimostrato che l'uso esclusivo della metodica DOT non aumenta significativamente il tasso dei pazienti guariti o con trattamento completato nella tubercolosi attiva e nell'infezione tubercolare latente rispetto all'autosomministrazione della terapia. La metodica DOT per essere efficace deve essere intesa come uno tra gli interventi da attuare (p.e. insieme ad informazione/educazione del paziente, assistenza sociale, motivazione del personale sanitario, azioni sui pazienti non aderenti, incentivi, ecc.), e non l'unico, nell'ambito di un trattamento "individualizzato" della tubercolosi, se si vuole raggiungere un tasso di completamento del regime terapeutico antitubercolare superiore all'85%, come raccoman-

dato da CDC/OMS.

In uno studio controllato condotto su 1159 nuovi casi di TB polmonare bacillifera il trattamento standard (HRZE per 2 mesi, seguito da HR per 4 mesi) con compresse in associazione a dosi fisse ha mostrato una non inferiorità nella negativizzazione dell'espettorato al termine del trattamento rispetto ai pazienti trattati con le singole compresse dei farmaci antitubercolari.

1.5 Gravità della malattia tubercolare

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

L'OMS definisce gravi le seguenti forme di TB extrapolmonare: meningea, spinale, miliare/disseminata, pericardica, peritoneale, pleurica estesa o bilaterale, intestinale, urinaria/genitale; meno gravi sono definite le forme linfonodali, pleurica monolaterale, osteoarticolare, cutanea. In base ad un criterio radiologico la forma polmonare si può definire molto avanzata nei casi di lesioni polmonari la cui estensione è maggiore di due terzi del volume di un polmone o l'equivalente in entrambi i polmoni.

Nei paesi con risorse economiche limitate l'OMS definisce una priorità nel trattamento della TB nelle seguenti categorie:

- I forme polmonari bacillifere (nuovi casi); forme polmonari estese non bacillifere (nuovi casi); presenza di infezione da HIV o forme extrapolmonari gravi (nuovi casi);
- II forme polmonari bacillifere: recidive; fallimento terapeutico; trattamento interrotto;
- III forme polmonari non estese non bacillifere (nuovi casi); forme extrapolmonari menogravi (nuovi casi);
- IV casi cronici.

2. MISURE DI ISOLAMENTO RESPIRATORIO

I pazienti con TB polmonare accertata o sospetta devono essere posti in isolamento respiratorio all'arrivo in Accettazione per la loro potenziale contagiosità, che deve essere valutata caso per caso.

Nei casi di TB polmonare accertata o sospetta nel registro dell'Accettazione deve essere riportata insieme alla diagnosi la dizione "Isolamento

respiratorio".

2.1 Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio

L'isolamento respiratorio va attuato [Indicatore 1 - allegato 4] nei casi di TB polmonare/laringea accertati e nei casi sospetti (Par. 1 F) ossia nei pazienti in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione, con trattamento antitubercolare in atto o meno, fino al completamento delle procedure diagnostiche. Di conseguenza l'isolamento respiratorio deve essere messo in atto:

- nei soggetti con evidenza di BAAR all'esame microscopico dell'espettorato/BAL;
- nei soggetti con positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici nell'espettorato/BAL;
- nei soggetti in cui è richiesto l'esame microscopico per BAAR (anche senza trattamento antitubercolare in atto);
- nei soggetti che presentino almeno uno dei seguenti segni e/o sintomi:
 1. tosse persistente da almeno 15 giorni;
 2. emoftoe e sintomatologia respiratoria e sistemica compatibile con tubercolosi;
 3. febbre prolungata (> 7 giorni) associata a:
 - calo ponderale superiore al 10% del peso ideale negli ultimi 3 mesi senza causa nota, o
 - sudorazioni notturne (> 1-2 settimane), o
 - fattori di rischio per TB: precedenti clinici di infezione/malattia tubercolare (ricoveri, trattamenti specifici, test tubercolinico positivo), o contatti prolungati e ravvicinati (ad esempio convivenza, degenza ospedaliera precedente) con persone affette da TB polmonare attiva, o situazioni di elevata promiscuità abitativa, o recente (primi 5 anni di soggiorno in Italia) immigrazione da paesi ad elevata endemia (Allegato 1);
 4. febbre prolungata (> 7 giorni) associata a quadro Rx del torace suggestivo di TB: infiltrato apicale (nei soggetti HIV+ in fase di avanzata immunodepressione anche localizzato nei lobi medio-inferiore) o escavazioni o adenopatia ilare o lesioni nodulari/miliariche diffuse. Va considerato che nessun quadro radiologico, in particolare nei soggetti HIV+, permette di escludere a priori la TB, compreso un Rx del torace normale.

L'applicazione dei criteri 1-4 deve essere consi-

derata nei casi di sospetto diagnostico di TB. È evidente che i criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio vanno applicati non solo nei pazienti che accedono all'Accettazione dell'Istituto ma anche per i pazienti visitati presso gli ambulatori/day hospital.

Sono stati segnalati in letteratura casi di trasmissione aerea da ascessi tubercolari aperti; nel caso di lesioni tubercolari "drenanti" secrezioni si raccomanda l'adozione delle precauzioni per secrezioni/drenaggi per le forme di TB extrapolmonare (trasmissione per contatto e per via aerea). Le precauzioni vanno sospese quando si ha una risposta clinica al trattamento e le secrezioni sono cessate (in caso di persistenza ottenere tre esami colturali negativi). Analogamente alle altre forme di TB extrapolmonare va sempre esclusa la contemporanea localizzazione polmonare.

Per le ulteriori misure dell'isolamento respiratorio si rimanda al protocollo operativo in vigore nell'INMI redatto da: C.I.O., Dipartimento di Epidemiologia, S.P.P. e U.O. Accettazione.

L'esecuzione di esami, prestazioni e consulenze non urgenti nei soggetti con TB bacillifera va di norma differita al momento in cui il paziente non è più in isolamento respiratorio, a meno che non siano necessari per la decisione clinica e/o la strategia terapeutica e/o la definizione indifferibile della localizzazione extrapolmonare di TB. L'isolamento respiratorio non deve rappresentare motivo di ritardo diagnostico di una patologia concomitante o alternativa.

Nei soggetti con TB bacillifera le consulenze specialistiche vanno eseguite, quando possibile, a letto del paziente; nei casi di richiesta di esami o consulenze urgenti va sempre specificata la motivazione dell'urgenza.

Nel caso in cui una persona affetta da una forma di TB contagiosa ricoverata presso l'INMI si autodimetta, eludendo la sorveglianza del personale o contro il parere dei medici curanti, va fatta immediata comunicazione scritta (analogamente ad altre patologie) alla Direzione Sanitaria che provvederà a segnalare l'autodimissione del paziente al Servizio Igiene Pubblica della ASL RMD.

2.2 Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio

L'isolamento respiratorio può essere sospeso quando il paziente è da considerarsi non più

contagioso [Indicatore 2 - allegato 4]; questo avviene quando vi è un'evidente risposta clinica e batteriologica al trattamento antitubercolare, ovvero quando nei pazienti bacilliferi si verificano le tre seguenti condizioni:

1. scomparsa della febbre (da almeno una settimana) e scomparsa o quasi della tosse,
e
2. il paziente ha assunto regolarmente la terapia antitubercolare (direttamente osservata o paziente affidabile e assunzione regolarmente controllata) per un periodo di almeno 2 settimane con almeno 3 farmaci per la quale *M. tuberculosis* è sensibile o probabilmente tale,
e
3. si hanno tre esami microscopici negativi per BAAR ottenuti in giorni diversi (o due esami negativi se ottenuti da espettorato indotto).

Nei pazienti con TB attiva ed esami microscopici negativi per BAAR, che hanno iniziato il trattamento antitubercolare su base clinica (Par. 1.D.3) o sulla base della positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici, ai fini della sospensione dell'isolamento respiratorio sono necessarie solo le condizioni 1 e 2.

Nei casi sospetti (Par. 1 F) in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione ed il clinico decide di non iniziare il trattamento antitubercolare, l'isolamento respiratorio può essere sospeso quando si hanno tre esami microscopici negativi ottenuti in giorni diversi (o due esami negativi se eseguiti da espettorato indotto).

Infine, l'isolamento respiratorio può essere sospeso quando la diagnosi di TB è stata esclusa, oppure quando il clinico ha posto una diagnosi alternativa che giustifica la sintomatologia del paziente; in questi casi nella cartella clinica è riportata la sospensione del trattamento antitubercolare (se in atto) e/o delle procedure diagnostiche per tubercolosi (p.e. ricerca BAAR nell'espettorato).

Nella cartella clinica va sempre riportata la data della sospensione dell'isolamento respiratorio.

Si ribadisce che l'uso dei test di amplificazione degli acidi nucleici nella TB polmonare non è giustificato per il controllo dell'efficacia della terapia antitubercolare.

Si precisa che ai fini della sospensione dell'isolamento respiratorio la raccolta dei tre espettorati può essere eseguita a distanza 8-24 ore uno dall'altro (p.e. 2 campioni di espettorato del primo mattino in due giorni ed il terzo campione

nel pomeriggio).

Alla dimissione del paziente dall'INMI si valuta l'aderenza alla terapia antitubercolare. In caso di scarsa aderenza si procede, ove non praticata, alla somministrazione della terapia con metodica DOT in regime di ambulatorio/day hospital.

2.3 Criteri per l'isolamento domiciliare dei pazienti bacilliferi

I pazienti affetti da TB escreato-positiva possono essere dimessi dall'INMI in isolamento domiciliare qualora siano soddisfatti tutti i seguenti criteri:

1. risposta clinica al trattamento antitubercolare definita come scomparsa della febbre da almeno una settimana e scomparsa o riduzione della tosse;
2. risposta batteriologica definita come riduzione del numero di BAAR osservati all'esame microscopico alla dimissione rispetto all'esame microscopico eseguito all'ingresso;
3. garantita osservanza della terapia (direttamente osservata o paziente affidabile e assunzione regolarmente controllata) con almeno 3 farmaci per la quale *M. tuberculosis* è sensibile o probabilmente tale per un periodo di almeno 2 settimane;
4. nell'abitazione sia presente una camera da letto ad uso esclusivo, areata all'esterno ed un bagno separato;
5. sia possibile raggiungere telefonicamente il paziente;
6. i contatti familiari (già esposti al paziente) non presentino un elevato rischio di contrarre TB attiva (p.e. bambini e soggetti immunocompromessi) e non siano presenti nel domicilio al momento della dimissione soggetti non esposti precedentemente al paziente;
7. il paziente accetta di uscire di casa esclusivamente per i controlli clinici fino all'avvenuta negativizzazione dell'esame microscopico dell'espettorato;
8. sia garantita dall'INMI o dal Medico di base la presa in carico del paziente fino al completamento della terapia antitubercolare.

I pazienti affetti da TB escreato-positiva dimessi dall'INMI in isolamento domiciliare saranno visitati presso gli ambulatori/day hospital con le stesse procedure e misure di controllo riservate ai pazienti in ricovero ordinario affetti da TB bacillifera (norme di isolamento respiratorio, uso dei dispositivi di protezione individuale per

i pazienti e gli operatori, esecuzione di esami radiologici, ecc.); in particolare si raccomanda che la raccolta dell'espettorato sia eseguita il giorno stesso della visita presso il domicilio del paziente.

