

La tubercolosi in Svizzera

Linee guida per i professionisti della sanità



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

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

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



Impressum

Lega polmonare svizzera
Chutzenstrasse 10
3007 Berna
info@lung.ch
www.legapolmonare.ch

Informazioni sulla tubercolosi

Centro di competenza tubercolosi
Chutzenstrasse 10
3007 Berna
Tel. 031 378 20 50
tbinfo@lung.ch
www.tbinfo.ch

Editori

Lega polmonare svizzera
Ufficio federale della sanità pubblica

Autori istituzionali

Associazione dei medici cantionali della Svizzera
Centro nazionale per i micobatteri
Collegio svizzero di medicina di base
Gruppo di infettivologia pediatrica svizzera
Lega polmonare svizzera
Società svizzera di malattie infettive
Società svizzera di malattie respiratorie
Società svizzera di pneumologia pediatrica
Ufficio federale della migrazione
Ufficio federale della sanità pubblica

Autori singoli, compresi i rappresentanti degli autori istituzionali

Jürg Barben, Christoph Berger, Erik C Böttger, Jean-Marie Egger,
Peter Helbling, Jean-Paul Janssens, Chung-Yol Lee, Jesica Mazza-
Stalder, David Nadal, Stefan Neuner-Jehle, Laurent Nicod,
Valeria Reho, Hans L Rieder, Otto D Schoch, Claire-Anne Siegrist,
Alexander Turk, Jean-Pierre Zellweger, Stefan Zimmerli

Premessa

Questo documento è basato sulle attuali linee guida internazionali per la diagnosi e il trattamento della tubercolosi. Questa versione è un compendio e un aggiornamento del «Manuale della tubercolosi 2012».

Riproduzione autorizzata con citazione della fonte.

Novembre 2014 / prima edizione rivista della versione abbreviata
«Tubercolosi in Svizzera, l'essenziale in breve»

Indice

4	1 Ruolo del medico curante
5	2 Epidemiologia
8	3 Trasmissione, patogenesi e manifestazioni cliniche
	3.1 Trasmissione
	3.2 Patogenesi
	3.3 Manifestazioni cliniche
	3.4 Referto radiologico
11	4 Infezione latente da <i>M. tuberculosis</i>
	4.1 Test della tubercolina
	4.2 IGRA (Interferon Gamma Release Assay, test a rilascio di interferone gamma)
	4.3 Indicazioni per i test diagnostici dell'infezione latente in soggetti asintomatici
	4.4 Scelta del tipo di test
	4.5 Opzioni terapeutiche per l'infezione latente da <i>M. tuberculosis</i>
19	5 Ricerca di contatti ed indagini ambientali
	5.1 Principi per l'esecuzione di indagini ambientali
	5.2 Procedure specifiche per le indagini ambientali in base all'età e allo stato immunitario
24	6 Diagnosi della tubercolosi
27	7 Trattamento della tubercolosi
	7.1 Schema terapeutico standard
	7.2 Trattamento della tubercolosi farmacoresistente
	7.3 Situazioni speciali
	7.4 Controllo del trattamento
	7.5 Isolamento dei pazienti affetti da tubercolosi
	7.6 Esito del trattamento antitubercolare
35	8 Sistema di dichiarazione e sorveglianza
36	9 Vaccinazione con BCG
38	10 Tubercolosi nelle persone nate all'estero
39	11 Aspetti finanziari e basi legali
	11.1 Assicurazione malattie
	11.2 Assicurazione contro gli infortuni
	11.3 Ufficio cantonale della sanità pubblica
	11.4 Datori di lavoro
	11.5 Privati
	11.6 Situazioni speciali
43	12 Informazioni e indirizzi utili
	12.1 Opuscoli e altre pubblicazioni
	12.2 Internet
	12.3 Hotline tubercolosi per il personale medico
45	13 Bibliografia

1 Ruolo del medico curante

I clinici esercitano un ruolo centrale nella gestione della tubercolosi, sia in termini di prestazione delle cure per le singole persone affette dalla patologia sia nell'ottica della

salvaguardia della salute pubblica, dal momento che il medico rappresenta l'indispensabile anello di congiunzione tra salute del singolo e salute pubblica.

I doveri del medico curante sono:

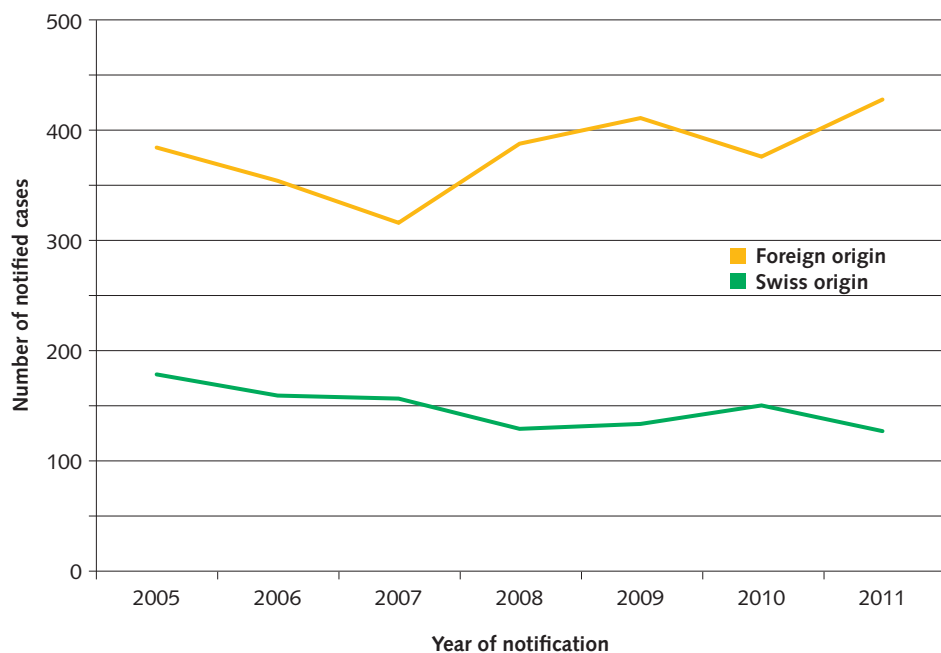
- «**pensare alla tubercolosi**» di fronte a un malato con segni e/o sintomi riconducibili a questa malattia, soprattutto se il/la paziente fa parte di un gruppo notoriamente ad alto rischio di tubercolosi (p. es. nato in un paese ad alta incidenza della malattia, contatto recente con un caso di tubercolosi contagiosa, immunodeficienza);
- eseguire rapidamente gli **esami diagnostici** necessari (radiografia del torace ed esami microbiologici) o **indirizzare** il/la paziente a un collega esperto o a un centro specializzato;
- **dichiarare immediatamente**, all'inizio del trattamento, qualsiasi caso di tubercolosi all'Ufficio cantonale della sanità;
- assicurarsi che le **persone (contatti) con esposizione prolungata a un/una paziente** affetto da una forma contagiosa di tubercolosi siano sottoposti ad appropriati **accertamenti diagnostici**, che vengono condotti in accordo con le autorità sanitarie cantonali e in collaborazione con l'organismo locale incaricato della lotta antitubercolare (in genere la Lega polmonare cantonale);
- assicurarsi che il/la paziente **osservi il trattamento** prescritto per l'intera durata prevista e dichiarare immediatamente alle autorità sanitarie cantonali qualsiasi caso di interruzione del trattamento, la mancata aderenza al trattamento, nonché l'eventuale scomparsa del/della paziente; per facilitare l'aderenza al trattamento e il suo completamento occorre considerarne anche gli aspetti sociali, e tutte le persone interessate al ristabilimento della salute del/della paziente devono fornire la dovuta assistenza se e ovunque risultasse necessaria;
- **assicurarsi della guarigione del caso di tubercolosi**, eseguendo o prescrivendo gli esami necessari per tutti i casi e informando le autorità sanitarie cantonali dell'esito del trattamento.

2 Epidemiologia

La tubercolosi ha fatto segnare una regressione dei casi in Svizzera e anche in molti altri paesi occidentali già a partire dal XIX secolo. Il numero di casi dichiarati è crollato a un minimo di 478 casi nel 2007, per poi tornare a crescere lentamente nel corso degli anni successivi. Nel 2011, l'ultimo anno con dati definitivi pubblicati,

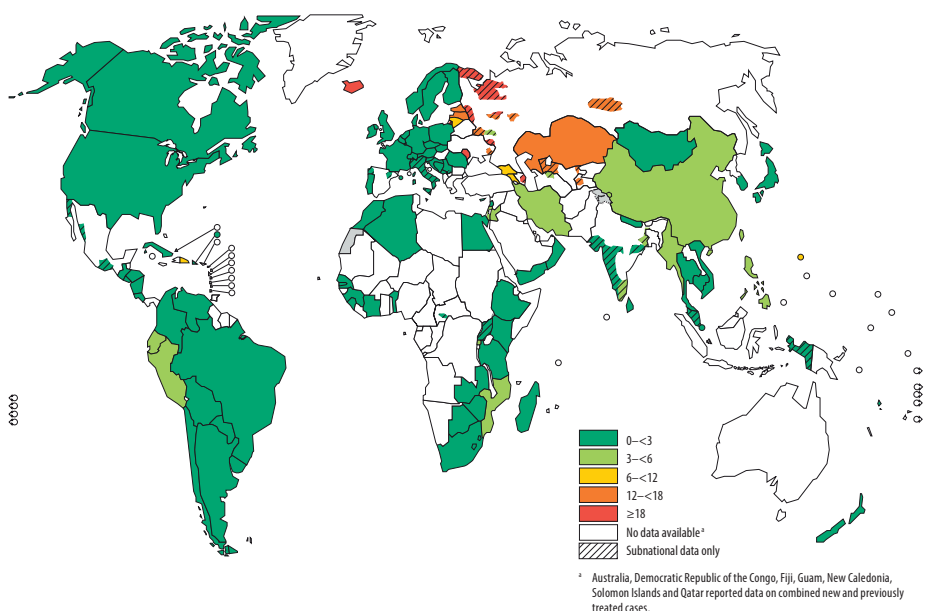
sono stati dichiarati 577 casi, responsabili di un tasso di dichiarazione di 7,2 casi per 100 000 abitanti. Di questi casi, 127 (22 %) pazienti erano originari della Svizzera e 429 (74 %) pazienti erano di origine straniera, compresi 131 (31 % dei casi di pazienti di origine straniera) richiedenti d'asilo o rifugiati (Figura 2-1).

Figura 2-1. Casi di tubercolosi in Svizzera dichiarati all'Ufficio federale della sanità pubblica, classificati per origine (2005–2011).



Federal Office of Public Health. Bull FOPH 2013;(no 21):343-53

Figura 2-2. Distribuzione della percentuale di tubercolosi multifarmaco-resistente tra pazienti mai trattati in precedenza (1994–2009). Fonte: Organizzazione mondiale della sanità. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 global report on surveillance and response. World Health Organization Document 2010;WHO/HTM/TB/2010.3:1-58.

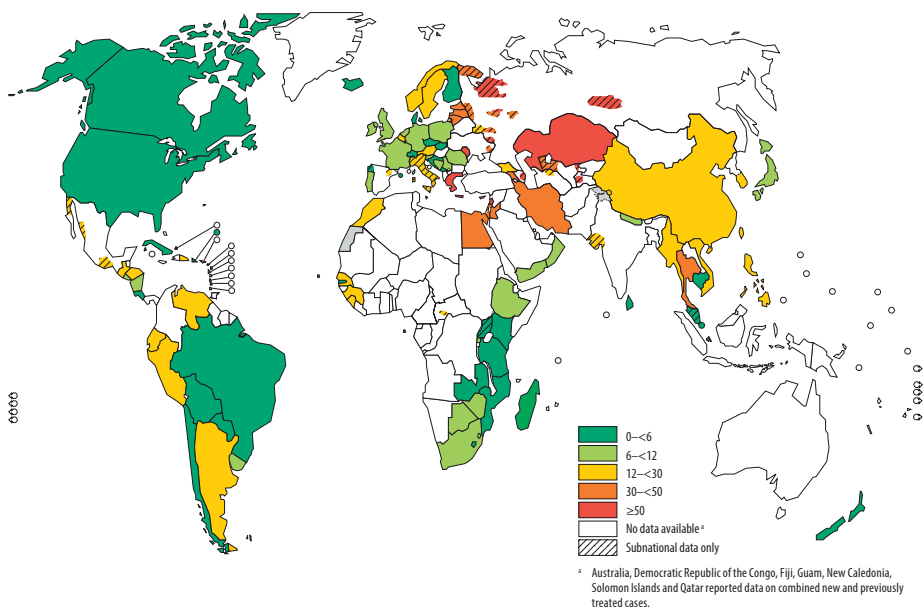


Nel 71 % dei casi si è trattato di tubercolosi polmonare. L'84 % dei casi polmonari è stato confermato mediante coltura, mentre il 31 % dei casi si è dimostrato positivo all'esame microscopico dell'espettorato. I pazienti di origine straniera sono stati per lo più giovani adulti, rispecchiando il modello migratorio e, in parte, anche la situa-

zione epidemiologica prevalente nel paese d'origine.

