



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 (LPS)

Sägestrasse 79
3098 Köniz
info@lung.ch
www.legapolmonare.ch

Informazioni sulla tubercolosi

Centro di competenza tubercolosi
Sägestrasse 79
3098 Köniz
Tel. 031 378 20 50
tbinfo@lung.ch
www.tbinfo.ch

Editori

Lega polmonare svizzera
Ufficio federale della sanità pubblica

Concetto e layout

Giessform GmbH, Bern

Autori (istituzioni)

Associazione dei medici cantonali della Svizzera
Centro nazionale di micobatteriologia
Centro tubercolosi, LUNGE ZÜRICH, Lega polmonare del Canton Zurigo
Collegio svizzero di medicina di base
Gruppo di infettivologia pediatrica svizzera
Istituto nazionale svizzero di assicurazione contro gli infortuni
Lega polmonare svizzera
Segreteria di Stato della migrazione
Società svizzera d'igiene ospedaliera
Società svizzera di malattie infettive
Società Svizzera di Medicina Tropicale e di Viaggio
Società svizzera di Pneumologia
Società Svizzera di Pneumologia pediatrica
Swiss Public Health Doctors
Swiss Tropical and Public Health Institute
Ufficio federale della sanità pubblica

Autori (persone), compresi i rappresentanti delle istituzioni presenti come autori

Otto D. Schoch (autore coordinatore), Ekkehardt Altpeter, Christian Auer, Susanne Bänninger, Jürg Barben, Reka Blazsik, Jan Fehr, Lukas Fenner, Sebastien Gagneux, Nathalie Gasser, Gunar Günther, Christopher Huddleston, Jean-Paul Janssens, Philipp Ludin, Jessica Mazza-Stalder, Céline Moser, Johannes Nemeth, Stefan Neuner-Jehle, Adjuja Alexandra N'Goran, Laurent Nicod, Parham Sendi, Marco Pons, Nicole Ritz, Peter Sander, Matthias Schlegel, Melody Schmid, Bettina Schulthess, Michèle Widmer, Jean-Pierre Zellweger.

Premesse

Questo documento è basato sulle attuali linee guida internazionali per la diagnosi e la gestione della tubercolosi. Questa Edizione costituisce l'aggiornamento dell'edizione 2021 della pubblicazione «La tubercolosi in Svizzera – Linee guida per i professionisti della sanità».

Riproduzione autorizzata con citazione della fonte.

La tubercolosi in Svizzera

Linee guida per i professionisti della sanità

Glossario

Infezione tubercolare	ITB	Risposta immunitaria persistente agli antigeni di <i>M. tuberculosis</i> senza manifestazione clinica di malattia tubercolare
Infezione tubercolare latente	ITBL	Vecchio termine per indicare l'infezione tubercolare. Secondo le raccomandazioni dell'OMS, questo termine è considerato obsoleto perché l'infezione non può essere sempre considerata dormiente o latente.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i>	Bacilli acido-alcool-resistenti che causano la tubercolosi
Organizzazione Mondiale della Sanità	OMS	Agenzia specializzata delle Nazioni Unite responsabile della salute pubblica internazionale.
Servizi cantonali specializzati per la tubercolosi		Organizzazioni incaricate dal medico cantonale di gestire il controllo della tubercolosi. Nella maggior parte dei cantoni si tratta della Lega polmonare cantonale
Test alla tubercolina, test cutaneo, reazione intradermica	TST, TT, IDR	Test cutaneo che suggerisce un precedente contatto con <i>M. tuberculosis</i>
Test di rilascio dell'interferone-gamma	IGRA	Esame del sangue che indica un precedente contatto con <i>M. tuberculosis</i>
Trattamento con supervisione diretta o osservazione diretta	DOT	Controllo diretto dell'assunzione dei farmaci anti-tubercolari da parte di un terzo.
Tubercolosi	TB	Malattia causata da <i>M. tuberculosis</i>
Tubercolosi multiresistente	MDR-TB	Una forma di malattia tubercolare causata da un ceppo di <i>M. tuberculosis</i> complex resistente alla rifampicina e all'isoniazide.

Indice

1	Ruolo del medico curante	7	8	Sistema di dichiarazione, sorveglianza e monitoraggio dell'esito del trattamento	45
2	Epidemiologia	9	8.1	Sistema di dichiarazione e sorveglianza epidemiologica	
2.1	Epidemiologia in Svizzera e nel mondo		8.2	Monitoraggio dell'esito del trattamento della tubercolosi	
2.2	Impatto della pandemia di COVID-19 sulla tubercolosi				
3	Trasmissione, patogenesi e presentazione clinica	14	9	Vaccinazione con BCG	47
3.1	Trasmissione		10	Screening della tubercolosi nei richiedenti l'asilo	49
3.2	Patogenesi		10.1	Introduzione	
3.3	Presentazione clinica		10.2	Tempistiche dello screening della tubercolosi nei richiedenti l'asilo	
3.4	Reperto radiologico		10.3	Obiettivi	
4	Infezione da <i>M. tuberculosis</i>	18	10.4	Screening nei centri federali d'asilo	
4.1	Infezione e progressione della malattia		10.5	Screening dopo un soggiorno nei centri federali d'asilo	
4.2	Indicazioni per i test diagnostici in soggetti asintomatici		11	Aspetti finanziari e basi legali	54
4.3	Test immunodiagnostici per la diagnosi dell'infezione da <i>M. tuberculosis</i>		11.1	Assicurazione malattie	
4.4	Scelta del tipo di test		11.2	Assicurazione contro gli infortuni	
4.5	Opzioni terapeutiche per l'infezione da <i>M. tuberculosis</i>		11.3	Autorità sanitarie pubbliche	
5	Ricerca di contatti e indagine ambientale	25	11.4	Datori di lavoro	
5.1	Esecuzione dell'indagine ambientale		11.5	Privati	
5.2	Limiti dell'indagine ambientale		11.6	Situazioni speciali	
6	Diagnosi di tubercolosi	31	12	Informazioni e indirizzi utili	59
6.1	Considerazioni per i pazienti con possibile tubercolosi		12.1	Opuscoli e altre pubblicazioni	
6.2	Raccolta dei campioni nei pazienti con possibile tubercolosi		12.2	Risorse online	
6.3	Tecniche microbiologiche		12.3	Hotline sulla tubercolosi per il personale medico	
7	Trattamento della tubercolosi	36	13	Bibliografia	61
7.1	Schema terapeutico standard				
7.2	Trattamento della tubercolosi farmacoresistente				
7.3	Situazioni particolari				
7.4	Controllo del trattamento				
7.5	Isolamento				

1

Ruolo del medico curante

1 Ruolo del medico curante

I medici esercitano un ruolo centrale nella gestione della tubercolosi, sia in termini di fornitura 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 compiti del medico curante sono:

- **pensare alla tubercolosi** di fronte a un paziente con segni e/o sintomi compatibili con la tubercolosi, soprattutto se il paziente fa parte di un gruppo ad alto rischio di tubercolosi (per es. nato in un paese ad alta incidenza della malattia, contatto recente con un caso di tubercolosi contagiosa, immunodeficienza, richiedenti l'asilo);
- **eseguire rapidamente gli esami diagnostici necessari** (radiografia del torace, PCR sull'espettorato e altri esami mirati sulla base della presentazione clinica) **o inviare il paziente** a un collega esperto o a un centro specializzato;
- **notificare immediatamente**, all'inizio del trattamento, qualsiasi caso di tubercolosi al medico cantonale utilizzando il relativo modulo¹. Il medico cantonale decide se condurre o meno un'indagine ambientale;
- **assicurarsi che il paziente osservi e tolleri il trattamento prescritto** per l'intera durata prevista e dichiarare immediatamente al medico cantonale qualsiasi caso di interruzione del trattamento, di mancata aderenza al trattamento o se il paziente non si presenta al controllo;
- **garantire l'aderenza al trattamento e il suo completamento** in collaborazione con i servizi cantonali specializzati in tubercolosi. A questo fine, occorre considerare l'ambiente sociale del paziente (p. es. ambiente domestico, aspetti di salute mentale), in cui tutte le persone interessate alla sua guarigione devono fornire la dovuta assistenza, se e ovunque risultasse necessaria;

- **comunicare l'esito del trattamento** al medico cantonale secondo il protocollo dell'OMS: fallimento terapeutico, guarigione, trattamento completato, decesso, perso al follow-up, non valutabile [1].
- **effettuare valutazioni di follow-up** dopo il completamento del trattamento per individuare precocemente le recidive e valutare le complicazioni post-tubercolosi.