I casi di TB escreato-positiva dimessi dall'INMI in isolamento domiciliare devono essere segnalati con comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria, che provvederà a prendere contatto con il Servizio di Igiene Pubblica della ASL. Analogamente il clinico deve dare immediata comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria nel caso in cui il paziente dimesso in isolamento domiciliare e preso in carico dall'INMI (ambulatorio/day hospital) per il follow-up non si presenti ai controlli previsti.

Il monitoraggio e la gestione dell'isolamento domiciliare è di competenza del Servizio di Igiene Pubblica territoriale; sono altresì compiti del SIP competente per territorio l'informazione del paziente, l'informazione/formazione sia delle persone che assicurano l'assistenza a domicilio sia dei familiari sulle modalità di gestione dell'isolamento, sull'uso dei dispositivi di protezione individuale e sul trattamento dei materiali.

Di seguito vengono riportate alcune raccomandazioni di carattere generale per il paziente ed i familiari.

- Il paziente deve restare nella stanza, utilizzando un bagno e salviette/asciugamani diversi dal resto della famiglia. La porta della stanza deve restare chiusa sia che il paziente vi sia presente o meno. La stanza deve essere aerata frequentemente, possibilmente più volte al giorno. Il paziente deve portare sempre una maschera chirurgica se esce dalla camera o se un'altra persona è presente nella camera, anche se munita di dispositivo di protezione individuale.
- Gli altri componenti della famiglia non devono manipolare o condividere oggetti che la persona malata abbia utilizzato, a meno che l'oggetto non sia stato lavato accuratamente con acqua e sapone o un prodotto per la pulizia da parte della persona che assicura le cure. La visita di estranei deve essere limitata.
- Lenzuola, asciugamani e vestiti del malato possono essere lavati con gli abiti degli altri componenti della famiglia, anche in lavatrice; non devono essere lasciati in attesa all'esterno della camera, dove gli altri componenti della

famiglia potrebbero venire in contatto. I fazzoletti di carta, le maschere chirurgiche e altri materiali fortemente contaminati vanno gettati, possibilmente dallo stesso paziente, in un sacco di plastica che sarà ben chiuso e eliminato con le altre immondizie domestiche. Gli altri oggetti manipolati dal paziente (posate, stoviglie) vanno pulite dalla persona che fornisce assistenza (o poste nella lavastoviglie) immediatamente dopo che sono uscite dalla camera del paziente. Le superfici o oggetti contaminati direttamente da goccioline di saliva, da sangue e liquidi corporei vanno puliti e disinfettati, indossando guanti, con candeggina domestica diluita 1:50 (che corrisponde a sodio ipoclorito 1.000 ppm) o con altro valido principio attivo.

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

3. INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE (ITL)

3.1. Screening dell'infezione tubercolare latente

I seguenti soggetti, ad elevato rischio di ITL, devono essere sottoposti a screening (accertamento tubercolinico mirato) con test di intradermoreazione secondo Mantoux (AI) [Indicatore 3 - allegato 4]: contatti di un caso di TB attiva, soggetti con infezione da HIV, soggetti trapiantati o immunodepressi (p.e. sottoposti a terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisone per più di un mese o a terapie immunosoppressive quali p.e. farmaci con azione anti-TNF α) o con patologie/condizioni favorevoli la TB (Par. 1.C.2), soggetti con esiti fibrotici di TB all'Rx torace, immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 1) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, soggetti tossicodipendenti per via ev o abuso di cocaina per via endonasale, soggetti senza fissa dimora, soggetti reclusi in istituti di correzione e pena, soggetti esposti a rischio professionale.

Tutti i contatti di un caso di TB attiva, se negativi al primo controllo, devono ripetere il test tubercolinico dopo 10-12 settimane dall'esposizione al caso di TB attiva.

HIV aumentata drammaticamente la probabilità della progressione in breve tempo dell'infe-

zione tubercolare a malattia clinicamente attiva (anche nel primo anno di infezione da HIV). I soggetti con infezione da HIV vanno informati che lavorare in alcuni ambienti confinati, quali istituti di correzione e pena, dormitori per soggetti senza fissa dimora, ospedali o reparti che assistono pazienti con TB, aumenta il rischio di esposizione a *M. tuberculosis* (BIII).

In tutte le persone con infezione da HIV va eseguito lo screening dell'ITL (di norma al primo accesso nell'INMI), se non documentazione di un precedente test tubercolinico positivo, mediante intradermoreazione con PPD (Par. 1.C); in questi casi è consigliato, contemporaneamente all'intradermoreazione con PPD, l'uso dei test IFN- γ su sangue (QuantiFERON®-TB Gold o T-SPOT.TB® ; vedi par. 4.1). L'uso dei test IFN- γ su sangue è consigliato anche nei soggetti vaccinati con BCG, nei bambini (> 5 anni) contatti stretti di TB attiva e nei soggetti immunodepressi (p.e. sottoposti a terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisone per più di un mese o a terapie immunosoppressive come i soggetti trapiantati). La negatività dei test IFN- γ su sangue in presenza di un test tubercolinico negativo nei bambini, nei soggetti immunodepressi non HIV e nei soggetti HIV+ deve essere interpretata con cautela.

Non è più raccomandata l'esecuzione routinaria di test di reattività cutanea (ad esempio Multitest) per la valutazione del grado di anergia.

Nei soggetti HIV+ PPD negativi ed evidenza di immunoricostruzione dopo terapia antiretrovirale (p.e. risalita dei linfociti CD4+ sopra 200/mm³ o aumento dei CD4+ di almeno 200/mm³ dopo HAART) è raccomandata la ripetizione del test tubercolinico (AII).

Nei soggetti candidati/sottoposti a trapianto di organo solido, in considerazione dell'elevata percentuale di soggetti anergici, è raccomandato contemporaneamente all'intradermoreazione con PPD (da eseguire nella valutazione per l'inserimento in lista d'attesa e da ripetere, se negativa, dopo 1-2 settimane) il test QuantiFERON®-TB Gold (vedi par. 4.1). Nei soggetti candidati/sottoposti a trapianto i fattori associati ad un aumentato rischio di riattivazione di TB sono: provenienza da paesi ad elevata endemia (Allegato 1); storia di pregressa TB o esposizione a soggetti con TB attiva; recente acquisizione di ITL; presenza di lesioni compatibili con pre-

gressa TB all’Rx torace; ricevere dosi più elevate di immunosoppressori (p.e. rigetto), IRC in emodialisi (trapianto di rene).

La tubercolosi può essere trasmessa con il trapianto di organi quali rene, polmone e fegato; di conseguenza, i donatori viventi devono eseguire lo screening di ITL.

4. PROTOCOLLO DIAGNOSTICO NEI CASI DI TUBERCOLOSI POLMONARE ATTIVA O SOSPETTA (Par. 1.D - 1.F)

La localizzazione polmonare è la presentazione clinica più frequente della TB attiva; le forme polmonari con esame microscopico diretto dell’espettorato positivo per BAAR sono le più importanti fonti di infezione presenti nella collettività. Nei soggetti HIV+ con patologia polmonare deve sempre essere sospettata la TB.

4.1. Ruolo del Laboratorio

La diagnosi certa di TB è primariamente microbiologica (esame microscopico confermato dall’isolamento culturale).

In caso di sospetta TB polmonare si inviano 3 campioni di espettorato spontaneo (almeno 5 ml) ottenuti in giorni diversi (almeno uno del primo mattino), su ognuno dei quali richiedere l’esame microscopico e colturale per micobatteri [Indicatore 5 - allegato 4]. Nei casi di forte sospetto clinico di TB (come definito nel paragrafo 1.F) il reparto provvederà a richiedere sui primi 2 campioni di espettorato i test di amplificazione degli acidi nucleici (da segnalare sulla richiesta inviata al laboratorio). Nei suddetti casi non ci sono indicazioni ad inviare in laboratorio ulteriori campioni di espettorato.

Prima di inviare il campione in Laboratorio, il personale infermieristico deve verificare l’idoneità del campione stesso (espettorato e non saliva).

Le procedure operative per la raccolta dei campioni biologici sono riportate nell’allegato 2.

Procedure diagnostiche alternative (in ordine di priorità) da applicare nei casi in cui non sia possibile raccogliere entro 48 ore dal sospetto diagnostico (evidentemente prima se il paziente riferisce di non essere in grado di espettorare) campioni idonei di espettorato:

1. espettorato indotto (due campioni ottenuti in giorni diversi);
2. lavaggio broncoalveolare (eseguito nel sito di

malattia);

3. aspirato gastrico (due campioni ottenuti in giorni diversi).

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

- soggetti HIV- con sospetto di malattia disseminata e quadro radiologico di TB miliare;
- soggetti HIV+ forte sospetto clinico di TB (come definito nel paragrafo 1.F);
- febbre prolungata (> 7 giorni);
- conta dei linfociti CD4+ al di sotto di 100/mm³;
- non profilassi in atto per MAC.

Nei suddetti casi va inviata in laboratorio un solo flacone di emocoltura raccolta nell’arco di 24 ore, indipendentemente dalla febbre; non è indicato l’invio in laboratorio di ulteriori campioni di emocolture per micobatteri.

Nei casi di sospetta localizzazione extrapolmonare, ed a stretto giudizio del clinico, l’esame colturale ed i test di amplificazione degli acidi nucleici per micobatteri possono essere estesi ad altri campioni biologici (vedi allegato 2); la ricerca di micobatteri nelle urine deve essere richiesta solo nei casi di sospetta localizzazione genito-urinaria (sono sufficienti 3 campioni di urine ottenuti in 3 giorni diversi). Nella diagnosi di sospetta TB extrapolmonare va inoltre considerata l’esecuzione di biopsie e/o agoaspirati.

In caso di esame microscopico diretto positivo per BAAR, il laboratorio:

- comunica telefonicamente entro un giorno dalla raccolta la risposta al reparto, che provvederà a non inviare ulteriori campioni nei giorni successivi (l’orario della segnalazione di espettorato BAAR+ deve essere riportato nel diario clinico del paziente);
- esegue esame colturale con metodo classico e con metodo rapido a rilevazione fluorimetrica;
- esegue test di amplificazione degli acidi nucleici solo nei casi in cui l’identificazione di specie sia specificamente richiesta dopo la notifica telefonica del Laboratorio.

In caso di esame microscopico diretto negativo per BAAR, il laboratorio:

- esegue esame colturale con metodo classico e con metodo rapido a rilevazione fluorimetrica.

