



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE
Sede legale: Via G. Cusmano, 24 – 90141 PALERMO
C.F. e P. I.V.A.: 05841760829

DIREZIONE SANITARIA
COMITATO PER LA LOTTA ALLE INFEZIONI
OSPEDALIERI

Via Giacomo Cusmano n° 24
90141 - PALERMO

Telefono
091 7032060 - 2330

FAX
091 7032039

EMAIL
direzionesanitaria@asppalermo.org

WEB
www.asppalermo.org

DATA 30/09/2011

PROT. N° 5948 IDSA/CIO

OGGETTO: Prevenzione TUBERCOLOSI.

Ai Direttori Medici PP.OO.
Ai Direttori dei Distretti Sanitari
Ai Direttori dei P.T.A.

e, p.c. Al Direttore Sanitario Aziendale

LORO SEDI

Si trasmettono per opportuna conoscenza e per quanto di competenza i seguenti documenti del Ministero della Salute:

- "AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI PER LE ATTIVITA' DI CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI – Gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale";
- "AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI PER LE ATTIVITA' DI CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI – Politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata".

Il Presidente delegato C.I.O.
Dr. Antonino Di Benedetto



*Ministero del Lavoro, della Salute
e delle Politiche Sociali*

**AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI PER LE ATTIVITÀ
DI CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI**

"Gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale"

Anno 2009

1. INTRODUZIONE

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

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

- Il fatto che la TB è divenuta una patologia rara nella popolazione generale e di conseguenza l'attenzione al problema, il grado di sospetto diagnostico, le competenze specialistiche sono divenute meno diffuse in Italia.
- Il progressivo aumento dei casi di TB in persone immigrate da altri paesi ha comportato problemi nuovi nella gestione di questa patologia (difficoltà di accesso ai servizi, barriere culturali e linguistiche, difficoltà di *follow-up*).
- La scomparsa di servizi dedicati alla prevenzione e trattamento di questa patologia, che pure non sono più giustificati dal mutato quadro epidemiologico, ha comportato il coinvolgimento di numerosi diversi professionisti nella diagnosi e terapia di questa patologia, con un rischio di frammentazione dei percorsi diagnostico-terapeutici.
- La persistenza di problemi organizzativi e gestionali in molte aree del Paese (carenze nella rete di diagnosi e cura, difficoltà di applicazione delle misure di controllo e isolamento, etc.)
- In questo contesto le linee guida del 1999 non appaiono più in grado di svolgere un ruolo di promozione di una attività di controllo della TB basate su evidenze scientifiche. Appare evidente la necessità di elaborare nuove raccomandazioni nazionali che possano anche servire come base per l'elaborazione di protocolli operativi a livello dei servizi sanitari regionali.

2. OBIETTIVO

Uno degli obiettivi di questo progetto è stato quello di rivedere le raccomandazioni nazionali sul controllo della tubercolosi attraverso:

1. la ricerca e la revisione di documenti di indirizzo e documenti di sintesi concernenti:
 - ❖ la gestione dei contatti di casi di TB attiva,
 - ❖ gli interventi di terapia preventiva con particolare riguardo ai pazienti con infezione da HIV,
 - ❖ la gestione dei pazienti con TB in ambito nosocomiale.Il progetto ha riguardato gli aspetti operativi delle attività di controllo, di competenza delle autorità sanitarie regionali.

3. METODOLOGIA UTILIZZATA

DOCUMENTO DI AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI

Per il documento di aggiornamento delle raccomandazioni si è adottata la seguente metodologia:

- ❖ è stata definita la lista dei quesiti di interesse
- ❖ sono stati identificati i documenti per la revisione sistematica:
 - sono state consultate le banche dati PUBMED, EMBASE e COCHRANE LIBRARY, selezionando documenti pubblicati a partire dal 2000 (incluso) e fino al 31 dicembre 2007 e relativamente alle pubblicazioni in italiano, inglese, francese, spagnolo, tedesco;