¹ <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik/meldeformulare.html>

2

Epidemiologia

- 2.1 Epidemiologia in Svizzera e nel mondo
- 2.2 Impatto della pandemia di COVID-19 sulla tubercolosi

2 Epidemiologia

2.1. Epidemiologia in Svizzera e nel mondo

In Svizzera, come in molti altri paesi dell'Europa occidentale, l'incidenza della tubercolosi è progressivamente diminuita nel corso degli ultimi 150 anni. Nel 2022, questa tendenza al ribasso è stata nuovamente confermata con 365 casi segnalati e un'incidenza di 4,16 casi ogni 100'000 abitanti. Tra le persone colpite, il 73% non era svizzero di nascita o, se questo dato non era noto, aveva cittadinanza straniera (figura 2-1). I dati più recenti relativi ai richiedenti l'asilo e ai rifugiati sono disponibili dal 2015. All'epoca il 34% di tutti i casi segnalati si è verificato tra queste persone.

Nel 2020 i polmoni erano colpiti nel 94% dei casi di tubercolosi. Di questi casi con coinvolgimento polmonare, l'87% è stato confermato mediante coltura; nel 41% è stato riscontrato un risultato positivo all'esame microscopico di laboratorio di un campione respiratorio. Le persone nate all'estero erano prevalentemente giovani adulti, a rispecchiare il modello migratorio e, in parte, le

condizioni epidemiologiche prevalenti nei paesi d'origine. La figura 2-2 mostra la distribuzione dell'età dei casi suddivisi per origine (stranieri vs. Svizzera/Principato del Liechtenstein). Nel quinquennio dal 2018 al 2022, 53 casi si sono verificati in bambini di età inferiore ai cinque anni e la maggior parte dei casi tra le persone nate in Svizzera o nel Principato del Liechtenstein ha interessato la fascia di età superiore ai 50 anni. Nel gruppo dei bambini al di sotto dei cinque anni, otto erano di origine non svizzera (nati all'estero o, qualora non noto, di cittadinanza straniera). In due casi non erano noti né il paese di nascita né la cittadinanza.

In Svizzera, i risultati dei test di resistenza sono soggetti all'obbligo di dichiarazione. La percentuale di tubercolosi multiresistente (MDR-TB) in tutti i casi dichiarati ed esaminati è stata dell'1% nel 2022. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'incidenza globale della tubercolosi è in lenta diminuzione da diversi anni. Nel rapporto globale sulla tubercolosi del 2023, l'OMS stima un totale di 10,6 milioni di nuovi casi di tubercolosi in tutto il mondo per il 2022 [2]. Il

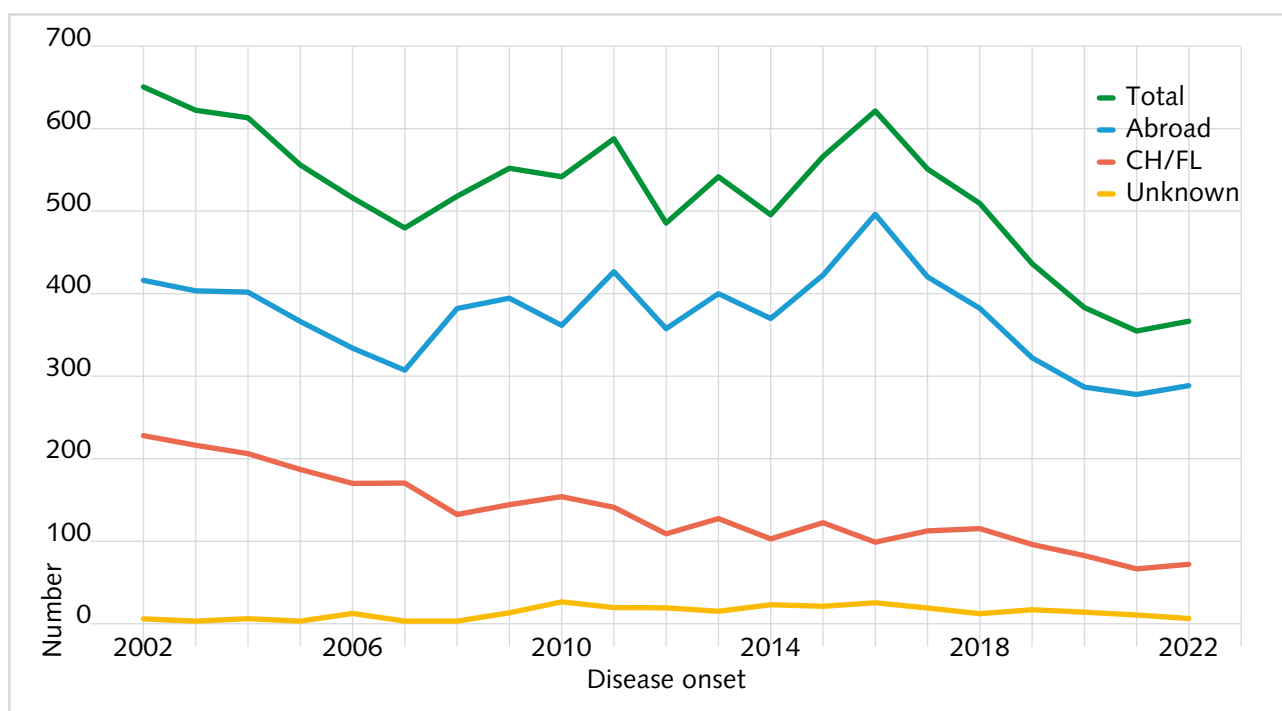


Figura 2-1 Casi di tubercolosi in Svizzera dichiarati all'Ufficio federale della sanità pubblica, classificati per origine, 2002-2022.

numero annuo di nuovi casi di tubercolosi per 100'000 abitanti (incidenza) varia notevolmente da un paese all'altro. Mentre nella maggior parte dei paesi altamente sviluppati l'incidenza stimata è inferiore a dieci (3,1 negli USA), essa si presenta più elevata nella stragrande maggioranza dei paesi. In alcuni paesi dell'Africa meridionale e dell'Asia il suo valore è superiore a 500 e arriva fino a 665. Nel 2022, l'87% dei nuovi casi di tubercolosi è stato segnalato in 30 paesi ad alta incidenza, di cui due terzi dei nuovi casi sono stati segnalati in otto paesi (India, Indonesia, Cina, Filippine, Pakistan, Nigeria, Bangladesh e Sudafrica) (figura 2-3).