Interpretazione dei test di amplificazione degli acidi nucleici:

- Se ambedue i campioni sono positivi al test di amplificazione degli acidi nucleici con sonda RNA la diagnosi di TB attiva è confermata

(diagnosi probabile - vedi Par. 1.D.2)

- Se si verifica una discordanza nel risultato dei due campioni al test di amplificazione degli acidi nucleici (p.e. primo esame positivo, secondo esame negativo) la decisione di iniziare il trattamento antitubercolare e di proseguire l'isolamento respiratorio si deve basare sul giudizio del clinico.
- Se ambedue i campioni sono negativi per *M. tuberculosis* bisogna considerare che la negatività dei test di amplificazione degli acidi nucleici nei soggetti con esami microscopici diretti negativi per BAAR, allontana, ma non esclude, la diagnosi di TB attiva; la decisione di iniziare il trattamento antitubercolare e di proseguire l'isolamento respiratorio (Par. 2.2) si deve basare sul giudizio del clinico.

Nel caso di esecuzione di lavaggio broncoalveolare per sospetta TB su un campione verrà eseguito test di amplificazione degli acidi nucleici.

La ricerca di *M. tuberculosis* con metodiche di diagnostica molecolare (test di amplificazione degli acidi nucleici con sonda RNA o PCR su DNA) va riservato ai casi di forte sospetto clinico di TB attiva e non è giustificato per il controllo dell'efficacia della terapia antitubercolare. La decisione di iniziare il trattamento antitubercolare in caso di positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici si deve basare sul giudizio del clinico; la negatività dei test di amplificazione degli acidi nucleici su campioni non respiratori (in particolare liquido pleurico, liquor, urine) non esclude a priori la diagnosi di TB extrapolmonare.

La ricerca con sonda RNA è indicata su campioni di espettorato, urine e liquidi estratti da cavità corporee ("liquido pleurico", "liquido peritoneale", "liquido pericardico", ecc.).

La ricerca tramite PCR su DNA può essere effettuata su urine, aspirato di linfonodo, biopsie, liquido pleurico, tessuti paraffinati ed in particolare su liquor e sangue.

Nei casi di sospetto di BAAR non vitali (espettorato persistentemente positivo in pazienti adeguatamente trattati, con risposta clinico-radiologica alla terapia e colture negative) richiedere sonda RNA per *M. tuberculosis* e non PCR su DNA (specificare le motivazioni della richiesta al Laboratorio).

L'esecuzione del test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e isoniazide (GenoType® MTBDRplus test), che si esegue

nei campioni di espettorato positivi per BAAR, è raccomandato nei seguenti casi (da specificare nella richiesta): soggetti precedentemente trattati per almeno un mese con farmaci antitubercolari; soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione di un caso resistente a R o H o MDR; soggetti provenienti da paesi ad elevata prevalenza di ceppi MDR (Allegato 1); soggetti con esame microscopico dell'espettorato ancora positivo per BAAR dopo 2 mesi di trattamento adeguato, se non ancora disponibile il test di farmacosenibilità. La sensibilità e specificità del test GenoType® MTBDRplus da campioni microscopici positivi è 97% e 95% per rifampicina e 90% e 100% per isoniazide rispettivamente.

Nella richiesta di esami microbiologici vanno riportate le seguenti notizie: precedente trattamento antitubercolare, precedente isolamento con eventuale test di farmacosenibilità del ceppo, condizione rispetto alla sieropositività per HIVAb.

Test di farmacosenibilità

Sul primo ceppo isolato si esegue:

- test di farmacosenibilità con metodo classico su terreno solido per farmaci di prima linea (H, R, E, Z, S) più Am, RFB, Ofx, PAS, etionamide.
- test di farmacosenibilità con metodo rapido (MGIT con rilevazione a fluorescenza) su farmaci di prima linea (H, R, E, Z, S).

Nei casi di TB MDR/XDR vanno richiesti test di farmacosenibilità per gli altri farmaci antitubercolari (cicloserina, claritromicina, amoxicillina/acido clavulanico, ecc.).

In caso di riscontro di resistenza ai farmaci antitubercolari il laboratorio comunica telefonicamente la risposta al reparto

Diagnosi immunologica di infezione/malattia tubercolare

L'evidenza che *M. tuberculosis* evoca in vitro una forte risposta immunitaria cellulo-mediata con elevata produzione di interferone-gamma (IFN- γ) è stato il presupposto per lo sviluppo di nuovi test nella diagnosi di infezione/malattia tubercolare. Nell'INMI è in avanzata fase di validazione un test su sangue che misura la quantità di IFN- γ con metodo ELISPOT ed immuno-enzimatico in risposta a componenti specifiche di *M. tuberculosis* come ESAT-6 e

CFP-10 che risultano assenti in *M. bovis*, BCG e nella maggior parte dei micobatteri ambientali (che, viceversa, influenzano la risposta in vitro ed in vivo al PPD). In particolare è stato dimostrato che la risposta in vitro ai peptidi selezionati di ESAT-6 e CFP-10 si associa alla tubercolosi attiva. Al contrario i soggetti con infezione tubercolare latente, identificati dalla positività all'intradermoreazione tubercolinica, riconoscono solo la proteina intera di ESAT-6 o CFP-10, non i peptidi selezionati.

L'esecuzione del test ELISPOT ed immunoenzimatico per la diagnosi immunologica di infezione/malattia tubercolare rappresenta un rilevante ausilio al clinico e si aggiunge, pur senza sostituirla, all'intradermoreazione tubercolinica nella diagnosi di ITL (contatti di TB attiva). Inoltre, essendo dotato di elevata sensibilità e soprattutto elevata specificità vs l'intradermoreazione secondo Mantoux (e maggiore specificità vs gli altri test IFN-g su sangue), è utile:

- nella diagnosi di TB attiva polmonare ed extrapulmonare, in particolare nei pazienti con sospetto esclusivamente clinico/radiologico di malattia (esami batterioscopici e colturali negativi; Par. 1.D.3),
- nel monitoraggio precoce di efficacia della terapia antitubercolare.

I test basati sulla quantizzazione dell'IFN-g, rilasciato dalle cellule T del sangue periferico in risposta agli antigeni specifici di *M. tuberculosis*, disponibili in commercio sono QuantiFERON®-TB Gold (metodo ELISA su sangue intero) e T-SPOT.TB® (metodo ELISPOT su cellule mononucleate del sangue); quest'ultimo, in uno studio su 393 soggetti ha mostrato una maggiore sensibilità nella diagnosi di ITL nei contatti stretti vs QuantiFERON®-TB Gold.

Nell'INMI il test QuantiFERON®-TB Gold si affianca all'intradermoreazione secondo Mantoux nella diagnosi di ITL, ed è eseguito dal Laboratorio Analisi su richiesta del clinico. In considerazione della prevalenza non particolarmente elevata di ITL nella nostra area, il test su sangue è consigliato nello screening dell'ITL, insieme all'intradermoreazione secondo Mantoux, nei soggetti vaccinati con BCG, nei soggetti con infezione da HIV, nei soggetti immunodepressi non HIV (p.e. soggetti sottoposti a terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisone per più di un

mese o a terapie immunosoppressive come i soggetti trapiantati) e nei bambini (> 5 anni) contatti stretti di TB attiva (i test IFN- γ su sangue hanno dimostrato una maggiore specificità vs test tubercolinico). Gli antigeni micobatterici sono già contenuti nelle speciali provette vacutainer utilizzate per il prelievo che devono essere richieste al Laboratorio per il singolo paziente. È necessario che il paziente esegua, insieme al test QuantiFERON®-TB Gold, l'intradermoreazione di Mantoux e che sia compilata una scheda, fornita dal Laboratorio, nella quale devono essere specificate le motivazioni della richiesta.

Nei pazienti con sospetto di deficit immunitario della risposta cellulare, insieme al test QuantiFERON®-TB Gold va richiesto il test di stimolazione dei linfociti con PHA, che permette di verificare la risposta dei linfociti al mitogeno, e che viene eseguito con lettura della produzione di IFN- γ a seguito dello stimolo. Il prelievo è eseguito su una speciale provetta da richiedere al Laboratorio Analisi.

4.2. Ruolo della Radiologia

La *radiografia standard* del torace riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi della TB polmonare.

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

Il 9 % dei soggetti HIV+ con TB polmonare accertata ricoverati nell'ultimo decennio nell'INMI ha presentato all'ingresso un Rx torace nella norma e tre esami microscopici diretti dell'espettorato negativi per BAAR.

La *TAC del torace* (HRTC o TAC con/senza mezzo di contrasto) va di norma eseguita:

- per identificare la presenza di adenopatie ilomediastiniche sospettate alla radiografia standard del torace o dall'evidenza di allargamento della carena alla broncoscopia e nell'emoftoe massiva per valutare l'esecuzione dell'embozzazione delle arterie bronchiali (TAC mdc);
- per la diagnosi differenziale con altre patologie polmonari (alcune delle quali possono presentarsi anche in associazione alla TB) quali neoplasie, ascessi, infezioni fungine, fibrosi polmonari, malattie interstiziali (TAC con /

- senza mdc o HRTC);
- nei pazienti con Rx torace negativo e forte sospetto clinico di TB (TAC senza mdc o HRTC) (Par. 1.F).

L'utilizzo routinario di TAC senza mdc o HRCT del torace nella TB accertata non è indicato e deve essere riservato a protocolli di validazione diagnostici e prognostici.

Nella diagnosi di sospetta TB extrapolmonare va inoltre considerato il ruolo, spesso determinante, delle varie tecniche di imaging, le cui indicazioni sono riportate nel paragrafo 6 relativo alla TB extrapolmonare (Par.6.1).

L'esecuzione di esami radiologici non urgenti (p.e. ecografia dell'addome per epatopatia cronica) nei soggetti con TB bacillifera va di norma differita al momento in cui il paziente non è più in isolamento respiratorio, a meno che non siano

necessari per la decisione clinica e/o la strategia terapeutica e/o la definizione indifferibile della localizzazione extrapolmonare di TB; l'isolamento respiratorio non deve rappresentare motivo di ritardo diagnostico di una patologia concomitante o alternativa.

Nei casi di richiesta di esami urgenti va sempre specificata la motivazione dell'urgenza.

Nelle richieste di esecuzione di esami radiologici va sempre specificato che il paziente è posto in isolamento respiratorio e se è in grado di deambulare.