In Svizzera è obbligatorio dichiarare i risultati dei test di sensibilità ai medicinali. La prevalenza della tubercolosi multifarmaco-resistente tra i nuovi casi dichiarati si è mantenuta costante all'incirca all'1,5 % per diversi anni.

Figura 2-3. Distribuzione della percentuale di tubercolosi multifarmaco-resistente tra pazienti con precedente trattamento (1994–2009). Fonte: Organizzazione mondiale della sanità. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 global report on surveillance and response. World Health Organization Document 2010;WHO/HTM/TB/2010.3:1-58.



Su base globale, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) stima che l'incidenza della tubercolosi sia lentamente diminuita per diversi anni, ma che il numero di persone colpite a livello mondiale rimanga enorme, con 8,6 milioni di nuovi casi nel 2012. Le stime del numero e della percentuale di casi con multifarmaco-resistenza è tuttora

preoccupante (Figure 2-2 e 2-3), mentre la scarsità di fondi destinati alle cure anti-tubercolari e al controllo della tubercolosi permane a un livello critico.

3 Trasmissione, patogenesi e manifestazioni cliniche

3.1 Trasmissione

La tubercolosi è causata da una specie patogena appartenente al complesso *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. canettii*). Del complesso fanno parte anche le specie *M. bovis* BCG e *M. microti*, che però non sono patogene per l'uomo. La trasmissione di *M. tuberculosis* è aerogena e viene sostenuta da nuclei di goccioline contenenti bacilli vivi. I pazienti con tubercolosi del tratto respiratorio producono goccioline di diverse dimensioni e in quantità variabile nel corso delle normali funzioni dell'apparato respiratorio (soprattutto quando tossiscono e parlano). Prima di depositarsi al suolo per la forza di gravità, le goccioline più piccole rimangono in sospensione per un periodo di tempo sufficientemente lungo da consentire l'evaporazione nell'aria non satura e la trasformazione in nuclei di goccioline contenenti uno o più bacilli tubercolari. I nuclei di goccioline sono così piccoli da rimanere in sospensione nell'aria per un lungo periodo di tempo (ore) e, se inalati, hanno un'elevata probabilità di raggiungere gli alveoli polmonari, dove possono aderire alla parete cellulare ed essere inglobati dai macrofagi tissutali.

Il *M. bovis* si rinviene raramente e viene trasmesso di solito mediante ingestione dei bacilli presenti nel latte non pastorizzato proveniente da bovine affette da mastite tubercolare. I rari casi di tubercolosi dovuti a *M. bovis* vengono rilevati per lo più in persone di origine straniera, oppure in sviz-

zeri in età avanzata, nei quali sono il risultato della riattivazione di un'infezione contratta nel passato.

3.2 Patogenesi

M. tuberculosis può contrastare efficacemente la distruzione aspecifica dei bacilli inglobati da parte dei macrofagi. I bacilli possono infatti moltiplicarsi all'interno dei macrofagi, per essere rilasciati in seguito a morte della cellula ospite, provocando una risposta infiammatoria locale. Possono quindi essere inglobati da altri macrofagi, portando infine alla sensibilizzazione dei linfociti. Questo processo può essere seguito da:

- eradicazione dei micobatteri o
- formazione di granulomi.

Le persone con una cosiddetta infezione latente da *M. tuberculosis* non sono né malate né in grado di trasmettere il bacillo. La maggior parte dei soggetti con infezione latente (si stima che siano all'incirca il 90 %) non svilupperà mai la tubercolosi. Mediante un test appropriato (test della tubercolina o test a rilascio di interferone gamma) è possibile evocare la risposta immunitaria, che costituisce anche l'unico segno di un'infezione da *M. tuberculosis* contratta in precedenza.

In una minoranza di persone, l'infezione subclinica o latente da *M. tuberculosis* evolve nella tubercolosi (ossia la malattia da *M. tuberculosis* clinicamente e/o radiologicamente manifesta), con un rischio più

elevato nei primi 2 anni successivi all'infezione. Il rischio di progressione dall'infezione alla malattia è maggiore nei soggetti molto giovani (lattanti e bambini piccoli), negli adolescenti, nei giovani adulti e in qualsiasi situazione in grado di ridurre l'integrità del sistema immunitario cellulare quale i trattamenti e le affezioni immunosoppressivi (in special modo l'infezione da HIV), il diabete ecc.

Solo i pazienti con tubercolosi polmonare e respiratoria non trattata possono espettorare i bacilli, risultando così potenzialmente in grado di infettare altre persone. Questa situazione è rara nei bambini di età inferiore ai 10 anni. Il potenziale di trasmissione è maggiore se viene prodotto espettorato, se l'espettorato contiene un gran numero di bacilli e se è presente una forza fisica sufficiente a produrre un gran numero di goccioline di piccole dimensioni, dal momento che la tosse rappresenta il meccanismo di diffusione primario nei pazienti tubercolotici.

articolare e l'apparato urogenitale. Le forme disseminate (tubercolosi miliare acuta, disseminazione criptica, malattia multiorgano protratta) vengono osservate per lo più in pazienti immunodepressi e in età estreme. In genere, la tubercolosi si manifesta clinicamente come una malattia lentamente progressiva con segni e/o sintomi locali (per le forme polmonari: tosse, espettorato scarso) e sistemici (febbre, malessere generale, affaticamento, sudorazione notturna, perdita di appetito e di peso). Nella prima fase della malattia, i sintomi hanno spesso un'intensità lieve. Non vi sono segni clinici o sintomi specifici patognomonic della tubercolosi, e i pazienti anziani hanno spesso meno sintomi. Il sospetto clinico di tubercolosi deve pertanto basarsi additionally su un gruppo di fattori e indicatori quali l'origine del/della paziente, la durata dei sintomi, una precedente esposizione alla malattia e il risultato dell'esame radiologico. Il calo di interesse e delle conoscenze riguardanti la tubercolosi comporta il rischio di una diagnosi ritardata, con aumento della frequenza di forme avanzate della malattia.

3.3 Manifestazioni cliniche

La tubercolosi è per lo più localizzata nel parenchima polmonare (tubercolosi polmonare), ma può interessare anche altri organi (tubercolosi extrapolmonare). Le sedi extrapolmonari più frequentemente colpite sono il sistema linfatico, la pleura, il sistema osteo-

3.4 Referto radiologico

Le anomalie alla radiografia del torace sono in genere il segno più visibile di tubercolosi polmonare. Gli infiltrati asimmetrici nei campi superiori (Figura 3-1) sono altamente indicativi, soprattutto se contengono cavità o consentono di riconoscere micronoduli. Le localizzazioni atipiche (infiltrati nei campi inferiori) possono essere presenti con maggiore frequenza nelle persone anziane e nei pazienti immunodepressi. Non vi sono manifestazioni radiologiche specifiche della tubercolosi, e il referto radiologico non consente di distinguere tra tubercolosi batteriologicamente attiva, inattiva o guarita.

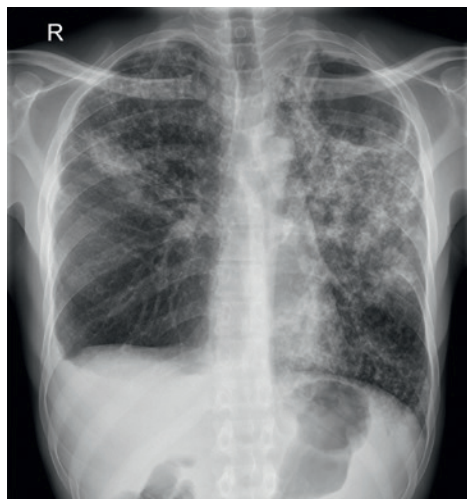


Figura 3-1. Radiografia toracica di un/una paziente affetto da tubercolosi polmonare con striscio di espettorato positivo. Malattia bilaterale estesa con infiltrati asimmetrici, opacità nodulari e cavitazione.

Caso clinico N. 1

Un paziente camerunese di 27 anni di età, non fumatore, con una tosse progressiva per 3 mesi e infiltrato persistente nel lobo superiore destro è improbabile che soffra di una bronchite virale!

Caso clinico N. 2

Una giovane ragazza angolana di 14 anni con perdita di peso di 10 kg negli ultimi 2 mesi e tosse da sforzo in peggioramento è affetta da ben più che una depressione adolescenziale.

4 Infezione latente da *M. tuberculosis*

L'intervallo di tempo tra contagio con *M. tuberculosis* e manifestazioni cliniche di tubercolosi può variare enormemente, da mesi ad anni o addirittura a decenni: la tubercolosi ha infatti un periodo di incubazione molto indefinito. D'altra parte, da questa osservazione non si può far derivare il principio per cui «una volta infettato, sempre infettato». Negli 80 anni trascorsi dalla prima formulazione di questo concetto, sono state accumulate sostanziali evidenze batteriologiche, istopatologiche, immunologiche ed epidemiologiche che la persistenza di bacilli vivi per tutta la vita è probabilmente più l'eccezione che non la regola.

Nessuno dei test a disposizione può determinare se in una persona clinicamente sana sospettata di avere un'infezione latente da *M. tuberculosis* siano effettivamente presenti bacilli vivi. I test a nostra disposizione sfruttano l'immunità mediata dai linfociti T effettori indotta da *M. tuberculosis*, che persiste per un decennio o più. Il fenomeno che evidenzia meglio la permanenza della risposta immunitaria è forse la lunga persistenza della reattività al test della tubercolina (con graduale calo di intensità) dopo vaccinazione con BCG.

M. tuberculosis e altri micobatteri inducono una risposta immunitaria cellulare ritardata, che esprime la sensibilizzazione dei linfociti T. Questa sensibilizzazione può essere rilevata mediante i sistemi seguenti:

- test della tubercolina;
- test ematici con rilascio di interferone gamma (IGRA).

Questi test misurano il rilascio di citochine (principalmente interferone gamma) dai linfociti T sensibilizzati o i loro effetti in presenza di antigeni micobatterici.

Una risposta positiva a uno di questi test è indicativa di un precedente contatto con antigeni micobatterici o infezione da micobatterio, ma non rappresenta l'evidenza di una presenza di micobatteri vivi. Per questo motivo, né il test della tubercolina né gli IGRA sono in grado di distinguere tra infezione pregressa da *M. tuberculosis*, infezione latente persistente da *M. tuberculosis* e tubercolosi clinicamente o microbiologicamente manifesta.

L'uso del termine «**infezione latente da *M. tuberculosis***» (denominata anche «infezione tubercolare latente» o «LTBI», dall'inglese «latent tuberculosis infection») per una persona con test della tubercolina o IGRA positivo risulta quindi in un certo qual modo fuorviante: ciò che siamo in grado di misurare è l'impronta immunitaria lasciata dal **precedente contatto con antigeni micobatterici o dalla precedente infezione con un micobatterio**. Si tratta quindi di un'evidenza non definitiva della persistenza dell'infezione da bacilli vivi. Il rischio di progressione a tubercolosi richiede tuttavia la presenza di bacilli vivi. Pertanto, non è affatto sorprendente il fatto che sia il test della tubercolina sia gli IGRA costituiscano indicatori relativamente deboli di una futura tubercolosi (la grande maggioranza

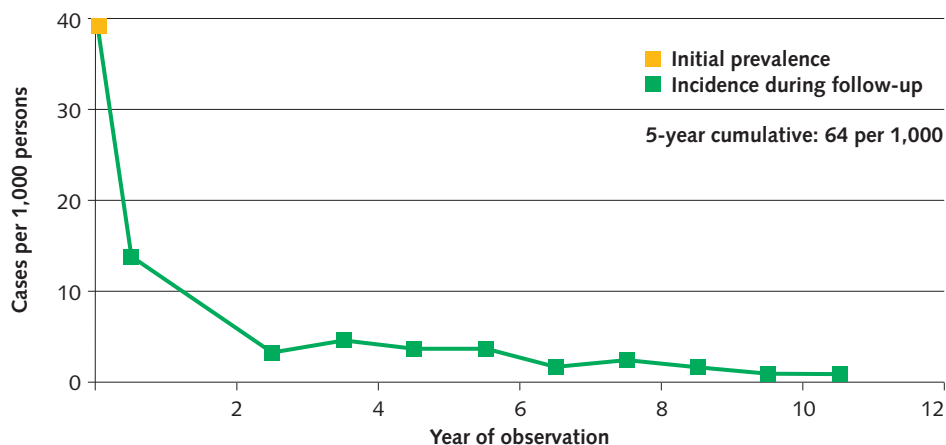
delle persone con reazione positiva non svilupperà mai la tubercolosi). Per contro, il valore predittivo negativo (la probabilità che una persona con un test della tubercolina o un IGRA negativo [ad eccezione dei casi di anergia] non sviluppi la tubercolosi) migliora con la diminuzione della prevalenza effettiva dell'infezione da *M. tuberculosis*.