Sia il numero sia la percentuale di casi stimati di tubercolosi multifarmaco-resistente sono preoccupanti (figura 2-4), con una notevole mancanza di fondi destinati al controllo globale della tubercolosi. Per esempio, il numero di casi di tubercolosi multifarmaco-resistente o resistente alla rifampicina (MDR-TB, RR-TB) dichiarati è aumentato del 10% nel 2019 rispetto al 2018.

Obiettivi strategici in Svizzera

In Svizzera, gli obiettivi strategici sono il controllo adeguato della tubercolosi, della sua trasmissione e delle sue conseguenze sanitarie e sociali:

- È necessario individuare tempestivamente le persone affette da tubercolosi che usufruiscono del sistema sanitario svizzero e trattarle in modo adeguato e completo. A tal fine, è fondamentale che gli operatori sanitari possiedano un adeguato livello di competenze.
- I gruppi a rischio devono ricevere informazioni adeguate sulla diagnosi precoce e devono essere trattati in modo adeguato e completo.
- Le indagini ambientali per i casi contagiosi e la cura di persone affette da tubercolosi, devono essere effettuate in modo standardizzato ed efficace.

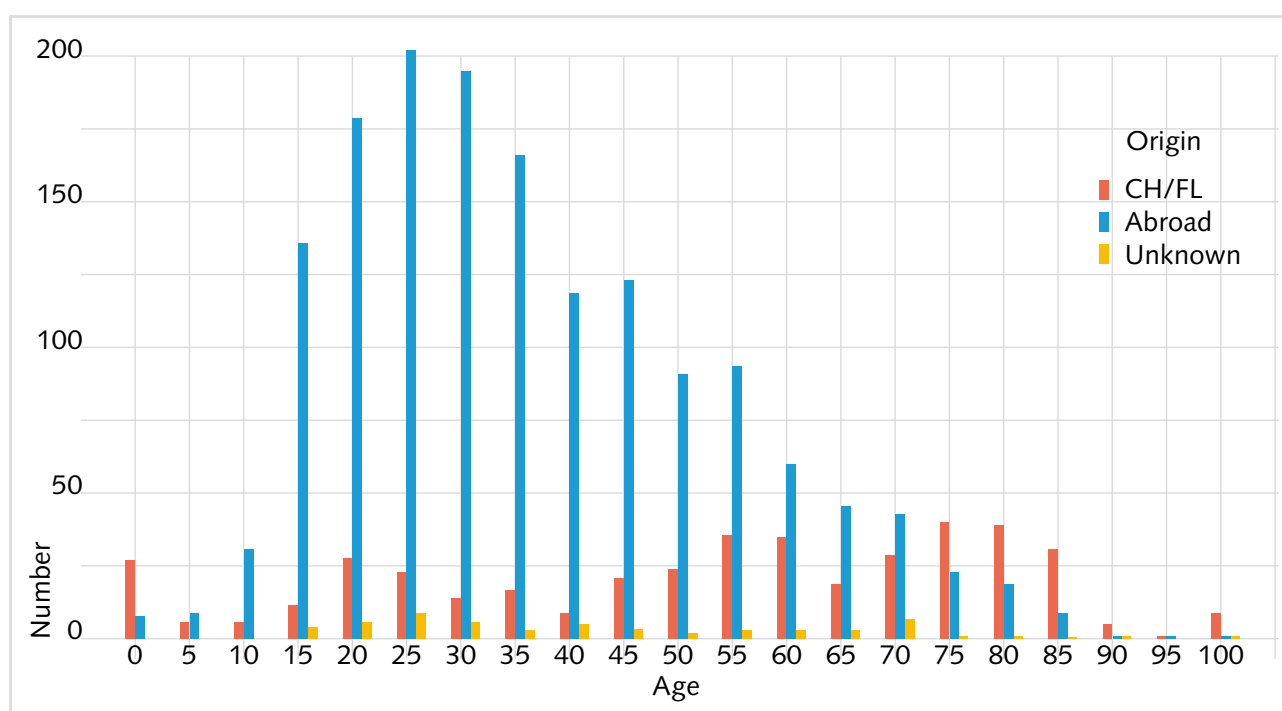


Figura 2-2 Casi di tubercolosi dichiarati all'Ufficio federale della sanità pubblica dal 2018 al 2022 classificati per età e origine (n=2521)

- In Svizzera, la tubercolosi deve essere controllata in modo efficace, tempestivo ed economico. A tal fine, è necessario rispettare le norme definite. Le misure per il controllo della tubercolosi devono essere regolarmente monitorate per verificarne l'efficacia rispetto agli obiettivi.

Per una maggiore efficacia nella lotta contro la tubercolosi sono fondamentali le tre condizioni seguenti: armonizzazione, standardizzazione e coordinamento delle procedure e attività.

Gli obiettivi strategici dovrebbero contribuire all'obiettivo della strategia dell'OMS «End TB» che mira a porre fine all'epidemia globale di tubercolosi.

2.2 Impatto della pandemia di COVID-19 sulla tubercolosi

In tutto il mondo, la pandemia di COVID-19 ha avuto un forte impatto sulla cura della tubercolosi. I nuovi casi registrati dall'OMS sono diminuiti del 18% tra il 2019 e il 2020, mentre la mortalità è aumentata: i dati del 2020 sono infatti simili a quelli del 2017 con circa 1,5 milioni di decessi. Si tratta del primo aumento annuo dei decessi per tubercolosi dal 2005. Anche l'accesso alle cure è stato compromesso: secondo l'OMS, il numero di casi trattati tra il 2019 e il 2020 è diminuito del 21%, mentre i trattamenti per MDR-TB sono calati del 15%. Ciò è dovuto molto probabilmente alla concomitanza di fattori tra cui il ridotto accesso all'assistenza sanitaria e ai servizi per la tubercolosi dovuto alle misure di contenimento, i lockdown, la redistribuzione o la mancanza di risorse [3] e potrebbe anche riflettere l'impatto della stigmatizzazione di sintomi come la tosse, comune sia alla tubercolosi sia alla COVID-19.