6. DIAGNOSI DELLA TUBERCOLOSI EXTRAPOLMONARE

6.1 Tecniche di imaging indicate nella diagno-

Localizzazione	Indagine indicata	Commento
Linfonodale sede superficiale	US	US rappresenta la metodica di elezione nello studio delle stazioni linfonodali superficiali, identificando linfadenomegalie e alterazioni strutturali.
Linfonodale sede profonda (addomino-pelvica)	TAC addome con mdc / RM addome con mdc US	TAC consente di identificare la presenza di linfadenomegalie e alterazioni strutturali nodali nelle stazioni mesenteriche, lomboaortiche ed iliache. US è la tecnica di imaging nel follow up delle localizzazioni identificate con TAC, qualora la sede e le caratteristiche strutturali rappresentino parametri accessibili alla metodica.
Osteoarticolare: - colonna vertebrale	RM con mdc	RM rappresenta la metodica di elezione perchè permette di identificare sia le alterazioni osteoarticolari che l'eventuale diffusione dell'infezione ai tessuti circostanti.
- scheletro appendicolare	Rx TAC	Rx rappresenta la tecnica di valutazione iniziale. TAC rappresenta l'esame di seconda istanza che valuta i rimaneggiamenti morfologici e strutturali dell'osso.
- articolazioni e tessuti molli periarticolari	RM US RM TAC	RM valuta la diffusione alle articolazioni e ai tessuti molli. US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale. RM rappresenta la tecnica di elezione. TAC valuta i rimaneggiamenti morfologici e strutturali dell'osso.
Pericardica	US	Metodica di elezione
Encefalica / Meningea	RM TAC	RM rappresenta la metodica di elezione nello studio dell'encefalo e delle meningi. TAC è da riservare agli studi richiesti in urgenza e ai pazienti con controindicazioni alla RM.
Malattia disseminata	TAC total body con mdc	L'esame consente una valutazione di tutti i distretti corporei.
Genitourinaria	Uro TAC con mdc/Uro RM	L'esame rappresenta la metodica di elezione nello studio dell'apparato urinario e consente inoltre una valutazione panoramica dell'addome, permettendo di identificare eventuali ulteriori localizzazioni addominali di malattia.

segue

Apparato gastrointestinale	Rx app. digerente US TAC addome con mdc	Metodica di elezione per lo studio delle alterazioni parietali, anche mucose nelle fasi iniziali. Utile nell'identificazione e nel follow up delle alterazioni parietali e extraparietali. TAC consente una valutazione panoramica dell'addome e permette perciò l'identificazione e la valutazione dell'estensione sia delle alterazioni parietali nelle fasi conclamate sia delle eventuali localizzazioni di malattia addomino pelvica extraintestinale.
Peritoneo, omento, mesentere.	TAC addome con mdc US	L'esame consente di identificare la presenza di ascite e di alterazioni del peritoneo, dell'omento e del mesentere. L'esame è utilizzato nell'identificazione di modeste quantità di ascite e nel suo follow up.
	TAC addome con mdc / RM addome con mdc US	L'esame consente di identificare alterazioni dimensionali e lesioni focali. US è la tecnica di imaging nel follow up delle localizzazioni identificate con TAC, qualora la sede e le caratteristiche strutturali rappresentino parametri accessibili alla metodica
Pelvi	US RM	US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale. RM è la metodica di elezione.

si di TB extrapolmonare

7. MODALITÀ DI NOTIFICA DELLA TUBERCOLOSI

Compilare scheda di notifica di malattia infettiva (patologia di classe III) entro 2 giorni dalla formulazione della diagnosi, anche sospetta, di TB specificando i criteri diagnostici (Par. 1.D) [Indicatore 10 - allegato 4]. In caso di TB sospetta e decisione da parte del clinico di iniziare la terapia, la data di diagnosi è quella dell'inizio del trattamento antitubercolare.

Nei pazienti HIV+ compilare scheda di notifica di caso di AIDS (se non precedentemente segnalato).

7.1. Trattamento sanitario obbligatorio

Nel caso in cui una persona affetta da una forma di TB contagiosa non intenda sottoporsi alle terapie necessarie e rappresenti un pericolo per la Salute Pubblica, una volta verificata la impraticabilità di tutte le misure alternative, compresa la somministrazione dei farmaci sotto osservazione diretta, si può proporre il trattamento sanitario obbligatorio in regime di ricovero ordinario ai sensi del Testo Unico Leggi Sanitarie (art. 33 L. 833/78; G.U. S.O. n. 40 del 18 febbraio 1999).

È inoltre possibile, dopo aver messo in atto tutte le iniziative rivolte ad assicurare il consenso e la partecipazione del paziente alle cure, richiedere le stesse misure nei confronti dei sog-

getti ricoverati presso l'INMI ed affetti da una forma di TB contagiosa che sono ripetutamente inadempienti nell'osservazione delle misure di isolamento respiratorio e nella corretta assunzione della terapia antitubercolare. La valutazione della proposta di trattamento sanitario obbligatorio dovrà tener conto delle caratteristiche di contagiosità del caso e della resistenza ai farmaci antitubercolari.

8. VALUTAZIONE CLINICA E FOLLOW-UP DELLA TUBERCOLOSI (Par. 1.D. - 1.F)

8.1 Valutazione clinica iniziale (durante la degenza ordinaria)

Obiettivo: identificazione e trattamento tempestivo dei soggetti con TB attiva.

Protocollo da applicare a: soggetti con TB attiva o sospetta (Par. 1.D-1.F) che devono iniziare il trattamento antitubercolare (grado AII).

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

Ogni UU.OO. garantisce al paziente le procedure diagnostico-terapeutiche descritte nel presente protocollo in aderenza agli standard inter-

nazionali per la cura della TB definiti da OMS, CDC, ATS, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease e dal Ministero della Salute.

8.1.2. Vanno raccolte informazioni dettagliate su: a) eventuale precedente trattamento del paziente, in particolare: schema terapeutico, dosi, compliance, modalità di somministrazione (DOT o autosomministrata), esito, eventuali reazioni avverse; b) test di farmacosenibilità eseguiti su eventuali precedenti isolamenti; c) eventuale malassorbimento; d) provenienza da paesi ad elevata endemia tubercolare e pattern di farmacosenibilità della popolazione (Allegato 1); e) precedente residenza in ambienti confinati (prigioni, rifugi per senzatetto, ecc.); f) eventuali contatti con casi di TB MDR e test di farmacosenibilità del ceppo isolato dal caso-indice; g) presenza di fattori di rischio per epatite tossica (Par. 9.4).

8.1.3. Nella cura della TB è essenziale un'efficace comunicazione tra medico e paziente, al fine di ottenere un'ottimale aderenza alla terapia e quindi la guarigione del paziente. Il paziente, dopo che sono stati valutati i suoi bisogni, deve acquisire consapevolezza circa il proprio stato di salute ed assumerne piena responsabilità, mediante la partecipazione al piano di cura, condividendo le decisioni che lo riguardano e, conseguentemente, adottando comportamenti coerenti.

Il paziente va adeguatamente informato (con la presenza di un mediatore culturale, se necessario):

- sulla malattia e sulla sua modalità di trasmissione;
- sulle condizioni cliniche, sulla prognosi e sulla terapia prescritta (nome, dosaggio, modalità di assunzione e possibili effetti collaterali dei farmaci: p.e. comparsa di sintomatologia compatibile con epatite tossica; p.e. le donne che assumono contraccettivi orali e presentano vomito dopo l'assunzione della terapia antitubercolare vanno informate sulla necessità di assumere i contraccettivi a distanza di ore dall'assunzione dei farmaci antitubercolari);
- sulla durata della terapia e sulla necessità di completare il trattamento per ottenere la guarigione;
- sull'assicurazione che l'INMI "L.Spallanzani" si prenderà cura della sua persona nelle varie

forme di assistenza erogabili fino al completamento della terapia e del follow-up, se necessario, della tubercolosi;

- sulla possibilità di partecipare o meno a studi sulla tubercolosi senza alcuna significativa modifica dell'efficacia della cura antitubercolare;
- sulla mancata guarigione in caso di non corretta o incompleta assunzione dei farmaci e sulla possibilità di contagiare altre persone in caso di mancata guarigione;
- sulla finalità dell'isolamento respiratorio e sulle sue modalità di attuazione (Par. 2);
- sulla necessità di coprire la bocca ed il naso con un fazzoletto quando tossisce o starnutisce;
- sui rischi di insorgenza della farmacoresistenza per una non corretta o incompleta assunzione dei farmaci;
- su come produrre un espettorato valido (Allegato 2);
- se fumatore, sulla necessità di smettere di fumare (il fumo di tabacco è un fattore di rischio per ITL e, soprattutto, TB attiva; inoltre aumenta il rischio di recidive, oltre che essere associato a forme più gravi di TB);
- che l'assunzione di alcolici durante il trattamento della TB deve essere tassativamente evitata, soprattutto per coloro che ne assumono elevate quantità e che l'abuso alcolico è significativamente associato a forme cavitari.

Il paziente si assume la responsabilità di:

- informare in modo completo il personale sanitario sulla storia clinica (anamnesi, allergie) e sui contatti precedenti;
- assumere regolarmente la terapia antitubercolare prescritta ed informare tempestivamente il personale sanitario su eventuali richieste di spiegazioni e/o problemi ad essa connessi;
- osservare scrupolosamente le misure di isolamento respiratorio.

8.1.4 Nella cartella clinica del paziente sono evidenziati:

- data d'inizio del trattamento antitubercolare: nei casi di TB bacillifera il trattamento va iniziato entro un giorno dalla comunicazione dell'esame microscopico;
- esami microscopici, colturali e test di farmacosenibilità (eseguire procedure in Par. 4.1);
- Rx torace (eseguire anche nei casi ad esclusiva localizzazione extrapolmonare) ed eventuale

TAC (Par. 4.2); l'esame radiologico del torace viene ripetuto di norma dopo 4 settimane di terapia e prima della dimissione del paziente. Non è raccomandato per il controllo della malattia l'esecuzione dell'Rx torace prima delle 4 settimane, a meno che non sussistano giustificati motivi (p.e. peggioramento dello stato clinico);

- se si sospetta una forma di TB extrapolmonare vanno prelevati ulteriori campioni microbiologici o istologici ed eventualmente eseguite altre tecniche di imaging (Par.6.1) oltre la radiografia del torace ed esame espettorato;
- risposta del test per la ricerca di anticorpi anti-HIV: nei soggetti affetti da TB attiva o sospetta con sierologia per HIV non nota il test deve essere offerto (previo consenso informato) [Indicatore 11 - allegato 4];
- lettura del test tubercolinico (se non eseguita precedentemente e documentata);
- esami ematochimici al tempo 0: emocromo completo con piastrine, azotemia, creatinemia, glicemia, elettroliti, transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, fosfatasi alcalina, uricemia, albumina, PCR. Se soggetto HIV+ aggiungere: sottopopolazioni linfocitarie, HIV-RNA. Eseguire test di gravidanza nelle donne in età fertile. In letteratura un basso valore sierico dell'albumina (< 2,7 g/dl) è stato associato ad un' aumentata mortalità.

Controllo dopo 2 settimane: emocromo completo con piastrine, glicemia, azotemia, creatinemia, elettroliti, transaminasi, gammaGT, bilirubinemia, uricemia (se terapia in atto con E/Z).

Eseguire test sierologici per HBV e HCV nei soggetti: tossicodipendenti, HIV+, immigrati da Africa-Asia-Europa Est, emodializzati, con epatopatia di ndd. Nei soggetti con fattori di rischio per epatite tossica, monitoraggio più frequente con esami funzionalità epatica (vedi Par. 9.4).

Controllo funzionalità renale (clearance creatinina) nei soggetti con problemi renali, diabete mellito e negli anziani;

- altezza; controllo peso corporeo ogni settimana. Nei soggetti con TB attiva è in generale raccomandato un supplemento nutrizionale, in particolare nei soggetti con calo ponderale o bassi valori di albumina sierica;
- valutazione settimanale del miglioramento di sintomi e segni di TB (particolare sorveglianza

nei casi con fattori di rischio per farmacoresistenza) in base a sede di localizzazione della TB e eventuali rilievi anomali di nuovo riscontro;

- se sospetto di malattia disseminata richiedere, oltre alla emocoltura, una consulenza oculistica: la presenza di noduli della coroide suggerisce una forma miliare;
- valutazione dell'aderenza al trattamento anti-tubercolare (controllo infermieristico); eventuale metodica DOT (Par. 5.2 - 5.4 - 5.5; Par. 1.U);
- garantire, se indicato, un supporto psicologico, in particolare nelle forme MDR/XDR;
- valutazione di eventuali effetti collaterali dei farmaci.