Una valutazione del rischio di tubercolosi deve prendere in considerazione i fattori seguenti:

- età della persona;
- tempo trascorso dall'infezione;
- integrità del sistema immunitario cellulare.

Data un'infezione persistente, il rischio di **progressione a tubercolosi** dipende dalla qualità delle difese immunitarie della persona infettata. I bambini di età inferiore a 5 anni, specialmente i lattanti, le persone infettate di recente e i soggetti immunodepressi (portatori di HIV, persone in trattamento con anti-TNF-alfa ecc.) mostrano un più elevato rischio di progressione verso la malattia tubercolare. Questi soggetti sono quindi i primi candidati per il trattamento

Figura 4-1. Prevalenza e incidenza della tubercolosi tra persone di contatto infettate di recente in ambiente domestico, classificate secondo l'intervallo di tempo trascorso dall'identificazione del caso indice (studio del Servizio sanitario pubblico statunitense).



Ferebee S H, Mount F W. Am Rev Respir Dis 1962;85:490-521
Ferebee S H. Adv Tuberc Res 1970;17:28-106

farmacologico preventivo. Il rischio di tubercolosi è più elevato durante i primi 2 anni successivi all'infezione e diminuisce successivamente, senza tuttavia scomparire mai del tutto (Figura 4-1).

4.1 Test della tubercolina

La tubercolina contiene un gran numero di diversi peptidi micobatterici, la maggior parte dei quali si ritrova anche nel *M. bovis* BCG e, in minor misura, in diverse specie di micobatteri ambientali.

La via intradermica è l'unica modalità di somministrazione raccomandata. Per eseguire il test si inietta una dose di 0,1 ml di tubercolina PPD RT23 (contenente 2 unità di tubercolina) sul lato volare dell'avambraccio. Per l'iniezione viene utilizzata una siringa da 1 ml dotata di un ago fine (26 G) con agnatura corta, tenendo l'apertura dell'ago rivolta verso l'alto.

Le dimensioni della reazione vengono misurate almeno 48 ore (preferibilmente 72 ore) dopo l'iniezione, valutando il diametro trasversale (in millimetri) dell'indurimento, ossia il diametro perpendicolare all'asse longitudinale del braccio. Ai fini della misurazione si valuta esclusivamente l'indurimento, e non vanno presi in considerazione l'edema o l'eritema eventualmente presenti.

Il punto di cut-off a partire dal quale la reazione viene dichiarata «significativa» o «positiva» è dato dall'equilibrio tra sensibilità e specificità del test.

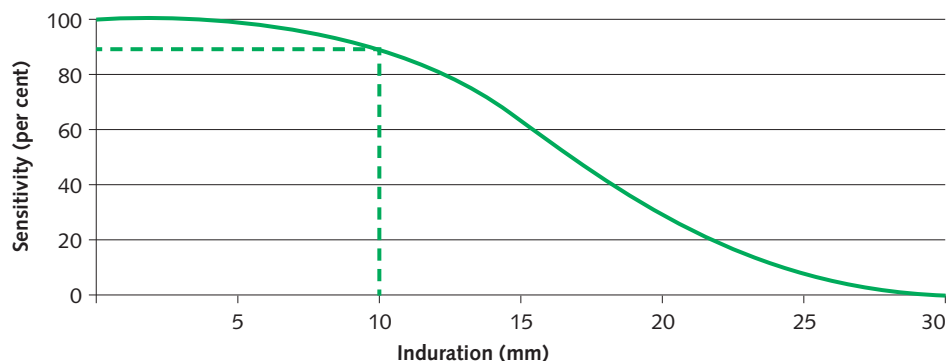
La specificità del test della tubercolina varia più della sua sensibilità, e dipende dalla va-

riabilità della prevalenza delle reazioni crociate dovute a precedenti infezioni con altri micobatteri (*M. bovis* BCG o vari micobatteri ambientali) e dal tempo trascorso dall'infezione con questi ultimi.

La sensibilità del test della tubercolina è più coerente della sua specificità. Con esclusione degli individui con anergia completa o parziale (incapaci di reagire in modo appropriato alla tubercolina nonostante l'infezione da *M. tuberculosis*), un indurimento di 10 o più millimetri ha una sensibilità di circa il 90 %, mentre un indurimento di 5 o più millimetri ha una sensibilità di circa il 99 % nell'identificazione di tutti gli individui non anergici (Figura 4-2).

Il prezzo da pagare per aumentare la sensibilità dei test è una specificità inferiore che, infatti, è inversamente proporzionale alla sensibilità. Nonostante ciò, vi è una generale concordanza di opinione sul fatto che nelle indagini ambientali sia da preferire una sensibilità più elevata, accettando che alcuni individui vengano classificati come infetti, anche se effettivamente non lo sono. Il valore predittivo di un test della tubercolina positivo aumenta grazie a indagini ambientali mirate, dato che l'attesa prevalenza dell'effettiva infezione è più elevata. In un'indagine ambientale mirata in persone di contatto non vaccinate con BCG si raccomanda di considerare «positiva» e, quindi, con necessità di terapia preventiva, una dimensione dell'indurimento pari o superiore a 5 millimetri. Valori di cut-off così bassi sono stati raccomandati anche per altri individui con rischio di tubercolosi particolarmente elevato quali i pazienti con infe-

Figura 4-2. Sensibilità del test della tubercolina per dimensioni dell'indurimento in adulti di 15–29 anni di età. Analisi con uso di modello misto, dati di indagini con tubercolina, Tumkur, India.



Original data: Narain R, et al. Bull World Health Organ 1963;29:641-64

zione da HIV. Vi sono tuttavia evidenze che l'auspicato miglioramento della sensibilità sia relativamente modesto, mentre la perdita di specificità sarebbe più sostanziale.

4.2 IGRA (Interferon Gamma Release Assay, test a rilascio di interferone gamma)

Gli IGRA (attualmente sono disponibili in commercio due test omologati da Swiss-medica) usano solo due (o tre) peptidi distinti presenti nelle specie patogene del complesso *M. tuberculosis* (non presenti in *M. bovis* BCG e in *M. microti*, ma presenti anche in *M. marinum*, *M. kansasii* e *M. szulgai*). I test ematici IGRA non sono perciò

influenzati da una precedente vaccinazione con BCG o da precedenti contatti con la maggior parte dei micobatteri ambientali ubiquitari. La sensibilità è simile a quella del test della tubercolina, ma la specificità è più elevata. Gli IGRA misurano i livelli di gamma-interferone rilasciato dai linfociti dopo incubazione di un campione di sangue con peptidi specifici. Il risultato è espresso in UI/ml (QuantiFERON-TB® Gold In-Tube) o in numero di linfociti sensibilizzati per 250 000 cellule (T-SPOT®.TB). Le istruzioni tecniche fornite dal produttore del test devono essere rigorosamente rispettate. Bisogna in particolare evitare di esporre al freddo i campioni di sangue (inibizione dei linfociti). Nei lattanti e nei bambini piccoli (<5 anni di età), la percentuale di risultati

del test non interpretabili è maggiore. Sull'utilizzo degli IGRA nei lattanti e nei bambini piccoli esistono ancora opinioni discordanti.

4.3 Indicazioni per i test diagnostici dell'infezione latente in soggetti asintomatici

- Diagnosi di una possibile infezione da *M. tuberculosis* in persone esposte di recente a un caso indice affetto da tubercolosi contagiosa (indagine ambientale).
- Diagnosi di una possibile infezione da *M. tuberculosis* in persone immunodepresse: controllo iniziale in persone con infezione da HIV prima di iniziare il trattamento immunosoppressivo (p.es. prima della terapia con anti-TNF-alfa) o prima di un trapianto d'organo).
- Diagnosi di una possibile infezione da *M. tuberculosis* in persone che hanno avuto un'esposizione per motivi professionali (professionisti della sanità, personale di laboratorio, assistenti sociali) o esame preliminare prima di iniziare un impiego in ambienti con elevato rischio di esposizione.
- Lo screening per infezioni latenti non è attualmente indicato per qualsiasi situazione non elencata sopra (scarso valore predittivo di un test positivo in screening non mirati).

Mediante identificazione dell'infezione da *M. tuberculosis*, il test della tubercolina e gli IGRA sono in grado di fornire anche informazioni supplementari in determinate situazioni cliniche, integrandosi nel procedimento diagnostico in pazienti con segni e sintomi compatibili con la tubercolosi, per i quali però potrebbe essere difficile ottenere la conferma batteriologica della malattia (p.es. bambini piccoli o pazienti con alcune forme di tubercolosi extrapolmonare). Nonostante ciò, non va dimenticato che gli IGRA e il test della tubercolina non sono in grado di distinguere tra infezione latente da *M. tuberculosis* e tubercolosi (clinicamente manifesta).

Sebbene gli IGRA siano in genere più specifici del test della tubercolina, hanno anche degli inconvenienti quali la fluttuazione della reattività del sistema, che si esprime in una frequenza di «conversioni» e «reversioni» maggiore di quella del test della tubercolina. Le recenti evidenze di scarsa specificità degli IGRA nei test seriali impongono una revisione dei punti di cut-off e una migliore definizione delle «zone grigie».

4.4 Scelta del tipo di test

Base per le raccomandazioni

Le raccomandazioni formulate in questo capitolo riflettono la pratica effettivamente in uso in Svizzera, le attuali lacune delle conoscenze e le discordanze nelle raccomandazioni fornite delle linee guida di istituzioni attendibili (p.es. il NICE nel Regno Unito e la Canadian Thoracic Society). È possibile

che queste raccomandazioni debbano essere adattate nel caso di nuove conoscenze scientifiche.

Per diagnosticare l'infezione latente, vengono consigliate tre strategie:

- test della tubercolina seguito da un IGRA, nel caso in cui il test cutaneo sia positivo;
- IGRA quale unico test;
- test della tubercolina quale unico test.

Test della tubercolina seguito da un IGRA, nel caso in cui il test cutaneo sia positivo

Questo approccio in due fasi è basato sul concetto di procedura sequenziale: un primo test ad elevata sensibilità seguito da un secondo test con più elevata specificità. In altre parole, con il primo test si identificano tutti gli individui che possono avere la caratteristica ricercata (in questo caso l'infezione latente da *M. tuberculosis*). Il secondo test assicura poi la presenza della caratteristica, al fine di evitare interventi superflui (in questo caso la terapia preventiva). Gli svantaggi dei test sequenziali sono i costi sostenuti per i due esami e le limitate conoscenze sulle caratteristiche operative dei due sistemi diagnostici, che possono variare considerevolmente in funzione delle circostanze ambientali e delle caratteristiche dei soggetti da esaminare (in particolare l'età). Quest'ultimo aspetto è particolarmente rilevante nelle persone vaccinate con BCG anche fino a 15 anni dopo la vaccinazione. L'influenza della vaccinazione con BCG sul test della tubercolina è correlata soprattutto al tipo di ceppo di BCG, all'età al momento della vaccinazione, al tempo trascorso dalla

vaccinazione e all'eventuale effetto booster indotto da infezioni con micobatteri ambientali. Tuttavia la strategia diagnostica con test sequenziali appare intuitivamente coerente e razionale.

IGRA quale unico test

In genere, la sensibilità dell'IGRA non è particolarmente soggetta a influenze esterne (comparabile al test della tubercolina), ma il test è solitamente più specifico di quello della tubercolina. Per gli adulti vi è quindi la crescente tendenza ad affidarsi unicamente a un IGRA.

Nei bambini vaccinati con BCG in età inferiore a 5 anni, potrebbe sembrare particolarmente auspicabile usare solamente un IGRA. Purtroppo è proprio nei bambini piccoli che gli IGRA non danno risultati soddisfacenti a causa di una frequenza relativamente elevata di risultati indeterminati (vedi oltre).

Lo svantaggio è pertanto costituito dalle situazioni in cui un IGRA non può sostituire il test della tubercolina. Una situazione di questo genere è quella degli esami in serie eseguiti per il monitoraggio della trasmissione nosocomiale nel personale curante. Un altro esempio importante sono i bambini, per cui molti esperti continuano a ritenere necessario il test della tubercolina.

Test della tubercolina quale unico test

Si riconoscono due situazioni in cui è preferito questo approccio.