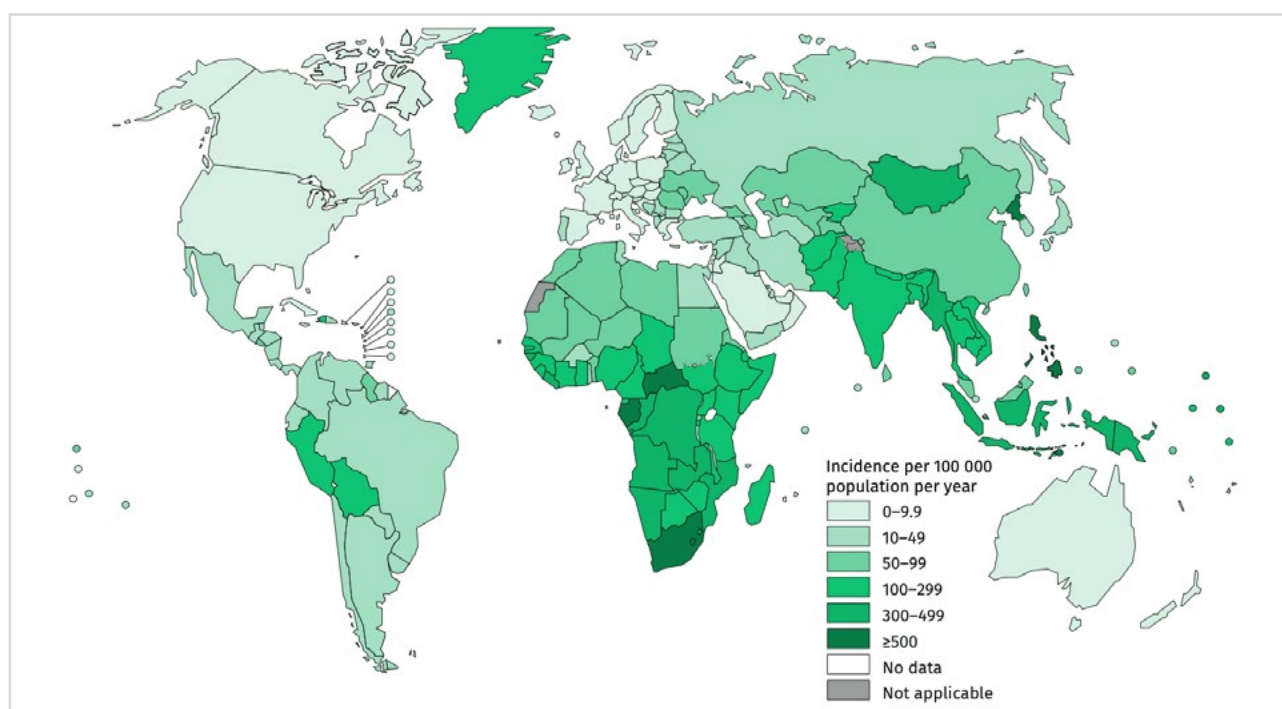


Figura 2-3 Numero di nuovi casi di tubercolosi per 100.000 abitanti all'anno (tasso di incidenza), 2022. Organizzazione Mondiale della Sanità, Rapporto globale sulla tubercolosi 2023 [1].

La pandemia di COVID-19 ha avuto anche gravi conseguenze economiche: secondo le stime delle Nazioni Unite, circa 100 milioni di persone sono cadute in stato di povertà. Ciò può influire sull'impatto futuro della tubercolosi.

Un'improvvisa riduzione nel rilevamento dei casi di tubercolosi (inclusa la MDR-TB) dopo marzo 2020 è stata osservata in tutto il mondo [4], con poche eccezioni locali, ed è stato segnalato in tutte le 6 regioni dell'OMS, con 16 paesi responsabili del 93% del calo osservato tra il 2019 e il 2020, tra cui India, Indonesia, Filippine e Cina. In questi paesi sono diminuiti i test diagnostici per la tubercolosi, la ricerca di contatti, l'inizio del trattamento per l'infezione e la vaccinazione BCG nei bambini.

Anche in Svizzera, il numero di nuovi casi di tubercolosi è diminuito notevolmente tra il 2019 (429 casi), il 2020 (371 casi, -13%) e il 2021 (361 casi, -15,8%), con un calo dell'incidenza da 4,96 a 4,14 ogni 100'000 abitanti. I cambiamenti sono stati simili

nei soggetti di sesso maschile e femminile. Tuttavia, attualmente non vi sono dati che suggeriscano un aumento della mortalità o dei ricoveri ospedalieri per i casi più gravi di tubercolosi. I modelli migratori sono rimasti stabili durante questo periodo. Il numero assoluto di richiedenti l'asilo è diminuito all'inizio della pandemia per tornare a valori pre-pandemici dopo la pandemia.¹

Mentre le misure di confinamento e la limitazione dei viaggi possono avere avuto un impatto sulla trasmissione, la maggior parte dei casi di tubercolosi in Svizzera è considerata una riattivazione di un'infezione acquisita in precedenza. Pertanto, questa tendenza è attualmente inspiegabile e sono necessari ulteriori studi e un periodo di osservazione più lungo per comprendere meglio questo fenomeno, che differisce da quanto osservato nei paesi a media e alta incidenza.

¹ <https://tradingeconomics.com/switzerland/asylum-applications>

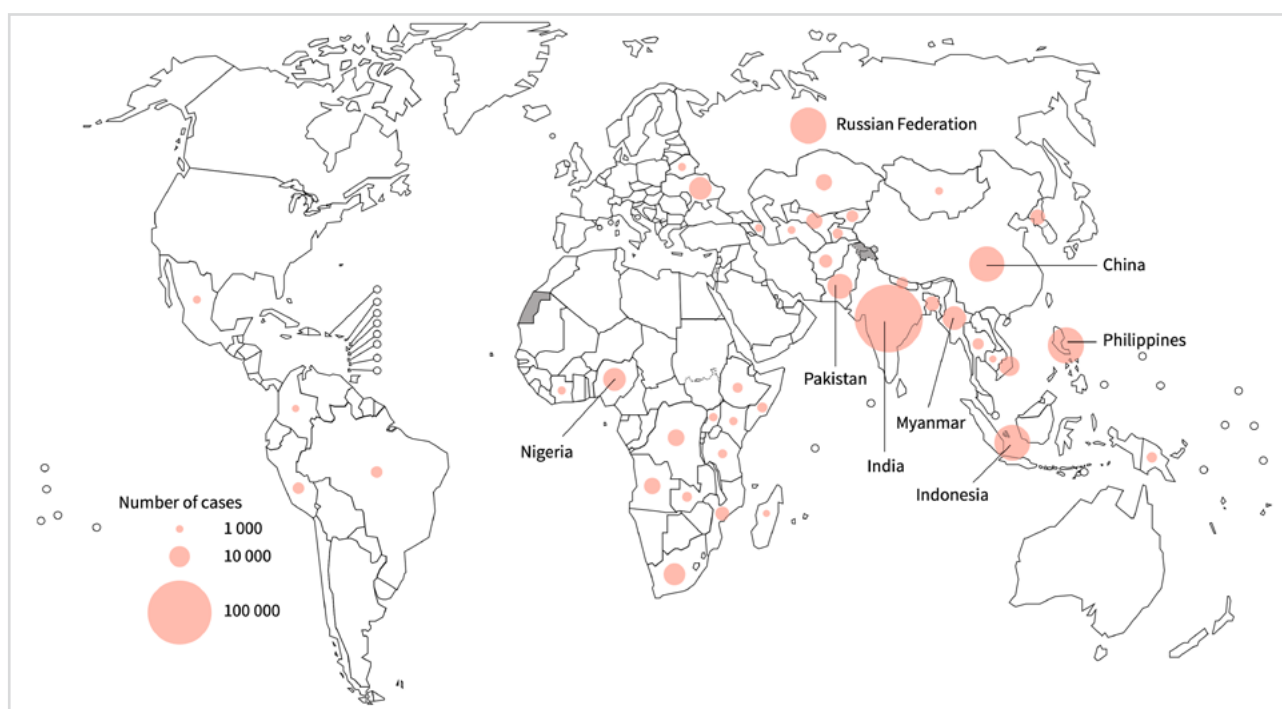


Figura 2-4. Numero stimato di persone che sviluppano MDR/XDR-TB (casi incidenti) nel 2022, per i paesi con almeno 1000 casi incidenti

3

Trasmissione, patogenesi e presentazione clinica

- 3.1 Trasmissione
- 3.2 Patogenesi
- 3.3 Presentazione clinica
- 3.4 Reperto radiologico

3 Trasmissione, patogenesi e presentazione clinica

3.1 Trasmissione

La tubercolosi è causata da una specie patogena del complesso *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. canettii*). Al complesso appartengono anche le specie *M. bovis* BCG e *M. microti*, che sono raramente patogene per gli esseri umani. La trasmissione del *M. tuberculosis* avviene per via aerogena ed è 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). Le goccioline più piccole rimangono sospese nell'aria e il processo di evaporazione le trasforma in nuclei sospesi contenenti uno o più bacilli tubercolari. Questi nuclei di goccioline sono così piccoli da rimanere in sospensione nell'aria per ore e, se inalati, hanno un'elevata probabilità di raggiungere gli alveoli, dove possono aderire alla parete cellulare ed essere inglobati dai macrofagi. In locali chiusi e poco ventilati non esiste quindi alcuna distanza sicura tra il paziente e le persone esposte, dato che l'aria dell'ambiente può contenere bacilli in aerosol anche a una certa distanza o dopo che il paziente ha abbandonato il locale. La valutazione del rischio di trasmissione in una situazione specifica è cruciale per riuscire a pianificare l'indagine ambientale (capitolo 5).