È importante il controllo di possibili patologie concomitanti quali il diabete mellito, il cui scompenso durante la TB attiva può essere associato ad una tardiva negativizzazione delle colture.

L'esame microscopico dell'espettorato viene controllato dopo 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare: se positivo, l'esame è ripetuto dopo 1 settimana, se negativo, ottenere 3 esami in giorni diversi. Se 3 espettorati risultano negativi l'esame viene ripetuto solo in caso di sospetto fallimento terapeutico.

Nelle forme accertate di TB polmonare l'esame colturale dell'espettorato deve essere sempre ripetuto al termine del secondo mese di trattamento nei nuovi casi e del terzo mese di trattamento nei casi già trattati al fine di decidere l'eventuale prolungamento della fase di continuazione della terapia (vedi Par. 8.2) [Indicatori 12/13 - allegato 4].

La positività dell'esame colturale al termine della fase iniziale del trattamento antitubercolare è uno dei fattori di rischio di recidive post-trattamento (vedi Par. 8.4) (tabella I).

8.1.5. Se esame l'esame microscopico è ancora positivo al termine del 2° mese di trattamento o se il paziente non migliora clinicamente (persistenza della febbre, non riduzione della tosse, calo ponderale) si provvede a:

- rivalutare l'aderenza alla terapia (intervistare il paziente; par. 1.U): se il paziente non è aderente, intensificare il controllo infermieristico sull'assunzione dei farmaci ricorrendo alla metodica DOT [Indicatore 14 - allegato 4] che va pianificata anche dopo la negativizzazione dell'espettorato nei controlli sino al termine

Tabella I. Schema dei controlli standard durante la degenza ordinaria ^a

Settimana	Microbiologia	Radiologia	Laboratorio	Clinica
0	Es. microscopico, coltura e ABG ^b	Rx ^c	Schema A ^d	Anamnesi tubercolare, Esame Obiettivo, Peso, Altezza Educazione/informazione paziente
1				E.O., Peso, Valutazione aderenza
2	Es. microscopico, se precedente esame positivo (spep)		Schema B ^e	E.O., Peso, Valutazione aderenza
3	Es. microscopico, spep			E.O., Peso, Valutazione aderenza
4	Es. microscopico, spep	Rx ^c	Schema A ^d	E.O. ^f , Peso, Valutazione aderenza
5	Es. microscopico, spep			E.O., Peso, Valutazione aderenza
6	Es. microscopico, spep		Schema B ^e	E.O., Peso, Valutazione aderenza
7	Es. microscopico, spep			E.O., Peso, Valutazione aderenza
8	Es. microscopico, coltura e ABG farmaci 2° linea, spep. Eseguire SEMPRE coltura anche se esame microscopico negativo ^g .	Rx ^c	Schema A ^d	E.O., Peso, Valutazione aderenza. Casi ancora bacilliferi ^h

- a. La tabella si riferisce ai controlli relativi alla fase iniziale del trattamento nei nuovi casi di TB polmonare non complicata
- b. Nei casi di forte sospetto clinico di TB (come definito nel paragrafo 1.F) eseguire sui primi 2 campioni di espettorato i test di amplificazione degli acidi nucleici (Par. 4.1). Coltura e test di amplificazione degli acidi nucleici nelle eventuali localizzazioni extrapulmonari.
- c. Valutare TAC ed altre tecniche di imaging indicate nelle eventuali localizzazioni extrapulmonari;
- d. Schema A: emocromo completo con piastrine, azotemia, creatininemia, glicemia, elettroliti, transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, fosfatasi alcalina, uricemia, PCR, albumina (solo al tempo basale). Offerta test per la ricerca di anticorpi anti-HIV. Se soggetto HIV+ aggiungere sottopopolazioni linfocitarie e HIV-RNA (continuare con le scadenze previste dagli attuali protocolli) e valutare eventuale insorgenza SIR. Eseguire al tempo basale, se indicato: - test gravidanza nelle donne in età fertile; - emocoltura per micobatteri (Par. 4.1); - PPD e test IFN- γ su sangue.
- e. Schema B: emocromo completo con piastrine, azotemia, creatininemia, glicemia, elettroliti, transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia. Se segni di tossicità ai farmaci o fattori di rischio per epatite tossica monitoraggio più frequente degli esami di funzionalità epatica (vedi Par. 9.4).
- f. Se il paziente assume S o altri aminoglicosidi valutare l'apparato uditivo (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari) e, nel dubbio di danni, effettuare l'esame audiometrico (vedi Par. 10.1); se il paziente assume E controllare acuità visiva e visione dei colori rosso e verde (separatamente per ogni occhio).
- g. Acquisire risposta ABG MGIT e, se ceppo sensibile e BAAR+, eseguire test molecolare di resistenza per rifampicina e isoniazide; se ceppo resistente reimpostare lo schema terapeutico e valutare esecuzione ABG per i farmaci seconda linea. Per ripetizione esame colturale vedi Par. 8.2.
- h. Terapia direttamente osservata (se non già praticata); verificare l'appropriato dosaggio dei farmaci e le eventuali interazioni farmacologiche; modificare eventualmente la terapia antitubercolare in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili, comunque aggiungendo sempre almeno 2 nuovi farmaci sensibili all'antibiogramma; prolungare la durata standard della terapia antitubercolare; escludere diagnosi alternativa.

del trattamento;

- acquisire risposta ABG MGIT e, se ceppo sensibile, eseguire il test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e isoniazide (Par. 4.1); nel sospetto di TB causata da ceppi MDR ripetere il test di farmacosenibilità [Indicatore 15 - allegato 4] anche per i farmaci di seconda linea (p.e. Am, chinolonici, cicloserina, etionamide, RFB, PAS).
- verificare l'appropriato dosaggio dei farmaci e le eventuali interazioni farmacologiche;
- modificare eventualmente la terapia antituber-

colare in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili, comunque aggiungendo sempre almeno 2 nuovi farmaci sensibili all'antibiogramma;

- prolungare la durata standard della terapia antitubercolare (vedi Par. 5.2) [Indicatore 16 - allegato 4];
- escludere diagnosi alternativa.

8.1.6. Se l'esame microscopico o colturale è ancora positivo al termine del 3° mese di trattamento (nella TB farmacosenibile dopo 3 mesi

di terapia standard il 90-95% delle colture sono negative) o torna positivo dopo essersi negativizzato (caso di sospetto fallimento terapeutico) si provvede a:

- rivalutare l'aderenza alla terapia (intervistare il paziente; par. 1.U), intensificare il controllo infermieristico e praticare metodica DOT;
- sospettare TB causata da ceppi MDR e ripetere i test di farmacosenibilità sull'ultima coltura disponibile anche per i farmaci di seconda linea (p.e. Am, chinolonici, cicloserina, etionamide/protionamide, PAS, RFB) dopo valutazione ABG;
- modificare la terapia in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili; comunque aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci [Indicatore 17 - allegato 4] verso i quali il ceppo è sensibile, e prolungare la durata standard della terapia;
- se il paziente è aderente alla terapia, valutare un malassorbimento dei farmaci antitubercolari (esame chimico-fisico feci). Nei soggetti HIV+ il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antitubercolari (in particolare R e E) può essere consigliato nella tubercolosi farmacosenibile nei casi di mancata risposta clinico-batteriologica ad un trattamento chemioterapico standard sotto osservazione diretta e nella tubercolosi multifarmacoresistente; va inoltre considerato l'uso nei casi di malattie gastrointestinali gravi (p.e. diarree croniche con malassorbimento) e di insufficienza renale cronica. Nei soggetti HIV+ in HAART è stato documentato un ridotto livello sierico di rifabutina nei pazienti con somministrazione bisettimanale del farmaco e successiva insorgenza di resistenza e fallimento terapeutico.

Il paziente può essere di norma dimesso dall'INMI quando sono soddisfatti i criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio o sia assicurato un adeguato isolamento domiciliare (vedi Par. 2.2).

Nei pazienti con TB e insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica va strettamente monitorata la possibile insorgenza di una polmonite nosocomiale, il cui tardivo trattamento (> 24 ore) è significativamente associato a mortalità.

Nei casi di accertato e prolungato fallimento terapeutico (TB MDR/XDR) in cui siano presenti le seguenti condizioni: persistente positività degli esami microscopici e colturali nei pre-

cedenti 12 mesi di terapia antitubercolare adeguata e regolarmente assunta, un progressivo peggioramento clinico (insufficienza respiratoria e continuo calo ponderale) con gravi condizioni generali, una forma radiologica molto avanzata senza possibilità di intervento chirurgico, l'impossibilità di proseguire un'adeguata terapia anche utilizzando i farmaci antitubercolari minori, va considerata, dopo numerosi colloqui/supporto psicologico con la famiglia ed il paziente, e con il consenso di quest'ultimo, la sospensione della terapia antitubercolare e l'introduzione, se non già presenti, di terapie palliative (ossigeno, codeina, antidolorifici, supporto nutrizionale, ecc.).

8.2 Valutazione clinica mensile sino al termine del trattamento (in ambulatorio/DH)

Obiettivo: monitoraggio della sintomatologia, degli effetti collaterali dei farmaci e degli esami colturali.

Protocollo da applicare a: soggetti con TB attiva o sospetta (Par. 1.D-1.F) in trattamento antitubercolare (grado AII).