In primo luogo in circostanze in cui sono previsti esami in serie su professionisti della salute (personale curante; per lo più

in Nord America). Diversi studi su tali analisi seriali hanno ora dimostrato un'insolita frequenza elevata di risultati falsamente positivi degli IGRA, suggerendo una conversione nelle persone in cui non ha potuto essere identificata alcuna esposizione a fonti di infezione. Un fenomeno simile non è stato dimostrato per il test della tubercolina usato contemporaneamente nelle stesse situazioni.

In secondo luogo nella valutazione dei bambini (principalmente quelli di età inferiore a 5 anni), in cui non è stata dimostrata a sufficienza la robustezza degli IGRA e per i quali alcuni studi hanno dimostrato una frequenza eccessiva di risultati indeterminati tra i bambini più giovani rispetto a quelli di maggiore età.

Strategia d'esame raccomandata in Svizzera, qualora siano indicati esami per il rilevamento dell'infezione latente

In questo caso si raccomanda che negli adulti esposti a un caso identificato con tubercolosi potenzialmente contagiosa vengano usati entrambi gli approcci, ossia 1) il test della tubercolina seguito da un IGRA o 2) l'IGRA come unico metodo d'esame. Pertanto, le raccomandazioni fatte nella prima edizione di queste linee guida (2012) rimangono teoricamente invariate.

Un'eccezione alle raccomandazioni precedenti è l'esame per il rilevamento di un'eventuale infezione latente da *M. tuberculosis* nei bambini, in special modo in quelli di età inferiore a 5 anni. A causa della frequenza relativamente elevata di risultati indeterminati che si ottiene con gli IGRA in questa

fascia di età, si dà la preferenza al test della tubercolina.

Nei professionisti della sanità si raccomanda l'interruzione degli esami ripetuti

In assenza di un'esposizione identificata specificamente, in Svizzera non sono più raccomandati gli esami di routine seriali ripetuti sui professionisti della salute. Ci si fonda sul principio generale secondo cui qualsiasi test dovrebbe essere condotto unicamente in situazioni con rischio elevato di contrarre l'infezione e in presenza di benefici tangibili della terapia preventiva.

4.5 Opzioni terapeutiche per l'infezione latente da *M. tuberculosis*

Le persone con sospetto di infezione da *M. tuberculosis* e con rischio elevato di progressione verso la tubercolosi dovrebbero ricevere una terapia preventiva (oppure, secondo la terminologia attualmente in uso, un trattamento dell'infezione latente da *M. tuberculosis*). La scelta va fatta tra tre schemi terapeutici con efficacia simile:

- somministrazione giornaliera di isoniazide per 9 mesi; oppure
- somministrazione giornaliera di rifampicina per 4 mesi; oppure
- somministrazione giornaliera di isoniazide e rifampicina per 3 mesi.

Per l'isoniazide è disponibile il maggior numero di dati sperimentali per tutte le fasce di età. Gli studi sulla rifampicina sono invece limitati per la maggior parte agli adulti. Nonostante ciò, tutti gli schemi terapeutici qui elencati sono raccomandati per l'uso in qualsiasi persona per cui si ritiene necessaria una terapia preventiva, indipendentemente dall'età. Tutti gli schemi terapeutici richiedono misure precauzionali per i pazienti con affezioni epatiche acute o croniche, che costituiscono un'indicazione per la consultazione di uno specialista.

Le persone che si suppone siano state infettate da una fonte nota per avere una forma di tubercolosi resistente all'isoniazide devono essere trattate preventivamente con uno degli schemi terapeutici contenenti rifampicina.

Se eseguito correttamente, il trattamento preventivo dell'infezione latente da *M. tuberculosis* può ridurre il rischio di progressione verso la tubercolosi anche del 90 %. Le persone in terapia preventiva devono essere controllate regolarmente, per verificare l'aderenza al trattamento e la sua tolleranza. L'analisi mensile degli enzimi epatici non è obbligatoria nelle persone di età inferiore a 35 anni, a meno che il/la paziente non abbia un'epatopatia o un'anamnesi di consumo di alcol regolare, oppure non sia in trattamento con altri medicinali potenzialmente epatotossici.

Il rischio di una epatopatia da medicinali deve essere ponderato alla luce dei benefici della terapia preventiva. Nelle persone con infezione tubercolare latente da tempo non databile e nessun fattore di rischio ulteriore,

il rischio di epatite supera quello di tubercolosi al di sopra di una certa età (non ben definita). Per quanto riguarda le persone con fattori di rischio (p. es. un'infezione contratta di recente), il rischio di epatite atteso in soggetti senza lesioni epatiche preesistenti è probabilmente in qualsiasi età inferiore al rischio di una progressione della tubercolosi.

5 Ricerca di contatti ed indagini ambientali

Le indagini ambientali (IA) hanno come scopo l'identificazione di chi, tra le persone che sono state a contatto con un caso di tubercolosi polmonare contagiosa, abbia potuto essere infettato o abbia già sviluppato la tubercolosi. Il rischio di progressione verso la malattia tra le persone recentemente infettate può essere ridotto sostanzialmente mediante terapia preventiva.

Il rischio di contrarre l'infezione da *M. tuberculosis* dipende largamente dai seguenti fattori esogeni:

- concentrazione di *M. tuberculosis* nell'aria ambientale;
- durata dell'esposizione a quest'aria (cioè tempo di respirazione di quest'aria).

Il rischio di progressione verso la tubercolosi dipende largamente dai seguenti fattori endogeni:

- età della persona di contatto;
- tempo trascorso dall'infezione;
- integrità del sistema immunitario cellulare.

Fonti di trasmissione di *M. tuberculosis*

- I pazienti affetti da tubercolosi e con secrezioni del tratto respiratorio contenenti *M. tuberculosis* possono trasmettere il micobatterio, sebbene questa capacità non sia uguale per tutti. Per definizione, una possibile fonte di trasmissione è costituita in pratica da un/una paziente i cui campioni respiratori contengono bacilli acido-resistenti visibili all'esame microscopico (striscio positivo). Tali campioni possono essere ottenuti spontaneamente (espettorato non indotto), in seguito a induzione dell'espettorato o mediante procedura broncoscopica (aspirazione bronchiale o lavaggio broncoalveolare). Inoltre, un gruppo di consenso europeo è concorde – talvolta arbitrariamente – nel ritenere che il rischio di contrarre l'infezione da *M. tuberculosis* sia significativo solo per le persone di contatto che sono state esposte per **più di 8 ore complessive** all'aria di ambienti chiusi condivisi con pazienti con striscio positivo.
- I pazienti tubercolotici le cui secrezioni respiratorie sono positive solo alla coltura o solo alle analisi con tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (compreso il test Xpert MTB/RIF®) rappresentano un rischio inferiore. In tali casi, si ritiene che siano a rischio significativo solo le persone di contatto più strette (p.es. i membri della famiglia) oppure le persone con esposizione in luoghi chiusi per tempi superiori a **40 ore complessive**.

In Svizzera, gli uffici cantonali della sanità sono responsabili delle indagini ambientali. Le indagini ambientali vengono condotte da personale con esperienza e solida formazione (in genere membri della Lega polmonare cantonale o dell'Ufficio cantonale della sanità) in stretta collaborazione con il medico curante e le autorità sanitarie pubbliche.

Indicazioni per l'effettuazione di un'indagine ambientale

- Pazienti con diagnosi di tubercolosi polmonare e con risultato positivo all'esame microscopico dello striscio di espettorato (diretto o indotto) o di materiale prelevato mediante lavaggio bronco-alveolare o aspirazione bronchiale.
- Pazienti affetti da tubercolosi polmonare con risultato positivo all'esame colturale di espettorato (diretto o indotto) o di materiale prelevato mediante lavaggio broncoalveolare o aspirazione bronchiale, oppure con il solo risultato positivo ottenuto in un test di amplificazione degli acidi nucleici. Per tali casi indice le indagini ambientali si limitano alle persone con contatti stretti (o a quelle esposte per più di 40 ore complessive) e ai bambini piccoli.

5.1 Principi per l'esecuzione di indagini ambientali

Per cominciare, si redige un elenco completo delle persone che sono state in contatto stretto o prolungato con il caso indice nel corso dei 3 mesi precedenti alla diagnosi o all'inizio del trattamento antitubercolare. Questo elenco viene preparato in collaborazione con il/la paziente indice. Se possibile, le persone di contatto vengono raggruppate per gradiente di esposizione.

Se il/la paziente indice vive in un'istituzione (ospedale, casa di cura, centro sociale, centro per immigrati, penitenziario ecc.), l'elenco viene redatto con l'assistenza di un responsabile dell'istituzione.

L'elenco deve essere preparato il più celermente possibile (nei giorni immediatamente successivi all'inizio del trattamento e alla dichiarazione), in modo da consentire la programmazione razionale delle indagini ambientali.

In seguito, le persone che sono state a più stretto contatto con il caso indice saranno esaminate per il rilevamento di eventuali sintomi e verranno sottoposte a un test della tubercolina o a un IGRA.

Indipendentemente dall'intensità e dalla durata dell'esposizione, la priorità delle indagini ambientali riguarda i bambini di età inferiore a 12 anni e le persone immunodepresse, che saranno senza indugio sottoposti a test. I bambini di età inferiore a 5 anni devono essere sempre sottoposti il

più presto possibile a visita clinica e radiografia toracica. Se viene esclusa la malattia, si inizia immediatamente il trattamento preventivo con isoniazide. Se un test iniziale della tubercolina risulta negativo, bisognerà ripeterlo dopo 2 mesi, in seguito all'ultima esposizione effettiva al caso indice (praticamente definito come l'ultimo contatto prima dell'inizio del trattamento del caso indice). Se a questo punto il risultato del test della tubercolina o dell'IGRA continua a rimanere negativo, si può escludere con elevata probabilità l'avvenuta infezione e interrompere il trattamento preventivo. Tutte le persone di contatto con segni o sintomi compatibili con la tubercolosi devono essere sottoposte il più rapidamente possibile a esame medico (compresa la radiografia del torace). Tutte le altre persone di contatto potranno essere esaminate nell'ambito di un solo appuntamento almeno 8 settimane dopo l'ultima esposizione effettiva. Solo le persone di contatto con risultato del test positivo dovranno essere sottoposte a un ulteriore esame (radiografia toracica), volto a escludere la tubercolosi, che renderebbe necessario un intero ciclo terapeutico antitubercolare.

In pratica, solo le persone di contatto con supposta infezione identificata mediante test della tubercolina o IGRA positivo sono a rischio di progressione verso la tubercolosi attiva. Queste persone devono essere informate del rischio di sviluppare la malattia e, a meno che non sia controindicata, va loro offerta una terapia preventiva.

Le persone di contatto con risultato del test negativo più di 8 settimane dopo l'ultima esposizione effettiva hanno un rischio pressoché trascurabile di sviluppare la tubercolosi, a meno che non siano immunodepressi.

Dal momento che di frequente non sono noti né lo stato vaccinale (BCG) né l'età al momento della vaccinazione, la procedura raccomandata non tiene in considerazione lo stato vaccinale (BCG).

5.2 Procedure specifiche per le indagini ambientali in base all'età e allo stato immunitario

Procedura per persone di contatto di età pari o superiore a 12 anni senza immunosoppressione

8 settimane dopo il contatto	(8 settimane corrisponde approssimativamente alla mediana della finestra di latenza per la risposta immunitaria cellulo-mediata specifica)	Test della tubercolina o IGRA
Test della tubercolina	Risultato negativo →	Nessun altro esame
	Risultato positivo →	IGRA di conferma
IGRA	Risultato positivo →	Esame medico e radiografia toracica
Radiografia toracica per escludere la tbc attiva	Normale →	Terapia preventiva se non contro-indicata
	Anormale →	Altri esami (compresi gli esami colturali su campioni biologici) Trattamento antitubercolare se indicato

Procedura per persone di contatto di età inferiore a 12 anni e per persone immunodepresse

Bambini di età compresa fra 5 e 12 anni:

- Test immediato
- I bambini con un test iniziale negativo vengono sottoposti a un secondo test 8 settimane più tardi

Bambini di età inferiore a 5 anni:

Esame medico specialistico immediato, compresa una radiografia toracica. Se il primo test della tubercolina è negativo ed è esclusa una tubercolosi attiva, i bambini al di sotto dei 5 anni di età devono essere sottoposti a trattamento con isoniazide fino al secondo test (8 settimane più tardi). Se il secondo test è negativo, il trattamento può essere interrotto. Se il secondo test è positivo (conversione), il bambino deve essere riesaminato e la terapia preventiva deve essere proseguita per

un totale di 9 mesi dopo esclusione della tubercolosi attiva.

Neonati fino a 1 mese di età:

Devono essere visitati da uno specialista.