3.2 Patogenesi

I batteri della tubercolosi sono in grado di impedire la loro distruzione quando sono inglobati nei macrofagi. I bacilli possono quindi moltiplicarsi all'interno dei macrofagi, per essere rilasciati in seguito a rottura della cellula ospite, provocando una risposta infiammatoria locale. Possono poi essere fagocitati da altri macrofagi, che agiscono da cellule presentanti l'antigene, portando infine alla sensibilizzazione dei linfociti. Questo processo può essere seguito da:

- eradicazione dei micobatteri o
- persistenza dei micobatteri e formazione di granulomi.

Le persone con infezione da *M. tuberculosis* (precedentemente denominata «infezione latente») con un test immunologico positivo (capitolo 4.1) non sono né malate né in grado di trasmettere il *M. tuberculosis*. La stragrande maggioranza di queste persone infette non svilupperà mai la tubercolosi. È possibile indurre una risposta immunitaria con sistemi di test appropriati (un test cutaneo alla tubercolina o un test di rilascio di interferone gamma). È l'unico segno di un'infezione da *M. tuberculosis* acquisita in precedenza.

In una minoranza di persone, l'infezione da *M. tuberculosis* evolve in tubercolosi (ossia la malattia da *M. tuberculosis* clinicamente e/o radiologicamente manifesta), con un rischio più elevato nei primi due anni successivi all'infezione. Ipotesi più recenti sostengono che esista uno spettro della malattia con una percentuale considerevole di casi di tubercolosi con sintomi lievi o assenti (tubercolosi subclinica). Il rischio di progressione dall'infezione alla malattia è decisamente superiore nei soggetti molto giovani (lattanti e bambini piccoli), nelle persone con infezione da HIV e dopo il trapianto di un organo solido. Il rischio è anche aumentato in altre affezioni croniche che riducono la risposta immunitaria quali silicosi, insufficienza renale cronica, diabete, fumo di sigaretta o malnutrizione, come pure negli adolescenti e nei giovani adulti.

In generale, i pazienti affetti da tubercolosi polmonare 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 dieci anni. La trasmissione è maggiore se il paziente tossisce e produce espettorato, se l'espettorato contiene un gran numero di bacilli (che è il caso tipico nella malattia polmonare cavitaria) e se è presente una forza fisica come la tosse che produce un gran numero di goccioline di piccole dimensioni; la tosse è infatti il meccanismo di diffusione primario nei pazienti tubercolotici. Anche le procedure invasive come la broncoscopia e l'intubazione aumentano il rischio di trasmissione.

3.3 Presentazione clinica

La tubercolosi è per lo più localizzata nel parenchima polmonare (tubercolosi polmonare), ma può interessare anche altri organi (tubercolosi extrapolmonare), a causa della disseminazione linfatica o ematogena. Le sedi extrapolmonari più frequentemente colpite sono il sistema linfatico, la pleura e il sistema osteoarticolare. Le forme disseminate (tubercolosi miliare, malattia multiorgano) e la meningite vengono osservate per lo più in pazienti immunodepressi e nei pazienti molto giovani o in età molto avanzata. In genere, la tubercolosi si manifesta clinicamente come una malattia a lenta progressione con segni e/o sintomi locali (per le forme polmonari: tosse, scarso espettorato) 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 e la loro scarsità può essere fuorviante. Non vi sono segni clinici o sintomi patognomonici della tubercolosi. Nei pazienti anziani i sintomi sono meno accentuati e sovente atipici, mentre i bambini possono manifestare febbre protratta e rallentamento della crescita. Il sospetto clinico deve pertanto basarsi sui fattori epidemiologici e clinici che aumentano la probabilità di una tubercolosi, quali l'origine del paziente, la durata dei sintomi, l'anamnesi di una precedente esposizione alla malattia e il risultato dell'esame radiologico. L'OMS fornisce un aggiornamento annuale dell'incidenza della tubercolosi in tutto il mondo secondo le stime più recenti: si tratta di un'indicazione utile per la valutazione a priori del rischio di tubercolosi (probabilità pre-test)². Il calo di consapevolezza e le conoscenze lacunose riguardanti la tubercolosi comportano il rischio di diagnosi ritardata, con aumento della frequenza di forme avanzate della malattia. Le autorità e i professionisti della salute responsabili della gestione di strutture con un elevato numero di persone vulnerabili e ad alto rischio, come i centri per richiedenti l'asilo, dovrebbero essere consapevoli dei pericoli derivanti dai casi di tubercolosi.

3.4 Reperto radiologico

Le anomalie nelle immagini radiologiche convenzionali o computerizzate del torace costituiscono gli indizi più evidenti per la presenza di una tubercolosi polmonare. Gli infiltrati asimmetrici nei campi superiori (**Figura 3-1**) sono altamente indicativi, soprattutto se contengono cavità o micronoduli. Le localizzazioni atipiche (infiltrati nei campi inferiori) possono essere presenti più frequentemente nelle persone anziane e nei pazienti immunodepressi. I comuni reperti radiologici della tubercolosi polmonare nei bambini sono la linfoadenopatia ilare e gli infiltrati polmonari. Sebbene non ci siano raccomandazioni specifiche per il suo uso sistematico, la tomografia computerizzata (TC) (convenzionale o a basse dosi) può essere un utile esame supplementare oltre alla radiografia toracica convenzionale (**Figura 3-2**). La TC ha una sensibilità notevolmente più elevata nel rilevare le piccole lesioni cavitarie, gli infiltrati ad albero in fiore o le opacità nelle porzioni apicali o retrocardiache del parenchima polmonare e le immagini possono essere indicative di una tubercolosi polmonare. Alla TC è anche più facile rilevare le forme miliari; l'ade-

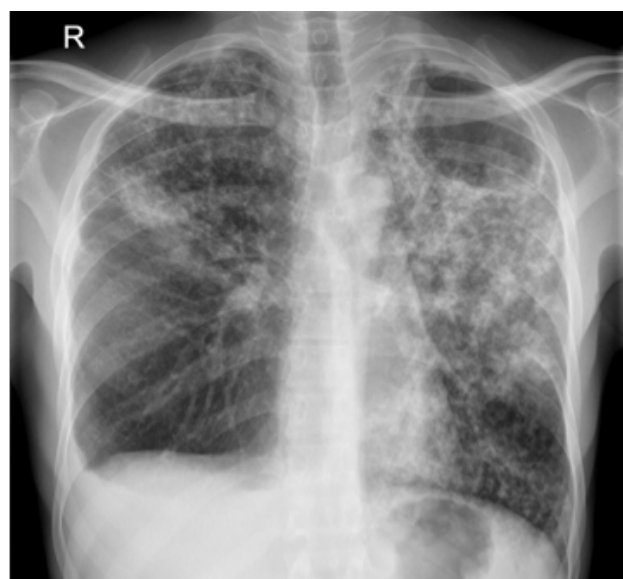


Figura 3-1. Radiografia toracica di un paziente affetto da tubercolosi polmonare con striscio di espettorato positivo. Malattia bilaterale estesa con infiltrati asimmetrici, opacità miliari e cavitazione.