- Visita specialistica;
- controllo peso corporeo: un aumento ponderale durante il trattamento antitubercolare è indice di miglioramento clinico; tra le persone con basso peso corporeo - definito come una riduzione superiore al 10% del peso corporeo ideale - al momento della diagnosi di TB, un recupero del peso inferiore al 5% del peso corporeo ideale al termine della fase iniziale del trattamento è stato associato ad un aumentato rischio di recidiva di malattia;
- valutazione ulteriore miglioramento sintomi e segni della TB in base a sede di localizzazione della TB e eventuali rilievi anomali di nuovo riscontro;
- valutazione eventuali effetti collaterali dei farmaci;
- valutare l'aderenza al trattamento antitubercolare (intervistare il paziente; par. 1.U); se assume Z controllo dell'uricemia (possibile elevazione dei valori ematici: marker surrogato di compliance del paziente); eventuale ricerca metaboliti urinari H;
- garantire, se indicato, un supporto psicologico, in particolare nelle forme MDR/XDR;
- richiedere al Laboratorio i risultati del test di farmacosenibilità sul ceppo iniziale; reimpostare lo schema terapeutico non appena disponibili i risultati del test di farmacosenibilità

- (grado AI);
- eseguire Rx torace in due proiezioni al termine del secondo mese di trattamento e successivamente ogni 2 mesi sino alla negatività delle lesioni parenchimali documentate in fase acuta; l'esame viene ripetuto comunque a fine trattamento; nelle forme extrapolmonari eseguire le altre tecniche di imaging (Par.6.1);
 - esami ematochimici da praticare mensilmente sino al termine del terzo mese di trattamento, e successivamente ogni 2 mesi: emocromo completo con piastrine, glicemia, creatinemia (se terapia con aminoglicosidi controllo mensile con elettroliti), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, fosfatasi alcalina, uricemia (se terapia in atto con E/Z), PCR (se aumentata). Se segni di tossicità ai farmaci o fattori di rischio per epatite tossica proseguire il controllo almeno mensile (vedi Par. 9.4 per frequenza controlli);
 - se il paziente assume E controllare acuità visiva e visione dei colori rosso e verde (separatamente per ogni occhio). Esame del visus almeno ogni 3 mesi nei soggetti che assumono E da più di due mesi e nei casi di insufficienza renale;
 - se il paziente assume S o altri aminoglicosidi, valutare almeno mensilmente l'apparato uditivo (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari) e, nel dubbio di danni, effettuare l'esame audiometrico (vedi Par. 10.1); controllo funzionalità renale (clearance creatinina) nei soggetti con problemi renali, diabete mellito e anziani;
 - per i soggetti HIV+ continuare il programma di controllo alle date previste dagli attuali protocolli e praticare, se indicate, profilassi infezioni opportunistiche (cotrimossazolo);
 - valutare eventuale SIR; escludere fallimento terapeutico;
 - se la diagnosi è basata sulla coltura, eseguire un esame colturale (anche da eventuali localizzazioni extrapolmonari) al termine del secondo mese di trattamento nei nuovi casi e del terzo mese di trattamento nei casi già trattati. La positività delle colture al termine del secondo mese di terapia costituisce un fattore di rischio per le recidive e rende necessario il prolungamento della fase di continuazione della terapia. Ripetere la coltura ogni due mesi (se precedente positiva) sino a conversione documentata (coltura negativa) di due esami,

poi ripetere esame colturale solo a fine trattamento. Ripetere test di farmacosenibilità se esame colturale è ancora positivo dopo 3 mesi di trattamento con farmaci risultati sensibili all'antibiogramma.

Nella TB causata da ceppi MDR, dopo la negativizzazione dell'esame microscopico, effettuare mensilmente l'esame colturale dell'espettorato sino all'accertamento ripetuto della negatività delle colture (almeno due campioni), e poi ogni 3 mesi sino al termine della terapia. Ripetere test di farmacosenibilità se esame colturale è ancora positivo dopo 3 mesi di trattamento con farmaci risultati sensibili all'antibiogramma.

8.3. Valutazione clinica al termine del trattamento

Obiettivo: valutazione degli esiti del trattamento antitubercolare.

Protocollo da applicare a: soggetti con TB attiva che hanno completato il trattamento antitubercolare.

- Definire l'esito del trattamento antitubercolare (vedi Par. 1 categorie da L a S) [Indicatori 18/19 - allegato 4];
- esame radiologico del torace (se localizzazione polmonare) o altre tecniche di imaging (Par.6.1);
- se la diagnosi è basata sulla coltura eseguire un esame colturale (anche da eventuali localizzazioni extrapolmonari concomitanti).

8.4. Sorveglianza post-trattamento antitubercolare (follow-up)

Obiettivo: diagnosi delle recidive.

Protocollo da applicare a: soggetti con TB attiva che hanno completato il trattamento antitubercolare (grado AIII).

In uno studio randomizzato condotto su soggetti HIV- con TB, nel gruppo di soggetti in cui la fase di continuazione del trattamento era a base di H e R bisettimanale, l'incidenza di recidive è stata del 5% nei pazienti con cavitazioni all'Rx standard del torace, del 6% nei soggetti con esami colturali positivi al termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento antitubercolare, del 21% nei soggetti che mostravano ambedue le condizioni, e del 2% nei soggetti senza cavitazioni all'Rx torace ed esami colturali negativi al termine del secondo mese di terapia. Va quindi considerato l'aumentato rischio di

recidive post-trattamento nei soggetti in cui comitano sia cavitazioni all'Rx standard iniziale del torace sia la positività dell'esame colturale (pazienti spesso con forme polmonari molto avanzate) al termine della fase iniziale del trattamento antitubercolare. Uno studio condotto su 857 soggetti affetti da TB con un follow-up di 2 anni ha mostrato un tasso di recidiva del 7,1%; nell'analisi multivariata, tra le persone con basso peso corporeo (definito come una riduzione superiore al 10% del peso corporeo ideale) al momento della diagnosi di TB, un recupero del peso inferiore al 5% del peso corporeo ideale al termine della fase iniziale del trattamento era significativamente associato ad un aumentato rischio di recidiva di malattia.

Una metanalisi ha mostrato che i soggetti HIV+ che assumono rifampicina per un periodo di 2-3 mesi durante il ciclo di trattamento antitubercolare presentano un rischio di recidive significativamente aumentato vs soggetti in trattamento con rifampicina per almeno 5-6 mesi. In uno studio osservazionale condotto in soggetti con TB HIV-associata e trattamento standard bisettimanale con DOT l'insorgenza di recidive era associata ad un basso numero di linfociti CD4+ (mediana 51; range 28-73/mm³). La persistenza di lesioni cavitari al sesto mese di trattamento è associata ad un maggiore rischio di recidiva.

Il paziente non necessita di una valutazione clinica post-trattamento se:

- ha completato il ciclo di terapia antitubercolare appropriata con risoluzione clinico-radiologica e microbiologica della malattia (soggetto guarito/trattamento completato) e
- è un soggetto HIV- o non immunocompromesso e
- è affetto da TB causata da ceppo sensibile ai farmaci.

Il paziente deve essere informato del fatto che necessita di rivalutazione clinica (grado AII) nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva (p.e. tosse persistente da 15 giorni, perdita di peso significativa senza causa apparente, febbre prolungata, sudorazioni notturne, dolore toracico, emoftoe - Par. 1.F).

La persistenza di lesioni cavitari al sesto mese di trattamento è associata ad un maggiore rischio di recidiva.

Se il paziente è HIV+ o è affetto da TB farmaco-resistente non MDR va eseguita una sorve-

glianza post-trattamento dopo tre mesi dal termine del trattamento antitubercolare e successivamente ogni 6 mesi per ulteriori due anni [Indicatore 20 - allegato 4] con visita e rilevazione eventuale sintomatologia e peso corporeo. Se localizzazione polmonare, eseguire Rx torace al primo controllo (ripetere se variazioni vs precedente esame); se TB polmonare accertata, eseguire esame colturale espettorato e test di farmacoresistenza (solo al primo controllo). Se localizzazione extrapolmonare: esame colturale e antibiogramma (solo al primo controllo), con le altre tecniche di imaging (Par.6.1).

Se è affetto da TB MDR/XDR (sia esso HIV+ o HIV-) la suddetta valutazione, dopo la prima a tre mesi dal termine del trattamento antitubercolare, deve essere eseguita ogni 4 mesi [Indicatore 21 - allegato 4], sempre per due anni.

Il paziente deve essere comunque informato del fatto che necessita di una rivalutazione clinica immediata nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva (p.e. tosse persistente da 15 giorni, perdita di peso senza causa apparente, febbre prolungata, sudorazioni notturne, dolore toracico, emoftoe - Par. 1.F).

ALLEGATO 1

Paesi ad elevata endemia tubercolare

Ogni soggetto immigrato deve essere valutato per il proprio rischio di sviluppare tubercolosi. Le caratteristiche da valutare sono: a) paese di provenienza; b) periodo di tempo trascorso dalla data di distacco dal Paese di origine; c) vita in collettività; d) caratteristiche abitative; e) caratteristiche economiche (corretta alimentazione, igiene, stress, accesso ai servizi); g) stile di vita (tossicodipendenza, alcoolismo, ecc.).

Sono definiti paesi ad elevata endemia tubercolare quelli che hanno una incidenza annuale stimata di tubercolosi maggiore di 50 casi/100.000 abitanti in base ai dati OMS 2005. Si tratta di:

· Africa

Algeria, Angola, Benin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Camerun, Capo Verde, Ciad, Congo, Costa d'Avorio, Eritrea, Etiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Gibuti, Guinea, Guinea equatoriale, Guinea Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali,

Marocco, Mauritiana, Mozambico, Namibia, Niger, Nigeria, Rep. Centrafricana, Rep. Democratica del Congo, Rep. Sudafricana, Ruanda, Sao Tomé e Principe, Senegal, Sierra Leone, Somalia, Sudan, Swaziland, Tanzania, Togo, Uganda, Zambia, Zimbabwe.

• **America Centrale e Latina**

Bolivia, Brasile, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Nicaragua, Paraguay, Perù, Rep. Dominicana, Suriname.

• **Asia**

Afghanistan, Armenia, Azerbaïjan, Bangladesh, Bhutan, Brunei, Cambogia, Cina, Corea del Nord, Corea del Sud, Georgia, Hong Kong SAR, India, Indonesia, Iraq, Kazakistan, Kirghizistan, Laos, Macao SAR, Malesia, Maurizio, Mongolia, Myanmar, Nepal, Pakistan, Qatar, Sri Lanka, Tailandia, Tagikistan, Timor, Turkmenistan, Uzbekistan, Vietnam, Yemen.

• **Europa**

Bielorussia, Bosnia/Herzegovina, Lettonia, Lituania, Moldavia, Repubblica Russa, Romania, Ucraina.

• **Oceania**

Filippine, Indonesia, Isole Marianne, Isole Salomone, Kiribati, Marshall, Micronesia, Nauru, Palau, Papua Nuova Guinea, Tokelau, Tuvalu, Vanuatu.

In Italia il tasso di notifica nel 2005 è stato di 7,1 casi per 100.000 abitanti.

Paesi ad elevata prevalenza di ceppi MDR/XDR

In generale si rileva un'elevata prevalenza di ceppi MDR nella Repubblica Russa, in alcuni stati dell'ex-URSS, in Cina, Ecuador, India ed Israele. Il 62% dei casi stimati di TB MDR nel mondo nel 2004 derivano da tre paesi: Cina, Repubblica Russa e India. Il progetto di sorveglianza delle resistenze ai farmaci antitubercolari condotto dall'OMS si basa sull'analisi di oltre un terzo dei casi notificati di TB in 90 paesi. La terza fase - periodo 1999/2002 - del progetto riporta i dati delle resistenze sul 20% del totale dei nuovi casi di TB polmonare con esame microscopico positivo raccolti in 62 paesi, 39 dei quali non inclusi nei precedenti report. Il progetto di sorveglianza dell'OMS ha registrato nei seguenti paesi (in alcuni casi l'indagine ha riguardato solo alcune aree del paese) un'elevata

prevalenza di ceppi MDR (> 3% nei nuovi casi di TB):

• **Africa**

Costa d'Avorio, Mozambico, Rep. Sudafricana.

• **America Centrale e Latina**

Argentina, Ecuador, Perù, Rep. Dominicana.

• **Asia**

Corea del Sud, Cina (province Henan, Hubei, Guangdong, Liaoning, Shandong, Zhejiang), India, Iran, Israele, Kazakistan, Nepal, Oman, Turkmenistan (Dashoguz), Uzbekistan (Karakalpakstan).