Persone immunodepresse:

Le persone immunodepresse (infezione da HIV, assunzione di medicinali immunosoppressori, trapianto, insufficienza renale ecc.) devono essere sottoposte immediatamente a test (preferibilmente un IGRA). Se il risultato è negativo, il test va ripetuto 8 settimane più tardi. Se il secondo test ha un risultato positivo, si deve escludere la presenza di una tubercolosi attiva (mediante esame clinico e radiologico) prima di prescrivere la terapia preventiva.

6 Diagnosi della tubercolosi

La diagnosi definitiva di tubercolosi è basata sull'identificazione di una specie patogena del complesso *M. tuberculosis* in un campione biologico (espettorato, secrezione bronchiale, liquido pleurico o altro liquido corporeo, tessuti, aspirato gastrico nei bambini). Ai fini della sorveglianza epidemiologica un tale paziente è considerato un caso di tubercolosi confermato.

I casi di tubercolosi diagnosticata sulla base di sintomi, segni clinici o anomalie radiologiche sono considerati «sospetti» o «non confermati» (diversi da quelli «confermati») e vanno anch'essi dichiarati (come lo devono essere anche i casi di tubercolosi diagnosticati al decesso).

I test immunologici (test della tubercolina e IGRA) sono test indiretti per il rilevamento della risposta immunitaria a una pregressa infezione da micobatteri. Tali test non dimostrano l'attualità della malattia (tubercolosi) né la persistenza di bacilli vivi nell'ospite.

Nei pazienti con sospetto clinico o radiologico di tubercolosi è importante ottenere diversi campioni (in Svizzera viene raccomandato un numero minimo di tre campioni), di cui almeno uno deve essere prelevato al mattino (preferibilmente subito dopo il risveglio). L'induzione dell'espettorato con un aerosol contenente dal 3 % al 6 % di soluzione salina ipertonica (con salbutamolo) facilita la produzione di espettorato in pazienti che non sono in grado di produrre spontaneamente il materiale necessario per il campione. Questa procedura può sostituire di frequente la broncoscopia ed è appropriata anche per i bambini in età scolastica.

L'esame microscopico dello striscio di espettorato colorato (microscopia in campo chiaro con colorazione di Ziehl-Neelsen o microscopia in fluorescenza con utilizzo di auramina O o di un suo derivato) rimane ancora la tecnica più rapida disponibile per la diagnosi presuntiva di tubercolosi bacillare. Si tratta inoltre di un mezzo rapido per la valutazione del potenziale di contagiosità relativo del/della paziente e di un indicatore dell'ampiezza delle indagini ambientali necessarie. Per l'identificazione della tubercolosi la microscopia ha una sensibilità sostanzialmente inferiore a quella degli esami culturali. Tuttavia, la microscopia mostra una sensibilità elevata per l'identificazione delle persone contagiose.

La microscopia deve essere sempre integrata dalla coltura di campioni su terreni solidi e liquidi. Questo aumenta la sensibilità diagnostica, consente di ottenere una diagnosi specifica e definitiva di tubercolosi e – in caso di coltura positiva – permette esami supplementari quali i test di sensibilità ai

Caso clinico N. 3

Un impiegato di banca svizzero di 27 anni di età sviluppa tosse persistente con infiltrato cavitario nel lobo superiore sinistro, di dimensioni lentamente crescenti. Il primo esame batteriologico dell'espettorato, richiesto dal medico di famiglia dopo 18 mesi, ottiene un risultato microscopico diretto fortemente positivo. «Pensare alla tbc!»

medicamenti o la caratterizzazione molecolare del ceppo patogeno.

Per ottenere una diagnosi rapida e specifica di tubercolosi in casi di fondato sospetto clinico di tubercolosi e risultato microscopico negativo, possono essere usate le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (p. es. quella utilizzata nel test Xpert MTB/RIF®).

In pazienti con rischio elevato di farmacoresistenza (anamnesi di trattamento precedente, fallimento terapeutico, recidiva, contatto con casi con nota farmacoresistenza, origine da una regione con elevata prevalenza di farmacoresistenza), è obbligatorio procedere a esami genotipici rapidi, sensibili e specifici per escludere una possibile resistenza alla rifampicina.

L'eventuale necessità di una conferma di routine tramite test fenotipico dei risultati del test genotipico di sensibilità alla rifampicina è ancora oggetto di discussione e potrebbe dipendere dal sistema d'esame utilizzato. È stato infatti dimostrato che i test fenotipici eseguiti con alcuni terreni nutritivi liquidi commercialmente disponibili non consentono di dimostrare mutazioni clinicamente rilevanti. Il Centro nazionale per i micobatteri raccomanda i test fenotipici di conferma anche per la rifampicina. I risultati di test genotipici per altri farmaci devono essere sempre confermati con esami fenotipici, perché le prestazioni dei test genotipici continuano a essere inferiori a quelle dei classici esami fenotipici.

La correlazione clinica effettiva dei risultati dei test di sensibilità agli antibiotici (antibiogramma) è stato accertato solo per alcuni

medicamenti antitubercolari, ma non per tutti. In base alle conoscenze acquisite nell'ambito della rete internazionale dei laboratori di riferimento sopranazionali è noto che i due parametri che caratterizzano i test (sensibilità e specificità), nonché la loro riproducibilità, sono in genere buoni per l'isoniazide e la rifampicina. Per contro, tutte le caratteristiche valutate sono risultate deficitarie per l'etambutolo e la streptomina. Inoltre, sono tuttora disponibili pochi dati sull'accuratezza e la riproducibilità dei test di sensibilità per i farmaci di seconda linea. È riconosciuto che i risultati per alcuni di questi farmaci (p. es. la cicloserina) possono essere troppo inaffidabili, per cui

Caso clinico N. 4

Un giovane richiedente l'asilo proveniente dalla Georgia entra in Svizzera accusando tosse cronica e perdita di peso. Indica di essere stato sottoposto nel suo paese di origine a un trattamento antitubercolare di natura e durata sconosciute. La radiografia toracica rivela un infiltrato localizzato al lobo superiore sinistro, che viene interpretato come «lesione tubercolare cicatriziale» e pertanto non viene eseguito alcun esame dell'espettorato. Tre settimane dopo il paziente viene ospedalizzato per tubercolosi multifarmacoresistente e positività allo striscio dell'espettorato, dopo avvenuta esposizione dei compagni di stanza e del personale. «Pensare alla tbc!»

non vengono considerati dalla maggior parte degli esperti.

Per pazienti con tubercolosi causata da ceppi rifampicina-resistenti si dovrebbe richiedere al laboratorio di eseguire test per la pirazinamide (qualora non fosse ancora disponibile di routine, come dovrebbe essere in Svizzera), per almeno un medicamento iniettabile di seconda linea (kanamicina, amikacina, capreomicina) e per un fluoro-chinolone (se possibile quest'ultimo deve comprendere la determinazione della concentrazione minima inibente), dal momento che i risultati ottenuti possono offrire una guida critica per orientarsi sullo schema terapeutico da scegliere in caso di tubercolosi con multifarmaco-resistenza.

7 Trattamento della tubercolosi

7.1 Schema terapeutico standard

Prima di iniziare il trattamento antitubercolare, è essenziale procedere nel modo seguente.

- Completare tutte le procedure diagnostiche raccomandate, in special modo il prelievo di campioni biologici appropriati per gli esami microbiologici.
- Valutare il rischio di farmacoresistenza, soprattutto quella alla rifampicina (principio attivo chiave per quanto riguarda la possibilità di curare la malattia con farmaci di prima linea e indicatore della resistenza combinata a rifampicina-isoniazide, ossia della multifarmaco-resistenza [MDR-TB]).
- Valutare lo stato immunitario del/della paziente (test per l'HIV).

La tubercolosi viene trattata con una combinazione di farmaci antitubercolari somministrati per un periodo di diversi mesi. I quattro farmaci antitubercolari di prima linea comunemente usati sono l'isoniazide, la rifampicina, la pirazinamide e l'etambutolo. I dosaggi attualmente raccomandati dall'Organizzazione mondiale della sanità vengono riassunti nella Tabella 7-1.

Tabella 7-1. Dosaggi raccomandati dall'Organizzazione mondiale della sanità per i quattro farmaci di prima linea.

	Dose giornaliera (range) in mg per kg		Dose giornaliera massima (mg)	Fase di proseguimento a intermitenza (tre volte alla settimana)
	Adulti	Bambini		Solo adulti
Isoniazide	5 (4–6)	10 (7–15)	300	10 (8–12)
Rifampicina	10 (8–12)	15 (10–20)	600	10 (8–12)
Pirazinamide	25 (10–30)	35 (30–40)	Non specificato	n.a.
Etambutolo	15 (15–20)	20 (15–25)	Non specificato	n.a.

Trattamento standard della tubercolosi

Fase iniziale o intensiva:

4 medicinali: isoniazide (H), rifampicina (R), pirazinamide (Z) ed etambutolo (E) per 2 mesi

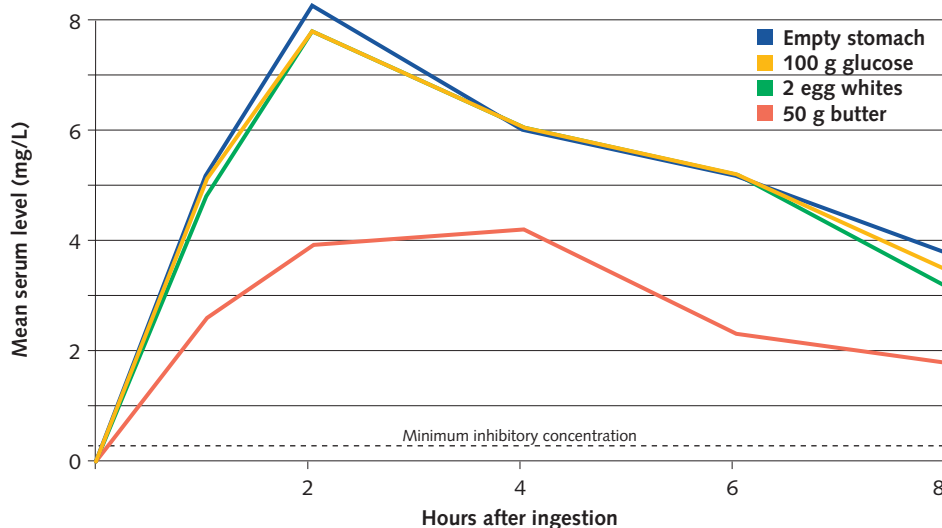
Fase di proseguimento:

2 medicinali: isoniazide (H) e rifampicina (R) per 4 mesi

Denominazione breve: 2 HRZE / 4 HR

Lo schema terapeutico efficace più consolidato prevede la somministrazione giornaliera continua per la durata di 6 mesi. Tutti i medicinali antitubercolari sono somministrati una volta al giorno, se possibile di mattina. Durante la fase intensiva non è raccomandato il trattamento intermittente. Una fase di proseguimento intermittente (tre volte alla settimana) è raccomandata solo se tutti i medicinali vengono somministrati sotto sorveglianza diretta. I pasti ad elevato contenuto lipidico riducono l'assorbimento e, quindi, anche il picco ematico. Se si pren-

Figura 7-1. Impatto di un pasto contenente carboidrati, proteine o lipidi sulla farmacocinetica della rifampicina.



Purohit SD, et al. *Tubercle* 1987;68:151-2

dono i medicinali con la prima colazione, questo pasto dovrebbe essere costituito soprattutto da carboidrati (e proteine) e limitare al minimo i lipidi (Figura 7-1). Per semplificare la somministrazione del trattamento, si raccomanda l'uso di preparazioni combinate a dosi fisse.

Tutte le forme di tubercolosi vengono trattate con lo stesso schema terapeutico standard, con le eccezioni seguenti:

- Alcune autorità (American Thoracic Society) raccomandano il prolungamento della fase di proseguimento fino a 7 mesi (durata totale di 9 mesi) in presenza di malattia cavitaria che mostra ancora positività degli esami colturali dopo la fase intensiva.
- Meningite tubercolare: la fase di proseguimento è estesa a 10 mesi (12 mesi in totale), con o senza aggiunta di corticosteroidi durante le prime settimane.
- Pericardite tubercolare e tubercolosi (settica) grave: è raccomandato un trattamento supplementare con corticosteroidi nel corso delle prime settimane.
- La tubercolosi causata da *M. bovis* è naturalmente resistente alla pirazinamide e quindi rende necessario un trattamento di 9 mesi di durata (estensione della fase intensiva a 7 mesi).
- Il trattamento tubercolare per microrganismi resistenti alla rifampicina è sempre stabilito in collaborazione con uno specialista.