Figura 3-2. Tomografia computerizzata del torace di un paziente con tubercolosi polmonare. Cavità a pareti spesse nel segmento superiore del lobo destro inferiore con alterazioni ad albero in fiore.

nopatia mediastinica o ilare con densità inomogenea indicativa di necrosi è un reperto caratteristico della tubercolosi linfonodale mediastinica. Dopo un'infezione primaria possibilmente verificatasi in un passato remoto possono essere visibili piccoli noduli periferici e ilari con o senza calcificazione.

In caso di sintomi suggestivi per una tubercolosi o se si considera un trattamento dell'infezione da *M. tuberculosis*, può essere necessario escludere una tubercolosi attiva. Non vi sono immagini radiologiche specifiche della tubercolosi. I reperti radiologici non consentono di distinguere tra tubercolosi polmonare batteriologicamente attiva (batteri in replicazione), inattiva (batteri dormienti) o guarita (batteri assenti o morti). Prima di poter considerare gli infiltrati unicamente come cicatrici di malattia sulla base delle immagini radiologiche, è necessario raccogliere un'anamnesi, escludere sintomi e segni di una tubercolosi attiva e dimostrare la negatività dei campioni microbiologici provenienti delle vie respiratorie mediante PCR, esame microscopico e colturale. È utile anche confrontare le immagini con radiografie o TAC precedenti.

2 <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>

4

Infezione da *M. tuberculosis*

- 4.1 Infezione e progressione della malattia
- 4.2 Indicazioni per i test diagnostici in soggetti asintomatici
- 4.3 Test immunodiagnostici per la diagnosi dell'infezione da *M. tuberculosis*
- 4.4 Scelta del tipo di test
- 4.5 Opzioni terapeutiche per l'infezione da *M. tuberculosis*

4 Infezione da *M. tuberculosis*

4.1 Infezione e progressione della malattia

L'intervallo di tempo tra contagio con *M. tuberculosis* e manifestazioni cliniche di tubercolosi può variare da mesi ad anni o addirittura a decenni: la tubercolosi ha infatti un periodo di incubazione non ben definito. D'altra parte, da questa osservazione non si può far derivare il principio per cui «una volta infettato, sempre infettato». Si sono accumulate sostanziali evidenze batteriologiche, istopatologiche, immunologiche ed epidemiologiche sul fatto che la persistenza di bacilli vivi per tutta la vita non costituisca la regola, ma piuttosto un'importante eccezione. Inoltre, l'attività immunologica dell'ospite nei confronti dei bacilli di *M. tuberculosis* può determinare uno «spettro continuo della malattia» dall'infezione alla malattia [5].

Nessuno dei test attualmente a disposizione può dimostrare se in una persona clinicamente sana sospettata di avere un'infezione da *M. tuberculosis* siano effettivamente presenti bacilli vivi. I test a nostra disposizione ricercano le cellule della memoria immunitaria indotte da *M. tuberculosis*. La memoria immunitaria può persistere per tutta la vita. Ciò è dimostrato dalla protratta reazione positiva al test cutaneo alla tubercolina e IGRA positivo dopo una tubercolosi con guarigione batteriologica e anche dalla diminuzione graduale della reattività al test cutaneo alla tubercolina a seguito della vaccinazione con BCG. *M. tuberculosis* e altri micobatteri (per es. i micobatteri ambientali e specialmente *M. bovis* BCG) inducono una risposta immunitaria cellulare ritardata, mediata da linfociti T sensibilizzati. Questa sensibilizzazione può essere rilevata mediante i sistemi seguenti:

- test cutaneo alla tubercolina (sensibile a un gran numero di specie di micobatteri) oppure
- test ematico con rilascio di interferone gamma (IGRA) (sensibile a un limitato numero di specie micobatteriche, ma non a *M. bovis* BCG).

Il test cutaneo alla tubercolina misura l'accumulo in vivo di cellule T della memoria nel sito in cui è stato iniettato un derivato proteico purificato (PPD) che funge da antigene. L'IGRA misura il rilascio in vitro di

interferone gamma dalle cellule T della memoria in presenza di antigeni della parete cellulare dei micobatteri del complesso *M. tuberculosis*.

Una risposta positiva ad uno di questi test è indicativa di un precedente contatto con antigeni micobatterici o infezione da micobatteri, ma non costituisce la prova di una presenza continua di micobatteri vivi. Per questo motivo, né il test cutaneo alla tubercolina né gli IGRA sono in grado di distinguere tra infezione da *M. tuberculosis* e tubercolosi.

L'uso dell'espressione **infezione da *M. tuberculosis*** (precedentemente denominata tubercolosi latente o LTBI dall'inglese "latent tuberculosis infection") per una persona con test cutaneo alla tubercolina o IGRA positivo risulta quindi in un certo qual modo fuorviante: ciò che siamo in grado di misurare è l'impronta immunologica 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 causata 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 cutaneo alla tubercolina sia gli IGRA costituiscano indicatori relativamente deboli di una futura tubercolosi; la maggior parte delle persone con reazione positiva non svilupperà mai la tubercolosi.

La valutazione del rischio che l'infezione evolva in tubercolosi deve tenere in considerazione i seguenti fattori:

- età del soggetto;
- tempo trascorso dall'avvenuta infezione;
- integrità del sistema immunitario cellulare;
- reperti radiologici del torace che indicano la presenza di cicatrici conseguenti alla tubercolosi, per es. granulomi o linfonodi calcificati in persone non trattate in precedenza contro la tubercolosi.

Data la persistenza dell'infezione, il rischio di progressione a tubercolosi dipende dalla qualità della risposta

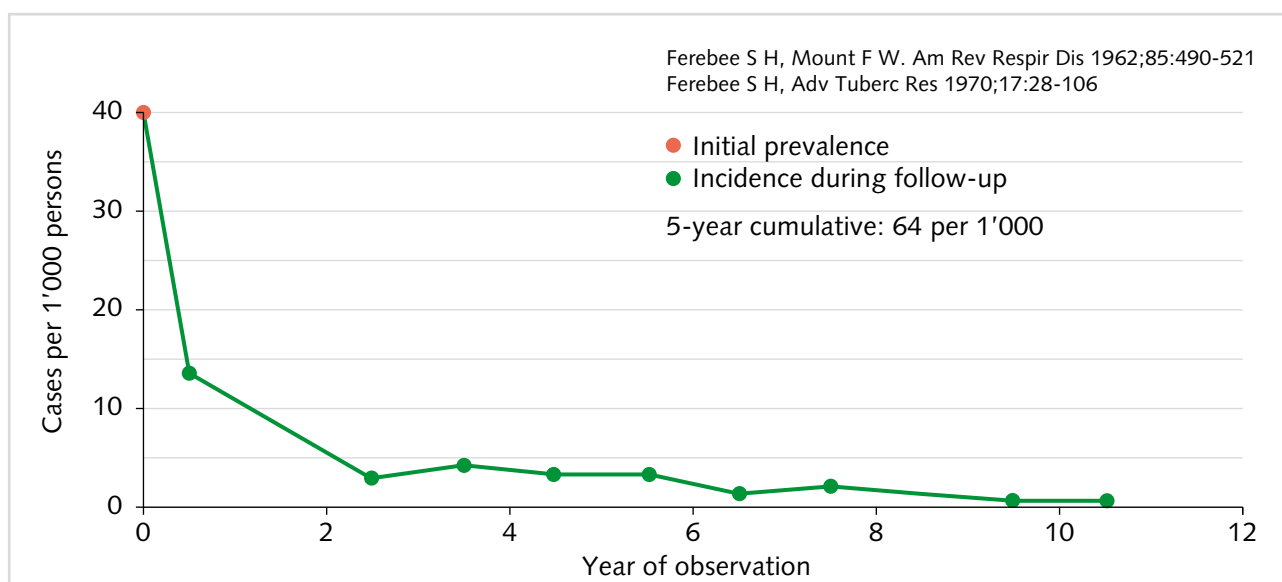


Figura 4-1. Prevalence and incidence of tuberculosis among recently infected household contacts, by time elapsed since identification of index case, United States Public Health Service trial.