• **Europa**

Estonia, Lettonia, Lituania, Repubblica Russa (regioni Ivanovo, Orel, Tomsk).

CDC/OMS riportano i dati di sorveglianza 2000-2004 dove su 17.690 isolati il 20% sono MDR mentre il 2% sono ceppi XDR (extensive drug-resistant), ossia ceppi MDR resistenti anche ad uno fluorochinolone e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, kanamicina, amikacina) con una maggiore frequenza in Corea del Sud, Lettonia e Repubblica Russa.

In Italia la percentuale di ceppi MDR nei nuovi casi di TB è stata nel 2004 del 1,2% (dati su 510 ceppi raccolti in 9 regioni e quindi non completamente rappresentativi). L'analisi di 2140 ceppi provenienti da 3 centri italiani (Sondalo, Milano, Roma INMI "L.Spallanzani") nel periodo 2003-2006 ha mostrato una prevalenza di ceppi MDR e XDR del 3,9% e 0,4% rispettivamente; gli autori hanno stimato che i casi riportati rappresentavano il 24% dei casi culturali ed il 70% dei casi MDR in Italia.

ALLEGATO 2

Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri

Espettorato spontaneo

Per la ricerca dei micobatteri è indicata la raccolta di 3 campioni di espettorato ottenuti in giorni diversi (almeno uno del primo mattino). È preferibile raccogliere campioni di espettorato del primo mattino in quanto i campioni del mattino hanno una più elevata probabilità di contenere micobatteri. Per la sospensione dell'isolamento respiratorio i tre campioni di espettorato

possono essere raccolti in due giorni (vedi Par. 2.2).

Il campione deve avere un volume di almeno 5 ml e va posto in contenitori sterili con tappo a vite.

Il paziente va istruito preventivamente sulle modalità della raccolta e sulla necessità di ottenere un adeguato volume di espettorato, anche ripetendo più volte l'atto dell'espettorazione; in particolare va spiegato che campioni di saliva o di secrezioni nasali o faringee non sono utilizzabili; il materiale richiesto è invece rappresentato da ciò che viene espulso dalle vie aeree in seguito a colpi di tosse profonda.

Prima di inviarlo in laboratorio, il campione va controllato per evitare di inviare campioni esclusivamente salivari (controllo infermieristico della raccolta dell'espettorato).

La verifica di idoneità del campione è effettuata anche dal laboratorio: nei casi dubbi si procede a valutare la presenza di globuli bianchi. Se il campione risulta inidoneo all'esame microscopico non si procede all'esame e si segnala alle UU.OO. che il campione non è idoneo.

Sul contenitore va indicata la data e l'ora della raccolta.

Il campione va inviato in laboratorio entro 2 ore dal momento in cui il paziente lo ha raccolto; nell'orario di chiusura del laboratorio il campione va conservato fino al momento dell'invio in laboratorio nel frigorifero (+4°) individuato dal Responsabile dell'UU.OO..

Espettorato indotto / Bronco-aspirato / Liquido di lavaggio bronco-alveolare

I campioni respiratori ottenuti con queste metodiche vanno raccolti in provette sterili con tappo a vite. In genere vanno inviate due provette sterili da 50 ml con tappo a vite azzurro, ciascuna delle quali contenente un campione di almeno 10 ml.

Sulla provetta va indicata la data e l'ora della raccolta. Va inoltre indicata la modalità di raccolta del campione (ad esempio: "espettorato indotto", "lavaggio broncoalveolare", ecc.)

Il campione va inviato in laboratorio entro 2 ore dalla raccolta.

Emocolture

Per la ricerca dei micobatteri è indicata la raccolta di un'emocoltura effettuata nell'arco di 24 ore (vedi Par. 4.1). Il prelievo può essere eseguito in qualsiasi momento della giornata, indipen-

dentemente dall'andamento della febbre. Tempi previsti per la risposta 20-40 giorni.

Va eseguito un prelievo di almeno 5 ml di sangue utilizzando gli appositi flaconi da emocoltura per micobatteri (Bactec Myco/F Lytic). Il prelievo va eseguito seguendo le procedure standard di asepsi.

Sul flacone va indicata la data e l'ora della raccolta.

Il campione, se prelevato nell'orario di chiusura del laboratorio, va conservato a temperatura ambiente ed inviato in laboratorio la mattina successiva.

Urine

Per la ricerca dei micobatteri è indicata la raccolta di 3 campioni di urine ottenuti in 3 giorni diversi.

Va raccolto un campione di 40 ml di urine del primo mattino utilizzando un contenitore sterile con tappo a vite (non si deve eseguire la raccolta delle urine delle 24 ore).

Il paziente va informato sulle modalità ottimali di raccolta: in particolare va consigliato il lavaggio dei genitali esterni prima della raccolta e sul fatto che non va raccolto il primo getto di urina.

In caso di pazienti con catetere urinario a permanenza il campione va raccolto dalla sacca entro un'ora dall'applicazione della stessa. La presenza di antibiotici ad ampio spettro presenti nelle urine può ritardare o inibire la crescita dei micobatteri. Sulla provetta va indicata la data e l'ora della raccolta.

Il campione va inviato in laboratorio entro 2 ore dal momento in cui il paziente lo ha raccolto.

Feci

L'esame delle feci è indicato soprattutto per la ricerca dei micobatteri non tubercolari; è indicata la raccolta di 3 campioni ottenuti in 3 giorni diversi.

Il campione (≥ 1 g) va raccolto in contenitore sterile con tappo a vite.

Sul contenitore va indicata la data e l'ora della raccolta.

Il campione va inviato in laboratorio entro 1 ora dal momento in cui è stato raccolto; nell'orario di chiusura del laboratorio il campione va conservato fino al momento dell'invio in laboratorio nel frigorifero (+4°) individuato dal Responsabile dell'UU.OO..

Liquido cefalorachidiano

I campioni di liquido cefalorachidiano vanno raccolti in 3 provette sterili con tappo a vite, ciascuna delle quali deve contenere 2 ml di liquor. Nei soggetti HIV+ eseguire modalità di prelievo già in uso per sindromi meningee PL3 (4 provette per un totale di 8 ml di liquor).

Sulla provetta va indicata la data e l'ora della raccolta. Il campione va inviato in laboratorio immediatamente.

Liquidi estratti da cavità corporee

I campioni di liquidi estratti da cavità corporee ("liquido pleurico", "liquido peritoneale", "liquido pericardico", ecc.) vanno raccolti in parte in provetta sterile da 50 ml con tappo a vite azzurro e in parte in flacone da emocoltura per micobatteri.

Sul contenitore va indicato la data, l'ora della raccolta e la provenienza del campione (ad esempio: "liquido pleurico", "liquido peritoneale", "liquido pericardico", ecc.). I campioni vanno inviati in laboratorio immediatamente.

Campioni di materiale ascessuale, campioni biotici, agoaspirati

I campioni di materiale ascessuale e i campioni biotici/agoaspirati vanno inviati in laboratorio in provetta sterile da 50 ml con tappo a vite azzurro.

Sul contenitore va indicato la data, l'ora della raccolta e la provenienza del campione inviato (ad esempio: "raccolta ascessuale", "frustolo epatico", "linfonodo", ecc.). I campioni vanno inviati in laboratorio entro 2 ore dalla raccolta.

Si rammenta che non sono utilizzabili per la ricerca dei micobatteri campioni ottenuti con tampone o frammenti di tessuti fissati (in alcool,

formalina, ecc.). Per evitare l'essiccamento di tessuti biotici o autoptici può essere aggiunta una modesta quantità (1-2 ml) di acqua o soluzione fisiologica sterile.

Liquido di lavaggio gastrico

Va raccolto un campione del primo mattino di circa 50 ml preferibilmente a letto del paziente (digiuno da 8-10 ore; con il sondino nasogastrico si iniettano 50 ml di acqua sterile). Il liquido di lavaggio gastrico va raccolto in provetta sterile da 50 ml con tappo a vite azzurro.

Sul contenitore va indicato la data e l'ora della raccolta. Il campione va inviato in laboratorio immediatamente.

Trasporto dei campioni

I contenitori con i vari materiali biologici devono essere trasportati in posizione verticale, inseriti negli appositi spazi nel container di trasporto chiuso, a disposizione di ogni reparto.

La richiesta va effettuata sul sinottico unico predisposto, ponendo attenzione al tipo di richiesta ed al materiale biologico di cui trattasi. Nella richiesta di esami microbiologici vanno riportate notizie cliniche quali p.e. precedente isolamento e/o trattamento antitubercolare ed eventuale farmacoresistenza del ceppo.

ALLEGATO 4

Indicatori del protocollo (tabella II)

BIBLIOGRAFIA

Revisione N. 5 Settembre 2009

Tabella II. Indicatori del protocollo

n° indicatore	Raccomandazione	Indicatore di processo (P) o esito (E)	Obiettivo
1 (Par. 2.1)	Isolamento respiratorio dei casi di TB polmonare attiva o sospetta	n.ro casi posti in isolamento respiratorio/ n.ro casi di TB polmonare attiva o sospetta (P)	> 90%
2 (Par. 2.2)	Sospensione dell'isolamento respiratorio nei casi di TB polmonare attiva o sospetta	numero (n.ro) casi che sospendono l'isolamento respiratorio / n.ro casi di TB polmonare attiva o sospetta con criteri per la sospensione dell'isolamento (P)	> 95%
3 (Par. 3.1)	Esecuzione e lettura test di intradermoreazione secondo Mantoux nei soggetti con elevato rischio di ITL	n.ro soggetti con esecuzione e lettura test di intradermoreazione secondo Mantoux / n.ro soggetti con elevato rischio di ITL (P)	> 90%
4 (Par. 3.2)	Trattamento dell'ITL con isoniazide	n.ro soggetti che completano il trattamento dell'ITL con H entro 12 mesi / n.ro soggetti che iniziano il trattamento per ITL (P)	> 80%