7.2 Trattamento della tubercolosi farmacoresistente

Il trattamento inappropriato di pazienti portatori di *M. tuberculosis* farmacoresistente può portare allo sviluppo di nuove farmacoresistenze (amplificazione). Il rischio di farmacoresistenza è particolarmente elevato in pazienti che si trovano in almeno una delle condizioni seguenti:

- Hanno ricevuto un trattamento farmacologico antitubercolare per uno o più mesi. Il rischio è particolarmente elevato nel caso in cui il trattamento sia stato somministrato per diversi mesi senza mostrare efficacia (fallimento terapeutico) o se lo schema terapeutico non sia stato conforme alle attuali raccomandazioni.
- Sono stati in contatto con un caso di tubercolosi farmacoresistente.
- Sono giunti da una regione con una prevalenza elevata di farmacoresistenza.

Mentre la monoresistenza alla isoniazide è in genere compensata dallo schema terapeutico standard raccomandato, la resistenza alla rifampicina (con o senza concomitante resistenza all'isoniazide, che del resto è la più frequente) costituisce il fattore limitante dell'adeguatezza dello schema terapeutico scelto: l'esito del trattamento di tubercolosi resistenti alla rifampicina è troppo spesso insoddisfacente, qualora vengano usati unicamente medicinali di prima linea.

Se vi è un grave sospetto o la prova di una resistenza alla rifampicina, occorre scegliere uno schema terapeutico alternativo e considerare l'eventualità della presenza di una tubercolosi multifarmaco-resistente. Questa situazione richiederà ulteriori test di sensibilità ai medicinali che valutino i fluorochinoloni e almeno uno dei medicinali iniettabili di seconda linea (kanamicina, amikacina e capreomicina), al fine di elabo-

rare uno schema con la più elevata probabilità di conseguire il successo terapeutico. È oltretutto necessario consultare sempre uno specialista. La segnalazione del caso al «Closed user group» della Lega polmonare svizzera facilita lo scambio di conoscenze fra gli esperti. Si vedano in proposito anche le linee guida della OMS e dell'Unione internazionale contro la tubercolosi.

Schema di trattamento della tubercolosi in presenza della sola resistenza all'isoniazide

Non sono disponibili evidenze osservazionali o sperimentali che dimostrino la superiorità di variazioni dello schema terapeutico standard di 6 mesi precedentemente indicato. Ciononostante, alcuni esperti raccomandano l'aggiunta di etambutolo per l'intera durata del trattamento. In ogni caso il/la paziente non dovrebbe essere mai privato dell'isoniazide solo sulla base dei risultati di laboratorio sulla resistenza, perché se questa ha un livello basso (mutazioni del gene *inhA*), può essere superata sfruttando l'ampio margine terapeutico dell'isoniazide. Alcuni esperti sostengono l'efficacia dell'impiego aggiuntivo o sosti-

tutivo di un fluorochinolone di quarta generazione, qualora si dimostri la presenza di un alto livello di resistenza alla isoniazide (mutazioni del gene *katG*).

Schema terapeutico per la tubercolosi resistente alla rifampicina, con o senza concomitante resistenza all'isoniazide (nel primo caso si parla di tubercolosi multifarmaco-resistente [MDR-TB])

Consultare sempre uno specialista e richiedere l'esecuzione di un test di sensibilità alla pirazinamide (se non disponibile negli esami di routine iniziali), ai fluorochinoloni e al medicamento iniettabile di seconda linea scelto (kanamicina, capreomicina o amikacina).

7.3 Situazioni speciali

Bambini: lo schema terapeutico per la tubercolosi nei bambini è uguale a quello applicato negli adulti. I bambini metabolizzano i farmaci antitubercolari più rapidamente degli adulti. In età prescolastica vengono perciò raccomandate ora dalla OMS dosi più elevate (Tabella 7-1). Il trattamento della meningite e della pericardite tubercolari può rendere necessaria l'aggiunta di un farmaco iniettabile e di corticosteroidi, che tuttavia deve avvenire con la supervisione di uno specialista.

Gravidanza e allattamento: si raccomanda di usare lo schema terapeutico standard (2 HRZE / 4 HR).

Pazienti immunodepressi: si raccomanda di usare lo schema terapeutico standard, tenendo in considerazione le interazioni tra la rifampicina e alcuni farmaci antiretrovirali. In pazienti in terapia con alcuni farmaci antiretrovirali, si potrebbe impiegare la rifabutina (meno soggetta a interazioni) in sostituzione della rifampicina.

Insufficienza epatica: in caso di insufficienza epatica si dovrebbe evitare l'uso di pirazinamide, protraendo il trattamento fino a 9 mesi. La terapia può essere integrata con l'aggiunta di un fluorochinolone.

Insufficienza renale: se il valore di clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min, si deve ridurre il dosaggio di etambutolo (15–25 mg/kg) e somministrarlo tre volte alla settimana. Questo principio attivo può essere completamente escluso dalla terapia, che può essere integrata con l'aggiunta di

un fluorochinolone. In caso di pazienti in emodialisi, tutti i farmaci vanno somministrati dopo la seduta dialitica.

7.4 Controllo del trattamento

Assunzione dei farmaci sotto controllo diretto: una prima valutazione dell'aderenza al trattamento viene fatta immediatamente all'inizio della terapia. In seguito, uno degli elementi fondamentali per garantire il successo terapeutico è la valutazione continua dell'aderenza terapeutica per l'intera durata del trattamento. Per assicurare l'assunzione regolare, la OMS raccomanda l'osservazione diretta dell'assunzione dei farmaci da parte di una terza persona («directly observed treatment», DOT). La supervisione diretta della terapia riduce il rischio di sviluppare farmacoresistenza. Le combinazioni a dosi fisse riducono gli errori di prescrizione, ma non sono in grado di ridurre il rischio di sviluppo di farmacoresistenza, qualora siano autosomministrate (i pazienti possono essere selettivi nel numero di compresse ingerite, determinando concentrazioni subinibitorie, soprattutto in caso di principi attivi con un margine terapeutico stretto, vale a dire l'etambutolo e la pirazinamide).

Per questi motivi, si consiglia l'uso della supervisione diretta della terapia in situazioni particolari, specialmente:

- per pazienti con cui esistono problemi di comunicazione;
- per pazienti in circostanze socialmente instabili o che hanno problemi mentali;

– per pazienti sottoposti a un secondo trattamento o che ricevono un trattamento per tubercolosi multifarmaco-resistente.

Controllo clinico durante il trattamento: per accertare rapidamente il manifestarsi di eventuali effetti collaterali dei medicinali e assicurare l'osservanza del trattamento da parte del/della paziente, è essenziale organizzare esami clinici periodici. Tali esami dovrebbero aver luogo ogni due settimane durante la fase intensiva e almeno una volta al mese nel corso della fase di proseguimento del trattamento.

Effetti collaterali dei medicinali: gli effetti collaterali dei medicinali antitubercolari sono molto frequenti nei pazienti adulti. I più comuni sono quelli gastrointestinali (gastralgia, nausea), epatici (aumento dei valori di laboratorio degli enzimi epatici), neurologici (capogiri, affaticamento, parestesie) e cutanei (prurito, eruzioni cutanee). Gli effetti collaterali meno gravi possono essere controllati modificando lo schema di dosaggio o usando medicinali appropriati. Gli effetti collaterali gravi (come l'epatite da medicinali) richiedono almeno un'interruzione temporanea della somministrazione di uno o più medicinali, talvolta con successiva sostituzione del principio attivo. In una situazione del genere occorre consultare uno specialista.

Controllo degli enzimi epatici: dal momento che il trattamento antitubercolare comprende tre medicinali potenzialmente epato-

tossici (isoniazide, rifampicina e pirazinamide), si dovrebbe controllare il livello degli enzimi epatici all'inizio del trattamento e, successivamente, una volta al mese (o con frequenza superiore se indicato dal punto di vista clinico) nei pazienti con epatopatia nota o in presenza di condizioni predisponenti per la malattia epatica (p. es. abuso di alcol).

Esame dell'espettorato nel corso del trattamento: mediante controllo regolare di tutti i pazienti con tubercolosi polmonare con iniziale positività all'esame colturale è possibile valutare l'effetto del trattamento e il possibile sviluppo di farmacoresistenza. La valutazione dell'espettorato (spontaneo o, se necessario, indotto) mediante esame microscopico diretto ed esame colturale è pertanto raccomandato nei casi seguenti:

- al termine della fase intensiva (fine del secondo mese);
- prima del termine della fase di proseguimento (fine del quinto mese).

Controlli radiografici: la radiografia del torace può essere utile per controllare indirettamente la risposta al trattamento antitubercolare, ma non è necessaria. Tuttavia, l'esecuzione della radiografia toracica può essere giustificata:

- prima di iniziare il trattamento;
- al termine della fase intensiva;
- una volta completato il trattamento.

7.5 Isolamento dei pazienti affetti da tubercolosi

Lo scopo dell'isolamento dei pazienti – eccezionalmente in ospedale, ma preferibilmente a domicilio (purché le condizioni fisiche e sociali del/della paziente lo permettano) – è quello di prevenire la trasmissione di *M. tuberculosis* ad altre persone. Occorre notare che la maggior parte dei casi di contagio avviene effettivamente prima dell'inizio dell'appropriata chemioterapia. Grazie a una chemioterapia adeguata la contagiosità diminuisce rapidamente.

In tutti i casi in cui è clinicamente possibile (quando lo stato di salute del/della paziente lo consente), la procedura più sicura è quella di dimettere il/la paziente dall'ospedale il più presto possibile, sottoporlo a una chemioterapia adeguata, esaminare i membri della famiglia per escludere casi di tubercolosi e iniziare una terapia preventiva in quelli per cui risulta indicata (vedi sopra).

Se non si può fare a meno dell'ospedalizzazione, si dovrebbe imporre l'isolamento del/della paziente nel caso in cui l'esame microscopico o un test di amplificazione di acidi nucleici su un qualsiasi campione respiratorio dia esito positivo. In tal caso l'isolamento è necessario per prevenire la trasmissione nosocomiale. L'isolamento dovrebbe essere revocato al più presto e, se possibile, si dovrebbe dimettere il/la paziente e prescrivere un trattamento ambulatoriale domiciliare.

È possibile revocare o attenuare l'isolamento (se originariamente indicato, vedi sopra), oppure dimettere il/la paziente dall'ospedale, qualora siano soddisfatte tutte le condizioni seguenti:

- i medicinali sono ben tollerati;
- sono garantite l'aderenza al trattamento e una dimora stabile;
- è stato organizzato il proseguimento del trattamento e sono state attuate le necessarie misure;
- è in atto una riduzione della frequenza della tosse, che al momento è rara o assente;
- è clinicamente osservabile una risposta al trattamento;
- non vi sono evidenze o sospetto di farmacoresistenza.

7.6 Esito del trattamento antitubercolare

L'esito del trattamento della tubercolosi polmonare viene valutato secondo le categorie definite dalla OMS. La Lega polmonare svizzera, insieme alle sue organizzazioni cantonali (Leghe polmonari cantonali), richiede queste informazioni al medico curante per conto del medico cantonale.

1. Guarigione

Trattamento concluso e documentato con conversione colturale in casi di tubercolosi polmonare con esame colturale iniziale positivo.

2. Terapia conclusa

Trattamento concluso e documentato senza conversione colturale documentata.

3. Mancanza di aderenza al trattamento

Interruzione del trattamento per 2 o più mesi consecutivi.

4. Fallimento terapeutico

Persistenza di colture positive dopo 5 mesi di trattamento o più tardi.

5. Decesso durante il trattamento antitubercolare

A causa della difficoltà a determinare la causa di morte, la OMS richiede solo la dichiarazione di avvenuto decesso per qualsiasi causa durante il trattamento. In Svizzera si raccomanda di distinguere tra 1) «morte dovuta a tubercolosi» e 2)

«morte dovuta a causa diversa dalla tubercolosi». In questo caso la «causa» è definita come il motivo primario di morte, ossia il motivo identificabile all'inizio della catena di eventi.

6. Trasferimento

Pazienti trasferiti per proseguire il trattamento in un'altra giurisdizione, per cui non è disponibile alcun dato sull'esito del trattamento. In pratica, questa eventualità riguarda comunemente pazienti che continuano il trattamento all'estero, così che l'acquisizione di informazioni risulta difficile. Tuttavia, deve essere compiuto ogni ragionevole sforzo per ottenere le informazioni anche in questi casi.

7. Altro

Non dovrebbe trattarsi di un evento frequente. Per esempio, un/una paziente che passa al trattamento per MDR-TB e che è ancora in terapia 12 mesi dopo il suo inizio.