- sono stati consultati i siti web Società di Malattie Respiratorie (ATS, ERS), Malattie Infettive (IDSA), organizzazioni internazionali (WHO, IUATLD, STOP-TB) e nazionali (CDC; HTA; National Clearinghouse);
 - è stata eseguita una analisi degli aspetti economici sull'utilizzo dei test in vitro per la diagnosi di infezione tubercolare latente.
- ❖ Sono stati selezionati i documenti per la revisione sistematica:
 - sono stati selezionati i documenti di sintesi e di indirizzo che avevano la tubercolosi come argomento centrale e che rispondevano alle definizioni adottate di documento di sintesi o di indirizzo, rispettivamente;
 - i documenti selezionati sono stati sottoposti a valutazione metodologica secondo criteri espliciti e classificati in base alla soddisfazione di tali requisiti.
 - ❖ Sono state sintetizzate le raccomandazioni/evidenze e formulate le raccomandazioni:
 - sono stati estratti i dati rilevanti con valutazione di qualità metodologica appropriata e sintetizzati in tabelle di evidenza;
 - è stata elaborata la prima bozza di raccomandazioni che è stata sottoposta al comitato di lettura. Il Comitato di Redazione ha valutato quindi le osservazioni pervenute dal comitato di lettura, ed ha deciso con parere motivato se accoglierle o meno. Ha formulato quindi la versione finale delle raccomandazioni.
 - ❖ E' stato definito il grado di ciascuna raccomandazione:
 - è stata valutata la qualità delle evidenze secondo la metodologia di valutazione adottata dal GRADE Working Group
 - è stata assegnato a ciascuna raccomandazione il grado di evidenza secondo la tabella riportata di seguito:

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

- ❖ Il lavoro è stato portato avanti dalla Segreteria Scientifica (responsabile del coordinamento operativo, della revisione sistematica e della formulazione delle raccomandazioni), dal Comitato di Revisione (il cui compito era quello di visionare, discutere ed approvare le proposte della Segreteria Scientifica nelle varie fasi delle attività), dal Comitato di Lettura e Revisione, che ha discusso le raccomandazioni in bozza, prima della stesura finale dei documenti (Allegato 1).
- ❖ Tutti i membri della segreteria scientifica e del comitato di redazione hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse.

4. AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDAZIONI NAZIONALI SULLA GESTIONE DELLA TUBERCOLOSI

RACCOMANDAZIONI: GESTIONE DEI CONTATTI (C)

1. Quando avviare l'indagine?

Il controllo della malattia tubercolare nei contesti epidemiologici a bassa incidenza, quale l'Italia, avviene principalmente tramite la prevenzione della trasmissione di M. tuberculosis da parte dei soggetti contagiosi e la prevenzione della progressione dell'infezione tubercolare latente (ITL) a TB attiva. La rilevazione e la segnalazione in tempi rapidi dei casi sospetti di TB è un'attività cruciale nei programmi di controllo della TB in quanto il trattamento farmacologico adeguato dei casi di TB

attiva interrompe la catena di trasmissione della malattia. La segnalazione dei nuovi casi di TB è fondamentale per dare inizio a quelle attività di sanità pubblica volte alla ricerca dei contatti di TB contagiosa e alla sorveglianza degli esiti del trattamento nei casi di TB attiva e latente. La valutazione dei contatti dei casi di TB contagiosa rappresenta il metodo più produttivo per l'identificazione di quelle persone, adulte o meno, che abbiano contratto l'infezione e siano a rischio di progressione della malattia.

RACCOMANDAZIONI

C 1.1 Per ogni paziente nel quale venga posta una diagnosi di TB respiratoria va determinato il grado di contagiosità in base alla localizzazione anatomica (polmonare o laringea), ai reperti microbiologici (positività dell'espettorato per bacilli alcol-acido resistenti [BAAR] all'esame microscopico) e radiologici (presenza di cavità e altre alterazioni) e ad altri elementi che favoriscano la contagiosità (tosse frequente, canto, contatti sociali frequenti in spazi confinati) ai fini delle conseguenti decisioni sulla ricerca, screening e trattamento dei contatti.

A

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

A

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

D

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

B

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

C

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

A

2. Su chi eseguire l'indagine?

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

RACCOMANDAZIONI

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

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

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

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

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

B

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

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

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

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

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

D

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

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

RACCOMANDAZIONI

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

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

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

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

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

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

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

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

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