immunitaria della persona infettata. Le persone infettate di recente, soprattutto i bambini di età inferiore a 2 anni o soggetti immunodepressi (positività HIV, persone in trattamento con farmaci anti-TNF-alfa ecc.), hanno un maggior rischio di rapida progressione verso la tubercolosi, mentre le persone con diabete, insufficienza renale o silicosi hanno un rischio moderatamente maggiore di progressione. Questi soggetti sono quindi i primi candidati per il trattamento farmacologico preventivo. Il rischio di tubercolosi è più elevato nei primi 2 anni successivi all'infezione e diminuisce successivamente, senza tuttavia scomparire mai del tutto (vedi Figura 4-1).

Un nuovo approccio per informare i singoli pazienti sul loro rischio personale di sviluppare la tubercolosi dopo essere stati infettati è l'uso di un indicatore di rischio personalizzato per l'incidenza della tubercolosi (personalised risk predictor for incident tuberculosis, «PERISKOPE-TB» [6]). Questo indicatore è stato sviluppato grazie ad un'ampia collaborazione internazionale, sotto la guida dei ricercatori dell'University College London, che hanno raggruppato i dati dei singoli individui provenienti da 15 studi precedentemente condotti in 20 paesi. Negli studi, i partecipanti sono

stati testati per l'infezione da tubercolosi e successivamente sottoposti a monitoraggio per identificare chi avrebbe sviluppato la tubercolosi. I dati ottenuti sono stati utilizzati per sviluppare il modello predittivo e per convalidarne l'uso nella pratica clinica. Lo strumento, che può essere facilmente utilizzato online al sito <http://periskope.org/>, fornisce una stima del rischio di sviluppare la tubercolosi sull'arco di due anni con o senza trattamento preventivo, nonché una stima del numero di persone da curare per prevenire un caso di tubercolosi. I risultati sono indicativi e devono essere integrati nelle strategie diagnostiche e preventive locali (vedi anche capitolo 5).

4.2 Indicazioni per i test diagnostici in soggetti asintomatici

In generale, qualsiasi test per diagnosticare l'infezione da tubercolosi deve essere praticato solo qualora si preveda di trattare l'infezione in caso di risultato positivo, una circostanza da discutere idealmente con il paziente prima di sottoporlo al test.

Gli esami per diagnosticare l'infezione tubercolare sono indicati:

- in persone recentemente esposte a un paziente affetto da tubercolosi contagiosa (indagine ambientale);
- in persone immunodepresse (controllo iniziale in soggetti con infezione da HIV, prima del debutto di un trattamento immunosoppressivo per es. con farmaci anti-TNF-alfa o prima di un trapianto d'organo);
- per persone con rischio elevato di esposizione professionale (professionisti della sanità, personale di laboratorio, assistenti sociali) nell'ambito di una valutazione del rischio, al fine di ottenere un risultato basale prima di iniziare l'attività lavorativa.

Lo screening dell'infezione mediante test sistematici è attualmente controverso in situazioni diverse da quelle sopra menzionate e non è generalmente raccomandato (scarso valore predittivo di un test positivo in screening non mirati). Tuttavia, considerato il rapido aumento del numero dei medicinali immunosoppressori per i quali è troppo presto per disporre di dati sul rischio di riattivazione della tubercolosi, spetta al medico, insieme al paziente, decidere se sia giustificato effettuare un test per l'infezione da tubercolosi, eventualmente seguito da un trattamento preventivo. Un'altra questione controversa riguarda lo screening per l'infezione nei giovani migranti provenienti da paesi ad elevata prevalenza della tubercolosi (vedi capitolo 10).

4.2.1 Ripetizione dei test nei professionisti della salute

In qualsiasi istituzione sanitaria e altre istituzioni con un rischio di esposizione alla tubercolosi, il datore di lavoro è responsabile della valutazione del rischio. In posti di lavoro con rischio significativamente aumentato di esposizione a forme infettive della tubercolosi devono essere adottate misure protettive adeguate (capitolo 7.5). Oltre a ciò, i dipendenti a rischio vanno sottoposti inizialmente a un test per l'infezione. Per

i professionisti della sanità non si raccomanda una ripetizione di routine dei test (vedi capitolo 4.3.2, ultimo paragrafo). I test devono essere eseguiti dopo un'esposizione a un paziente potenzialmente contagioso, ossia nell'ambito di un'indagine ambientale (vedi capitolo 5) e solo in persone in cui il test iniziale era negativo.

4.2.2 Bambini migranti di età inferiore a 5 anni provenienti da paesi con elevata prevalenza di tubercolosi

Un gruppo di lavoro del Gruppo di infettivologia pediatrica svizzera (PIGS) ha pubblicato nel 2016 linee guida che suggeriscono di sottoporre a screening della tubercolosi mediante test cutaneo alla tubercolina tutti i bambini di questa categoria nel momento in cui accedono per la prima volta al sistema sanitario [7]. Inoltre, nel 2022 è stato pubblicato un aggiornamento per i rifugiati provenienti dall'Ucraina [8]. L'obiettivo è ora quello di individuare precocemente l'infezione e la tubercolosi mediante screening con IGRA o test cutanei, a seconda della disponibilità dei test. Un bambino con un test positivo dovrebbe essere inviato a uno specialista per una valutazione e un trattamento appropriati della tubercolosi oppure per iniziare un trattamento preventivo dell'infezione. Tuttavia, l'uso dello screening per l'infezione in bambini immigrati asintomatici nel contesto migratorio e al di fuori dell'indagine ambientale rimane problematico (vedi capitolo 5), mentre la raccomandazione resta controversa in quanto i dati con prove a sostegno di uno screening generale nei bambini migranti sono limitati.

4.3 Test immunodiagnostici per la diagnosi dell'infezione da *M. tuberculosis*

4.3.1 Test cutaneo alla 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 il test si inietta una dose di 0,1 ml di tuberculina PPD RT 23 (contenente 2 unità di tuberculina) sul lato volare dell'avambraccio. Per l'iniezione viene utilizzata una siringa da 1 ml dotata di un ago a punta corta (26 G). L'iniezione viene praticata nello strato cutaneo superficiale, tenendo l'apertura dell'ago rivolta verso l'alto.

Il test viene valutato 48-72 ore dopo l'iniezione misurando il diametro trasversale (in millimetri) dell'indurimento, ossia il diametro perpendicolare (trasversale) all'asse longitudinale del braccio. La misurazione valuta esclusivamente l'indurimento, mentre non va presa in considerazione la possibile presenza di eritema.

In un'indagine ambientale mirata si raccomanda di considerare «positiva» e, quindi, con necessità di eseguire ulteriori esami per la tubercolosi o di instaurare una terapia preventiva, una dimensione dell'indurimento pari o superiore a 5 millimetri.