Caso clinico N. 5

Un paziente anziano, colpito da una tubercolosi causata da germi sensibili ai farmaci anti-tubercolari, segue il suo trattamento coscientemente, ma continua a tossire dopo diverse settimane di trattamento. In seguito il medico si accorge che il paziente assume ogni mattina solo una compressa invece di quattro, perché la ricetta non precisa il dosaggio giornaliero!

La causa principale di fallimento terapeutico, recidiva o farmacoresistenza è un errore nello schema terapeutico (il dosaggio di medicamento è troppo basso o la terapia combinata è incompleta, troppo breve o intermittente) oppure l'esistenza di un problema di comunicazione tra i diversi soggetti coinvolti: paziente, medico, laboratorio, farmacista e personale infermieristico.

8 Sistema di dichiarazione e sorveglianza

La tubercolosi è una malattia soggetta all'obbligo di dichiarazione (legge sulle epidemie), indipendentemente dal fatto che sia stato iniziato o meno il trattamento.

La dichiarazione al medico cantonale del Cantone di domicilio del/della paziente (se si tratta di un individuo non domiciliato in Svizzera, vale il Cantone in cui il/la paziente soggiorna) deve essere effettuata:

- **dal medico** per tutti i casi di tubercolosi per i quali si inizia un trattamento antitubercolare con almeno 3 medicinali e/o che hanno esame colturale con risultato positivo. Dovranno essere compilati i formulari seguenti: **Dichiarazione iniziale del medico e Dichiarazione complementare per tubercolosi** entro una settimana (www.tbinfo.ch/it/formulari/formulari-per-la-dichiarazione-tb-ufsp.html);
- **dal laboratorio** in caso di identificazione di micobatteri del complesso *M. tuberculosis* mediante esame colturale positivo (su qualsiasi tipo di campione) e/o esame microscopico di un campione respiratorio. Una copia della **Dichiarazione di laboratorio per tubercolosi** deve essere inviata direttamente all'Ufficio federale della sanità pubblica e, contemporaneamente, al medico cantonale.

Il medico cantonale verifica le informazioni contenute nel modulo di dichiarazione del medico e trasmette il modulo all'Ufficio

federale della sanità pubblica. Può inoltre inoltrarne una copia alla Lega polmonare cantonale.

Il medico cantonale e/o la Lega polmonare cantonale decide se condurre o no indagini ambientali. Nella maggior parte dei cantoni, le indagini ambientali e la raccolta di informazioni di follow-up sul trattamento (compreso il suo esito) sono in genere condotte dalla Lega polmonare cantonale. Se si decide di effettuare un'indagine ambientale, la Lega polmonare cantonale deve essere informata dei risultati degli esami batteriologici (per metterne al corrente i medici curanti delle persone di contatto infettate e per decidere la portata delle indagini ambientali e la strategia per la terapia preventiva). Questi risultati sono necessari anche per organizzare infine la raccolta degli esiti del trattamento.

L'Ufficio federale della sanità pubblica riporta settimanalmente nel suo bollettino le dichiarazioni preliminari e pubblica periodicamente un sommario dei dati finali.

Caso clinico N. 6

Un medico cantonale non ha potuto iniziare l'indagine ambientale, perché il medico ha omesso la dichiarazione di un caso di tubercolosi all'Ufficio cantonale della sanità. La dichiarazione complementare del medico dovrebbe essere sempre compilata non appena è stata presa la decisione di iniziare il trattamento con una combinazione di almeno 3 medicinali o, per lo meno, entro una settimana.

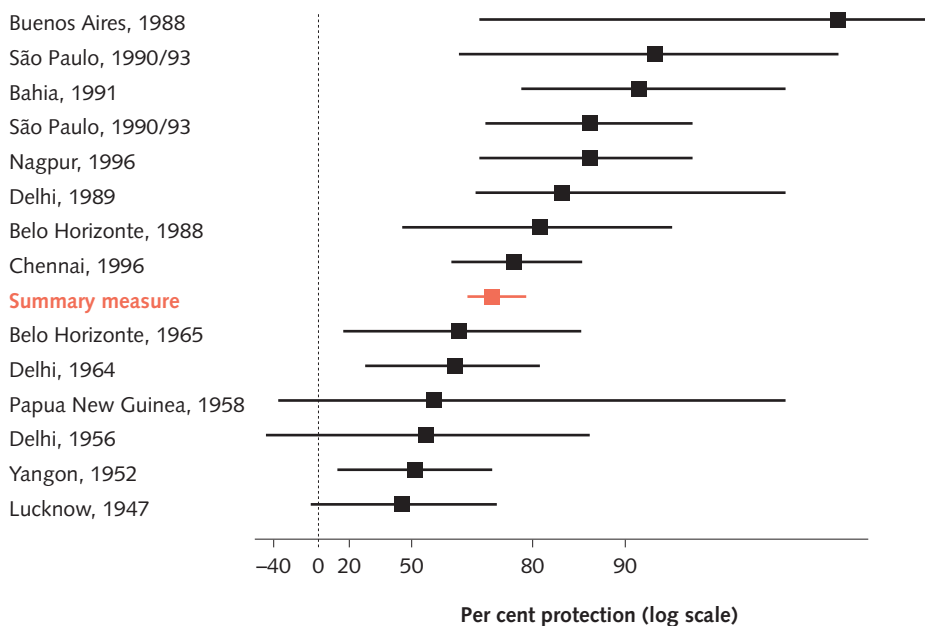
9 Vaccinazione con BCG

La vaccinazione con BCG non è più raccomandata per tutte le persone con domicilio permanente in Svizzera. La Commissione federale per le vaccinazioni (EKIF/CFV) e l'Ufficio federale della sanità pubblica raccomandano la vaccinazione con BCG solo ai bambini di età inferiore a 1 anno, se si prevede che torneranno a vivere in paesi

dove è raccomandata la vaccinazione di routine con BCG (www.bcgatlas.org).

In studi retrospettivi, è stato dimostrato che la vaccinazione con il ceppo attenuato di *M. bovis* BCG fornisce una protezione efficace contro la meningite tubercolare (Figura 9-1) e la tubercolosi disseminata.

Figura 9-1. Protezione della vaccinazione con BCG contro la meningite tubercolare in studi retrospettivi.



Bourdin Trunz B, et al. Lancet 2006;367:1173-80

La protezione di bambini piccoli contro altre forme di tubercolosi è inferiore, ma cionon-dimeno ancora considerevole, mentre la protezione di bambini di maggiore età o degli adulti si è rivelata molto più modesta e talvolta completamente assente. I motivi della scarsità e della variabilità della protezione rimangono oscuri, ma sembra che questi aspetti siano più strettamente correlati al tipo di protezione indotta dai micobatteri (immunità mediata da cellule T effettrici e non da cellule T della memoria centrale) e forse anche alle interazioni con le varie specie di micobatteri ambientali piuttosto che all'inefficacia del vaccino. La OMS raccomanda di somministrare la vaccinazione con BCG, nell'ambito del «Programma esteso di vaccinazione», alla nascita o il più precocemente possibile nei paesi con un'incidenza elevata di tubercolosi.

Negli ultimi due o tre decenni, i paesi industrializzati dell'Europa occidentale che in passato avevano usato BCG (i Paesi Bassi non hanno mai usato BCG sistematicamente) hanno cambiato la loro politica: molti hanno interrotto la somministrazione di BCG, talvolta con l'eccezione di alcuni segmenti di popolazione. Il razionale che sottende a questa interruzione è il cambiamento della situazione epidemiologica, che in questi paesi ha comportato una riduzione estrema del rischio che i bambini contraggano l'infezione da *M. tuberculosis*. Il risultato è un rischio di tubercolosi infantile basso e un rischio di tubercolosi meningea ancora più basso tra i neonati, che costituiscono il target primario della vaccinazione con BCG. Se si confronta questo rischio con quello (seppur minimo) di effetti collaterali vaccinali (p.es. la tubercolosi disseminata da BCG nei lattanti con infezione da HIV o immunodeficienza congenita specifica), la scelta tende a favorire sempre più il miglioramento di indagini ambientali, diagnosi e trattamento.

10 Tubercolosi nelle persone nate all'estero

I casi di tubercolosi dichiarati attualmente in Svizzera interessano per lo più persone nate all'estero. I richiedenti l'asilo sono attualmente l'unico gruppo di popolazione sul quale viene effettuata una ricerca sistematica della tubercolosi (sulla base dell'anamnesi e dei sintomi) al momento della richiesta di asilo. Mentre il sistema di screening utilizzato identifica efficacemente i pazienti con tubercolosi manifesta clinicamente al momento della richiesta di asilo, la maggioranza dei casi che si verificano in questa popolazione è scoperta nei mesi e negli anni successivi all'entrata in Svizzera. La manifestazione più tardiva di tubercolosi può essere attribuita a vari possibili motivi: ulteriore progressione di uno stadio non rilevato al momento dello screening iniziale, riattivazione di un'infezione latente presente al momento dell'immigrazione o anche progressione di un'infezione contratta effettivamente dopo l'arrivo, in seguito a contagio all'interno del gruppo di persone. La vigilanza permanente rimane quindi di importanza fondamentale. Pertanto, è necessario mantenere un livello di guardia elevato, in particolare nei riguardi di qualsiasi persona originaria di paesi con incidenza di tubercolosi molto più elevata che in Svizzera. Se si rilevano sintomi, è necessario eseguire celermente un esame radiografico del torace, seguito da un esame batteriologico dell'espettorato in caso di anomalie radiologiche. L'accesso alle cure mediche deve essere garantito a tutti i pazienti con sospetto o diagnosi di tubercolosi, indipendentemente dal loro statuto legale.

In linea di principio, i richiedenti l'asilo affetti da tubercolosi sono autorizzati a portare a termine il loro trattamento in Svizzera, a condizione che il medico curante dichiari il caso in tempi rapidi all'Ufficio federale della migrazione (www.tbinfo.ch/it/formulari/rapporto-medico-ufm.html).

Questo accordo in vigore tra l'Ufficio federale della sanità pubblica e l'Ufficio federale della migrazione non influenza la decisione sulla richiesta d'asilo, ma dovrebbe indurre a posticipare qualsiasi misura di espulsione fino al termine del trattamento antitubercolare. L'accordo si applica solo alla tubercolosi e non all'infezione latente da *M. tuberculosis*. Esso può non essere applicato, qualora sia già stata stabilita la data di espulsione in un paese dell'Unione Europea ai sensi della Convenzione di Dublino. In tal caso, il medico curante dovrebbe richiedere che il/la paziente venga indirizzato a un centro di trattamento della tubercolosi precedentemente individuato, al fine di facilitare la trasmissione delle informazioni mediche ed evitare l'interruzione del trattamento.

Caso clinico N. 7

Un giovane senegalese che ogni mattina, da 10 giorni, tossisce con espettorato sanguinolento ha più che una semplice emorragia nasale!

11 Aspetti finanziari e basi legali

La Legge federale del 1970 sulle epidemie e la Legge federale del 1928 per la lotta contro la tubercolosi costituiscono le basi legali per il controllo di questa malattia. La Legge sull'assicurazione malattie (LAMal), unitamente all'Ordinanza sull'assicurazione malattie (OAMal) e alla Legge federale sull'assicurazione contro gli infortuni (LAINF) regolano il finanziamento della prevenzione e del controllo della tubercolosi.

Cinque distinti organismi condividono le responsabilità per la copertura dei costi necessari, a seconda delle circostanze specifiche e dei servizi forniti:

- Assicurazione malattie
- Assicurazione contro gli infortuni
- Ufficio cantonale della sanità pubblica
- Datore di lavoro
- Soggetto interessato

È necessario usare un'attenzione particolare nell'identificare chi deve coprire i costi sostenuti per persone senza un valido permesso di dimora, comprese persone precedentemente richiedenti l'asilo. Si tratta di un aspetto specialmente importante in caso di trattamento con osservazione diretta.

11.1 Assicurazione malattie

Di regola, dopo identificazione di un'infezione latente da *M. tuberculosis*, l'assicurazione malattie è responsabile dell'assunzione dei costi dovuti agli esami medici complementari (per l'esclusione della tubercolosi), nonché dei costi della terapia dell'infezione latente, a meno che non venga giudicata di

tipo professionale. Una volta posta la diagnosi definitiva di tubercolosi, l'assicurazione malattie copre i costi degli esami e dei trattamenti necessari. Il/la paziente partecipa ai costi attraverso la franchigia annua e l'aliquota percentuale. Non viene concessa alcuna esenzione dalla partecipazione ai costi.

11.2 Assicurazione contro gli infortuni

L'assicurazione nazionale contro gli infortuni è competente in materia di sicurezza sul lavoro e malattie professionali. L'articolo 9 della Legge federale sull'assicurazione contro gli infortuni (LAINF) definisce cosa è considerato malattia professionale e lo riassume nell'Allegato 1 dell'Ordinanza sull'assicurazione contro gli infortuni (OAINF). Si tratta infatti di distinguere se l'infezione e la conseguente malattia siano state contratte sul posto di lavoro in un'istituzione della sanità pubblica o in un'altra istituzione (esterna alla sanità pubblica).