segue

5 (Par. 4.1)	Diagnosi microbiologica di TB polmonare Esame colturale nei casio notificati	n.ro casi di TB polmonare attiva o sospetta nei quali sono richiesti 3 esami microscopici e colturali all'inizio del trattamento antitubercolare / n.ro casi trattati (P)	> 95%
	Vedi dati Ministero STOP TB	Effettuare, in almeno il 95% dei casi notificati di TB polmonare, la coltura e verificare che la diagnosi sia confermata con coltura nel 65% dei casi.	> 95%
6 (Par. 5.1)	Inizio HAART nei soggetti con TB HIV-associata e linfociti CD4+ < 100/mm ³	n.ro casi che iniziano l'HAART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare / n.ro casi di TB HIV-associata e linfociti CD4+ < 100/mm ³ (P)	> 60%
7 (Par. 5.2)	Trattamento iniziale dei nuovi casi di TB attiva o sospetta con 4 farmaci	n.ro nuovi casi di TB attiva o sospetta che iniziano il trattamento con almeno 4 farmaci / n.ro nuovi casi (P)	> 90%
8 (Par. 5.2)	Durata del trattamento della TB farmaco-sensibile non inferiore a 6 mesi (casi colturali negativi al 2° mese)	n.ro casi di TB farmaco-sensibile che completano il trattamento di almeno 6 mesi entro 9 mesi dall'inizio / n.ro casi di TB farmaco-sensibile che iniziano il trattamento (P)	> 90%
9 (Par. 5.4)	Trattamento iniziale dei casi di TB probabilmente farmacoresistente con 5 farmaci	n.ro casi di TB probabilmente farmacoresistente che iniziano il trattamento con almeno 5 farmaci / n.ro casi di TB probabilmente farmacoresistente (P)	> 90%
10 (Par. 7)	Notifica caso di TB attiva o sospetta	n.ro casi di TB attiva o sospetta notificati entro 2 giorni dalla formulazione della diagnosi / n.ro totale casi (P)	100%
11 (Par. 8.1.4)	Offerta test per la ricerca di anti corpi anti-HIV nei soggetti con TB attiva o sospetta non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb	n.ro casi di TB attiva o sospetta ai quali viene offerto il test per la ricerca di anticorpi anti-HIV entro 1 mese dalla diagnosi / n.ro casi di TB non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb (P)	> 80%
12 (Par. 8.1.4)	Esecuzione esame colturale espettorato al termine del 2° mese di trattamento nei nuovi casi di TB polmonare accertata	n.ro nuovi casi con TB polmonare accertata nei quali è eseguito l'esame colturale al termine del 2° mese di trattamento / n.ro nuovi casi con TB polmonare accertata (P)	> 90%
13 (Par. 8.1.4)	Esecuzione esame colturale espettorato al termine del 3° mese di trattamento nei casi già trattati di TB polmonare accertata	n.ro casi già trattati con TB polmonare accertata nei quali è eseguito l'esame colturale al termine del 3° mese di trattamento / n.ro casi già trattati con TB polmonare accertata (P)	> 90%
14 (Par. 8.1.5)	Rivalutazione della TB ancora escreato-positiva dopo 2 mesi di trattamento appropriato per eventuale scarsa aderenza o resistenza ai farmaci	n.ro casi nei quali è praticata metodica DOT / n.ro casi con TB ancora escreato-positiva dopo 2 mesi di trattamento (P)	> 90%
15 (Par. 8.1.5)	Rivalutazione della TB ancora escreato-positiva dopo 2 mesi di trattamento appropriato per eventuale scarsa aderenza o resistenza ai farmaci	n.ro casi nei quali è ripetuto del test di farmacosenibilità anche per i farmaci di seconda linea / n.ro casi con TB ancora escreato-positiva dopo 2 mesi di trattamento (P)	> 90%
16 (Par. 8.1.5)	Prolungamento della durata complessiva del trattamento fino a nove mesi nei nuovi casi con esame colturale positivo al termine del 2° mese di terapia	n.ro nuovi casi accertati nei quali è prolungata la durata complessiva del trattamento fino a nove mesi / n.ro nuovi casi con TB farmacosenibile ancora escreato o coltura positivi dopo 2 mesi di trattamento (P)	> 90%
17 (Par. 8.1.6)	Modifica della terapia con aggiunta di almeno due nuovi farmaci in caso di sospetto fallimento terapeutico (esame batterioscopico positivo al termine del terzo mese di trattamento)	n.ro casi nei quali viene intensificata la terapia con l'aggiunta di almeno due nuovi farmaci antitubercolari / n.ro casi con sospetto fallimento terapeutico (P)	> 95%

segue

18 (Par. 8.3)	Esiti del trattamento antitubercolare nei casi di TB non MDR	n.ro casi di TB non MDR dichiarati guariti o con trattamento antitubercolare completato / n.ro casi TB non MDR trattati (E)	> 90%
19 (Par. 8.3)	Esiti del trattamento antitubercolare nei casi MDR	n.ro casi TB MDR dichiarati guariti dopo 24 mesi dall'inizio del trattamento / n.ro casi TB MDR (E)	> 90%
20 (Par. 8.4)	Valutazione clinica post-trattamento dei casi di TB resistente non MDR o HIV+ per la diagnosi precoce delle recidive	n.ro casi di TB resistente non MDR o HIV+ che completano la valutazione clinica nei 2 anni successivi al termine del trattamento / n.ro casi TB di TB resistente non MDR o HIV+ (P)	> 90%
21 (Par. 8.4)	Valutazione clinica post-trattamento dei casi di TB MDR per la diagnosi precoce delle recidive	n.ro casi di TB MDR che completano la valutazione clinica nei 2 anni successivi al termine del trattamento / n.ro casi TB MDR (P)	> 90%

N.B. La Bibliografia relativa alle precedenti revisioni è consultabile presso il sito INMI <http://www.inmi.it> (Linee guida/Protocolli)

- Ministero della Salute - Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS. Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV - 1 dicembre 2007. (vedi http://www.ministerosalute.it/imgs/_17_pubblicazioni_718_allegato.pdf Visitato il 1/12/07)
- U.S. Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. December 1, 2007 (vedi <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf> Visitato il 3/12/07).
- Davies PDO. TB in the elderly in industrialised countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:1157-1159
- Centers for Diseases Control and Prevention. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. 2007 (vedi http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm. Visitato il 2/2/08).
- U.S. Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. January 29, 2008 (vedi <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf> Visitato il 1/2/08).
- Moxifloxacin
- Soave R. Prophylaxis Strategies for Solid-Organ Transplantation *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33(Suppl 1):S26-31
- Cheng SL, Wang HC, Yang PC. Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11: 1290-1295.
- Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-184.
- Cohen K, van Cutsem G, Boulle A, McIlleron H, Goemaere E, Smith PJ, Maartens G. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 389-393.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008. (vedi <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf> Visitato il 1/2/09).
- Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MC, Wood R. Immune reconstitution and "unmasking" of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177: 680-685.
- Kwon YS, Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Choi YS, Kim K, Kim J, Shim YM, Koh WJ. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 496-502.
- Lew W, Pai M, Oxlade O, Martin D, Menzies D. Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 123-134.
- Parimon T, Spitters CE, Muangman N, Euathrongchit J, Oren E, Narita M. Unexpected pulmonary involvement in extrapulmonary tuberculosis patients. *Chest* 2008; 134: 589-594.
- Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008; 300: 530-539.
- Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008; 359:563-574.
- Hamilton CD, Stout JE, Goodman PC, et al. The value of end-of-treatment chest radiograph in predicting pulmonary tuberculosis relapse. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1059-1064.
- Golub JE, Durovni B, King BS, et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2008; 22: 2527-2533.
- Shah NS, Pratt R, Armstrong L, Robison V, Castro KG, Cegielski JP. Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. *JAMA* 2008; 300: 2153-2160.
- Menzies D, Long R, Trajman A, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 689-697.

- Moreno S, Jarrin I, Iribarren JA, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1393-1400.
- Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. 4. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 179-185.
- Manabe YC, Breen R, Perti T, Girardi E, Sterling TR. Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: a disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009; 199: 437-444.
- Wejse C, Gomes VF, Rabna P, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 :843-850.
- Oeltmann JE, Kammerer JS, Pevzner ES, Moonan PK. Tuberculosis and substance abuse in the United States, 1997-2006. *Arch Intern Med* 2009; 169: 189-197.
- Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 667-676.
- Chan ED, Strand MJ, Iseman MD. Multidrug-resistant tuberculosis (TB) resistant to fluoroquinolones and streptomycin but susceptible to second-line injection therapy has a better prognosis than extensively drug-resistant TB. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e50-2.
- Koenig SP, Riviere C, Leger P, et al. High mortality among patients with AIDS who received a diagnosis of tuberculosis in the first 3 months of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 829-831.
- Westreich D, MacPhail P, Van Rie A, et al. Effect of pulmonary tuberculosis on mortality in patients receiving HAART. *AIDS* 2009; 23: 707-715.
- Lin SM, Wang TY, Liu WT, et al. Predictive factors for mortality among non-HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis and respiratory failure. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 335-340.
- Armstrong-James D, Menon-Johansson A, Pozniak A. The utility of nucleos(t)ide-only regimens in the treatment of Mycobacterium tuberculosis-HIV-1 coinfection. *AIDS* 2009; 27: 865-867.
- Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Emergence of New Forms of Totally Drug-Resistant Tuberculosis Bacilli: Super Extensively Drug-Resistant Tuberculosis or Totally Drug-Resistant Strains in Iran. *Chest* 2009 Apr 6. [Epub ahead of print].
- Long R, Chong H, Hoepfner V, et al. Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluoroquinolone-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1354-1360.
- Conde MB, Efron A, Loreda C, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*. 2009; 373: 1183-1189.
- Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1471-1474.
- Palacios E, Dallman R, Muñoz M, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. 4. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1413-1419.
- Ho CC, Chen YC, Hu FC, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Safety of fluoroquinolone use in patients with hepatotoxicity induced by anti-tuberculosis regimens. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1526-1533.
- McIlleron H, Willemsse M, Werely CJ, Hussey GD, Schaaf HS, Smith PJ, Donald PR. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1547-1553.
- Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, et al. Substitution of Moxifloxacin for Isoniazid During Intensive Phase Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Apr 30. [Epub ahead of print].
- Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e96-107.
- Fiske CT, Hamilton CD, Stout JE. Alcohol use and clinical manifestations of tuberculosis. *J Infect*. 2009; 58: 395-401.
- Lawn SD, Myer L, Edwards D, Bekker LG, Wood R. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2009 May 20. [Epub ahead of print].
- Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1657-1665.
- Bartacek A, Schütt D, Panosch B, et al. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 760-766.
- Koh WJ, Kwon OJ, Gwak H, Chung JW, Cho SN, Kim WS, Shim TS. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2009 May 25. [Epub ahead of print].
- Devasia RA, Blackman A, Gebretsadik T, et al. Fluoroquinolone Resistance in : The Effect of Duration and Timing of Fluoroquinolone Exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 May 29. [Epub ahead of print]
- Shipton LK, Wester CW, Stock S, et al. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 360-366.
- Cho OH, Park KH, Kim T, et al. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect* 2009 May 28. [Epub ahead of print].
- Lin HH, Ezzati M, Chang HY, Murray M. Association Between Tobacco Smoking and Active Tuberculosis in Taiwan: Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jun 19. [Epub ahead of print].
- Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations

- and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1752-1759.
- Forgacs P, Wengenack NL, Hall L, Zimmerman SK, Silverman ML, Roberts GD. Tuberculosis and Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 Jun 29. [Epub ahead of print].
 - Yokoyama T, Toda R, Kimura Y, et al. Addison's Disease Induced by Miliary Tuberculosis and the Administration of Rifampicin. *Internal Medicine* 2009; 48: 1297-1300. Epub 2009 Aug 3.
 - Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009 Jul 4. [Epub ahead of print].
 - Park SH, Yang SK, Yang DH, et al. Six-month versus 9-month therapy for intestinal tuberculosis: A prospective randomized trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Aug 10. [Epub ahead of print].
 - Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, et al. Body Weight Cutoff for Daily Dosage of Efavirenz and 60-week Efficacy of Efavirenz-based Regimen in Co-infected HIV and Tuberculosis Patients Receiving Rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Aug 10. [Epub ahead of print].
 - Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009; 33: 586-593.