Se si sospetta che l'attività professionale sia all'origine del contagio o della malattia (p. es. conversione del test della tubercolina o dell'IGRA, oppure sviluppo di tubercolosi attiva dopo contatto con un caso indice contagioso sul posto di lavoro), va dichiarato all'assicurazione contro gli infortuni. L'assicurazione contro gli infortuni valuterà il caso e determinerà se si tratta o meno di una malattia professionale ai sensi delle disposizioni del primo o del secondo capoverso dell'articolo 9 della LAINF.

Se l'assicurazione contro gli infortuni riconosce la tubercolosi come malattia professionale, copre i costi medici sostenuti. Lo stesso dicasi per gli accertamenti medici e il trattamento che si rendono necessari in caso di infezione tubercolare latente da *M. tuberculosis*, ammesso che tale infezione sia riconducibile a un'esposizione professionale (p. es. dimostrata mediante conversione del test della tubercolina).

11.3 Ufficio cantonale della sanità pubblica

Conformemente alla Legge sulle epidemie, le indagini ambientali sono considerate accertamenti epidemiologici e sono di competenza delle autorità cantonali della sanità pubblica. L'Ufficio cantonale della sanità pubblica si fa dunque carico dei costi delle indagini ambientali, che dispone dopo la dichiarazione di un caso di tubercolosi contagiosa. La legge precedentemente menzionata non contempla però alcuna disposizione esplicita che vincola il Cantone ad assumersi tali costi. È per questo motivo che si dovrebbero effettuare indagini ambientali solo su mandato del medico cantonale o della Lega polmonare cantonale, qualora quest'ultima sia autorizzata a farlo.

11.4 Datori di lavoro

Nelle istituzioni della sanità pubblica e in altre istituzioni che effettuano esami di screening sui dipendenti per il rilevamento di un'eventuale infezione latente senza che vi sia stata un'esposizione specifica definita, i costi di tali esami sono assunti dal datore di lavoro.

11.5 Privati

I privati che, per motivi personali o per altre ragioni (ammissione in una scuola, assunzione ecc.), richiedono un test per la diagnosi di un'eventuale infezione latente devono in genere farsi carico per intero di queste spese.

11.6 Situazioni speciali

Tubercolosi nei richiedenti l'asilo

Se ad un richiedente l'asilo viene diagnosticata la tubercolosi, è l'Ufficio federale della migrazione (UFM) che si assume le spese degli accertamenti e del trattamento, direttamente o fornendo una copertura assicurativa. Per ciascun richiedente l'asilo tale ufficio paga al Cantone una quota fissa, che comprende i fondi che coprono l'assicurazione malattie.

I richiedenti l'asilo che hanno perso il proprio statuto e continuano a soggiornare illegalmente nel paese perdono la loro copertura assicurativa.

Persone in stato di soggiorno illegale

Conformemente alle disposizioni dell'articolo 3 cpv. 1 LAMal, ogni persona domiciliata in Svizzera deve assicurarsi o farsi assicurare dal proprio rappresentante legale per le cure medico-sanitarie entro tre mesi dall'acquisizione del domicilio o dalla nascita in Svizzera. Dal punto di vista giuridico, questa disposizione si applica anche alle persone che si trovano in Svizzera senza documenti di soggiorno validi («sans-papier»; per le definizioni concernenti il domicilio vale quanto previsto dall'articolo 24 del Codice Civile), per i quali gli assicuratori malattia sono obbligati a fornire l'assicurazione su loro richiesta. Questa richiesta può essere presentata con effetto retroattivo anche dopo la diagnosi della malattia (art. 7, cpv. 8 e art. 8 OAMal).

In virtù delle disposizioni dell'articolo 12 della Costituzione federale (Cst), esiste un diritto costituzionale all'aiuto in situazioni di bisogno. Infatti, chiunque si trovi nel bisogno e non sia in grado di provvedere a sé stesso ha diritto d'essere aiutato e assistito e di ricevere i mezzi indispensabili per un'esistenza dignitosa. Questo diritto è valido anche per i «sans-papier».

Ulteriori informazioni dettagliate sulla prevenzione sanitaria per i «sans-papier» sono reperibili sulla «Piattaforma nazionale dell'assistenza medica ai sans-papier» (www.tbinfo.ch/it > Indirizzi utili > Sans-Papiers).

Supervisione diretta della terapia

In determinate circostanze può essere indicata la supervisione diretta della terapia.

Questa misura può essere disposta dall'ufficio del medico cantonale e, nella maggior parte dei cantoni, viene attuata direttamente da un professionista della salute della Lega polmonare cantonale. Tuttavia, la somministrazione dei medicinali può essere delegata a un altro organismo (p.es. farmacie, centri di accoglienza cantonale per richiedenti l'asilo, servizi sociali, medico di famiglia).

Per i pazienti che necessitano di supervisione diretta della terapia le farmacie possono essere molto più accessibili dei centri di trattamento della tubercolosi o degli uffici cantonali della Lega polmonare. Tra il medico curante e la farmacia deve essere stabilito un accordo ben dettagliato. Se viene disposta una supervisione diretta della terapia, è obbligatorio identificare chiaramente il medico responsabile del trattamento antitubercolare, che dovrà essere informato con rapidità in tutti i casi in cui il/la paziente mostri irregolarità nell'osservanza della terapia.

Il professionista della salute incaricato della supervisione diretta della terapia fattura al Cantone le ore di lavoro impiegate in compiti amministrativi in conformità al mandato di prestazioni e nella misura in esso indicata.

Per il soggetto (professionista della sanità o organismo delegato) che provvede alla somministrazione dei medicinali al paziente vi sono due possibilità di fatturazione:

1. I servizi del fornitore di prestazioni sanitarie vengono fatturati al Cantone. Se tra il fornitore della prestazione e l'organismo che provvede alla somministrazione dei medicinali è stato concordato un importo fisso, questo viene in generale addebitato al Cantone.
2. La prestazione viene fatturata al paziente e da questo rinviata alla competente assicurazione malattie. Questo è tuttavia possibile solo se l'organismo che provvede alla somministrazione dei medicinali è un medico o un fornitore di prestazioni riconosciuto ai sensi delle disposizioni della LAMal (personale infermieristico, personale ausiliario e organizzazioni che erogano prestazioni su prescrizione medica, cfr. articoli 49 e 51 della OAMal). Per la somministrazione dei medicinali da parte di personale non medico può essere utilizzata la posizione 00.0150 del tariffario Tarmed. Il/la paziente è tenuto tuttavia a partecipare alle spese del trattamento per mezzo della franchigia e dell'aliquota percentuale (contributo del 10 %).

12 Informazioni e indirizzi utili

12.1 Opuscoli e altre pubblicazioni

Lista delle pubblicazioni disponibili presso il Centro di competenza tubercolosi (www.tbinfo.ch/it/pubblicazioni.html):

Per i professionisti della salute

- «Manuale della tubercolosi» (f/d/i; disponibile solo in formato elettronico come PDF).
- Versione abbreviata del «Manuale della tubercolosi» (f/d/i/e). La presente pubblicazione.
- «Tubercolosi sul luogo di lavoro. Rischio e prevenzione» (opuscolo n. 2869/35 di SuvaPro).
- Scale per la lettura del test cutaneo (reazione intradermica alla tubercolina).

Per il pubblico

- Opuscolo informativo sulla tubercolosi (f/d/i; disponibile anche in formato elettronico).
- Foglio informativo sulla tubercolosi in 18 lingue, intitolato «Le FAQ sulla tubercolosi: le risposte alle domande più frequenti sulla tubercolosi» (disponibile solo in formato elettronico).

12.2 Internet

Sul sito Internet www.tbinfo.ch/it sono reperibili le seguenti informazioni costantemente aggiornate:

Elenco di indirizzi

www.tbinfo.ch/it/indirizzi-utili.html

- Servizi specialistici cantonali per la tubercolosi
- Persone di contatto per le indagini ambientali sovracantonali
- Persone di contatto nei Centri di registrazione della Confederazione per persone richiedenti l'asilo
- Elenco degli indirizzi dei medici cantonali
- Interpreti interculturali
- Punti di consultazione sanitaria e prestazione di assistenza sanitaria agli immigrati illegali
- Punti di consultazione per la tubercolosi nei paesi dell'Unione Europea
- Laboratori che praticano test IGRA
- Elenco dei medicinali antitubercolari disponibili in Svizzera

Altre prestazioni di servizio

www.tbinfo.ch/it/prestazioni-di-servizio.html

- Risposte alle domande più frequenti (forum)
- Offerte di formazione continua
- Presentazioni nell'ambito di recenti simposi sulla tubercolosi
- Banca dati bibliografica
- Banca dati iconografica
- Film
- Statistiche
- Repertorio di link a siti Internet dedicati al tema della tubercolosi

12.3 Hotline tubercolosi per il personale medico

Al numero telefonico **0800 388 388** sono a disposizione esperti per rispondere a domande di medici sul trattamento della tubercolosi. Queste informazioni sono fornite in francese, tedesco o italiano, dal lunedì al venerdì, dalle 8.00 alle 12.00 e dalle 14.00 alle 17.00.

13 Bibliografia

Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012;40:990-1013.

Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:621-9.

Canadian Thoracic Society. Canadian tuberculosis standards, 7th edition. *Can Respir J* 2013;20(Suppl A):1A-174A.

Codice civile svizzero del 10 dicembre 1907 (stato: 1° luglio 2013) (RS 210).

Costituzione federale della Confederazione Svizzera del 18 aprile 1999 (stato: 3 marzo 2013).

Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-(gamma) release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37:88-99.

Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36:925-49.

Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006;6:710-25.

Jost M, Merz B, Rüeggger M, Zellweger JP, Shang Meier H, Cartier B, Käslin E. Tuberculosis sul luogo di lavoro. Rischio e prevenzione. 3ª edizione, completamente rivista, novembre 2010. Edizioni SuvaPro.

Legge polmonare svizzera. Manuale della tubercolosi. 3ª edizione, 2012.

Legge federale del 13 giugno 1928 per la lotta contro la tubercolosi (stato: 13 giugno 2006) (RS 818.102).

Legge federale del 18 dicembre 1970 per la lotta contro le malattie trasmissibili dell'uomo (Legge sulle epidemie, LEp) (stato: 1° agosto 2008) (RS 818.101).

Legge federale del 20 marzo 1981 sull'assicurazione contro gli infortuni (LAINF) (stato: 1° gennaio 2013) (RS 832.20).

Legge federale del 18 marzo 1994 sull'assicurazione malattie (LAMal) (stato: 1° luglio 2013) (RS 832.10).

National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Issue date: March 2011. In: Royal College of Physicians, editor. London: Royal College of Physicians; 2011. pp 307.

Ufficio federale della sanità pubblica. La tubercolosi in Svizzera, 2005-2011. (Stato: 17 ottobre 2012). *Boll UFSP* 2013;No 21:343-46.

Ordinanza del 20 dicembre 1982 sull'assicurazione contro gli infortuni (OAINF) (stato: 1° gennaio 2014) (SR 832.202).

Ordinanza del 27 giugno 1995 sull'assicurazione malattie (OAMal) (stato: 1° marzo 2014) (RS 832.102).

Ordinanza del DFI del 29 settembre 1995 sulle prestazioni dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (Ordinanza sulle prestazioni, OPre) (stato: 1° gennaio 2014) (RS 832.112.31).

Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.

Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). 2nd edition. The Hague 2009, www.istcweb.org.

World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Fourth edition. World Health Organization Document 2010;WHO/HTM/TB/2009.420:1-147.

World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization Document 2013;WHO/HTM/TB/2013.11:1-289.

Servizi competenti tubercolosi

Aargau/Basel-Land

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

Basel-Stadt

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

Bern

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

Fribourg

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

Genève

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

Glarus

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

Graubünden

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

Jura

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

Luzern-Zug/ Nidwalden/Obwalden

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

Neuchâtel

Tél. 032 886 82 60
ligue.pulmonaire@ne.ch
www.liguepulmonaire.ch

St. Gallen/ Appenzell AI/Appenzell AR

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

Schaffhausen

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

Schwyz

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

Solothurn

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

Thurgau

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

Ticino

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

Uri

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

Valais

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

Vaud

Tél. 021 623 38 00
info@lpvd.ch
www.liguepulmonaire.ch

Zürich

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

Fürstentum Liechtenstein

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



Lega polmonare svizzera

Chutzenstrasse 10

3007 Berna

Tel. 031 378 20 50

Fax 031 378 20 51

info@lung.ch

www.legapolmonare.ch