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

Gli IGRA (attualmente sono disponibili in commercio due test omologati da Swissmedic) usano di peptidi distinti presenti nelle specie patogene del complesso *M. tuberculosis*. Questi peptidi non sono presenti in *M. bovis* BCG e *M. microti* (ma sono presenti 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 degli altri micobatteri ambientali. La sensibilità è simile a quella del test cutaneo alla tuberculina, 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 Plus) o in numero di linfociti sensibilizzati per 250'000 cellule (T-SPOT®.TB). Oltre ai peptidi specifici, i kit dei test IGRA includono anche prove di controllo per le reazioni negative (interferone di fondo) e positive (stimolazione mitogena). Le istruz-

ioni tecniche fornite dal produttore del test concernenti la raccolta e il trasporto dei campioni devono essere rigorosamente rispettate. Bisogna in particolare evitare di esporre i campioni di sangue alle basse temperature (inibizione dei linfociti). Nei neonati e nei bambini gli IGRA dipendono dall'età e pertanto è probabile che si verifichino con maggiore frequenza risultati falsi negativi o indeterminati [9]. Gli IGRA sono in genere più specifici del test cutaneo alla tuberculina, ma hanno anche altri svantaggi quali la fluttuazione della reattività nel tempo, che si traduce in una frequenza di «conversioni» e «reversioni» maggiore di quella del test cutaneo alla tuberculina. Le evidenze di scarsa specificità degli IGRA nei test seriali impongono una revisione dei valori limite e una migliore definizione delle «zone grigie» (vedi capitolo 4.2.1). Oltre a ciò, le capacità diagnostiche degli IGRA nei bambini sono inferiori a quelle negli adulti.

4.4 Scelta del tipo di test

Razionale 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 tra le raccomandazioni delle società specialistiche internazionali (per es. linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nel Regno Unito o della Canadian Thoracic Society in Canada).

Per il momento, per valutare l'infezione possono essere usate tre strategie:

- uso esclusivo di un IGRA.
- uso esclusivo del test cutaneo alla tuberculina
- uso di entrambi i test contemporaneamente per aumentare la sensibilità (consigliato solo nei bambini piccoli)

In Svizzera, le carenze nella fornitura di tuberculina sono frequenti ed è possibile che l'indisponibilità della tuberculina ne impedisca l'uso.

Uso esclusivo di un IGRA

Un IGRA ha in genere una sensibilità simile a quella del test cutaneo alla tubercolina, ma è più specifico di quest'ultimo, soprattutto nei soggetti vaccinati con BCG. Vi è quindi la crescente tendenza ad affidarsi unicamente a un IGRA.

Uso esclusivo del test cutaneo alla tubercolina

Il test cutaneo alla tubercolina è preferibile nella valutazione di bambini più piccoli non vaccinati con BCG nei quali la minore produzione di interferone gamma potrebbe portare a risultati falsi negativi o indeterminati nei test IGRA rispetto ai bambini più grandi.

Nei pazienti immunocompetenti, il test cutaneo alla tubercolina è sufficiente come unico test ed è equivalente a un IGRA: ogniqualvolta il test dia un risultato negativo. Nei bambini più piccoli, non vaccinati con BCG, è accettabile non confermare un test cutaneo positivo con un IGRA e iniziare una terapia preventiva dopo aver escluso la malattia tubercolare.

Uso di entrambi i test contemporaneamente per aumentare la sensibilità

Questa strategia è limitata ai bambini piccoli, per i quali alla positività all'uno o all'altro test seguito da una raccomandazione per una terapia preventiva.

La significatività dei test è limitata nei pazienti immunosoppressi

Sia il test cutaneo alla tubercolina sia gli IGRA possono essere influenzati da diverse terapie immunosoppressive o da malattie che portano ad un'immunosoppressione. Queste situazioni aumentano il numero di test con risultati falsamente negativi (test cutaneo alla tubercolina o IGRA) e indeterminati (IGRA). L'impatto dei medicinali immunosoppressori sui risultati dei test è imprevedibile, mentre l'influsso dell'infezione da HIV sembra essere correlato al numero di cellule CD4. Le persone a contatto immunodepresse con una elevata probabilità di infezione prima del test, ma con un risultato del test indeterminato, devono essere trattate come se l'infezione fosse presente.

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

Le persone con sospetto di infezione da *M. tuberculosis* e con rischio elevato di progressione a tubercolosi dovrebbero ricevere una terapia preventiva (denominata anche «trattamento dell'infezione da *M. tuberculosis*»), nel caso non abbiano sintomi o segni indicativi di tubercolosi.

Sulla base degli studi clinici, la scelta va fatta tra tre schemi terapeutici con efficacia simile (per il dosaggio dei farmaci vedi il capitolo 7):

- somministrazione giornaliera di isoniazide per 6 (o 9) mesi; o
- somministrazione giornaliera di rifampicina per 4 mesi; o
- somministrazione giornaliera di isoniazide e rifampicina per 3 mesi.

Sebbene l'efficacia sperimentale di una terapia di 6 mesi con isoniazide sia inferiore a quella di una terapia più prolungata, le direttive dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e del NICE britannico continuano a raccomandare una durata di 6 mesi per la terapia con isoniazide in alternativa ai regimi terapeutici sopra indicati.

Per la terapia preventiva con isoniazide è disponibile la più ampia mole di dati sperimentali in 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 ritenga 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.

Un'opzione potrebbe essere il trattamento più breve sotto controllo diretto con isoniazide e rifampicina una volta alla settimana per 12 settimane o quotidianamente per 1 mese. Lo schema è ugualmente efficace nel trattamento dell'infezione ed è ampiamente utiliz-

zato negli Stati Uniti [10]. Tuttavia, la rifapentina non è omologata e non è disponibile in Svizzera e in Europa. Inoltre, i costi non sono ancora coperti dalle assicurazioni sanitarie.

Le persone a contatto che si suppone siano state infettate da una persona nota per avere una forma di tubercolosi resistente all'isoniazide devono essere trattate con uno degli schemi terapeutici preventivi contenenti rifampicina e, in caso di esposizione a una tubercolosi MDR, è necessario consultare uno specialista di grande esperienza.

Se eseguito correttamente, il trattamento preventivo dell'infezione da *M. tuberculosis* può ridurre fino al 90% il rischio di progressione a tubercolosi. Le persone in terapia preventiva devono essere sottoposte regolarmente a esami clinici di controllo per verificarne la tolleranza e l'aderenza al trattamento. Alcuni esperti propongono l'esecuzione di esami iniziali degli enzimi epatici, soprattutto se si prevede di utilizzare una terapia combinata con isoniazide e rifampicina. Se gli esami iniziali degli enzimi epatici danno risultati normali, la loro ripetizione mensile non è necessaria, ad eccezione delle persone con precedente malattia epatica, anamnesi di consumo abituale di alcol o trattamento con altri medicinali epatotossici.

Il rischio di danni epatici da medicinali deve essere ponderato alla luce dei benefici della terapia preventiva ed è minore con rifampicina rispetto a isoniazide. Per quanto riguarda le persone con fattori di rischio per la progressione a tubercolosi (per es. un'infezione contratta di recente), il rischio di epatite atteso in qualsiasi età è probabilmente inferiore al rischio di una progressione a tubercolosi, ammesso che non vi siano precedenti danni epatici.

È necessario tenere in considerazione le possibili interazioni tra i trattamenti per l'infezione tubercolare e i medicinali concomitanti. L'assorbimento della rifampicina viene considerevolmente ridotto dall'assunzione di alimenti, soprattutto quelli con elevato contenuto di lipidi, nonché dai medicinali antiacidi. L'isoniazide interagisce con la maggior parte dei medicinali antiepilettici (ne aumenta il livello nel sangue), degli anticoagulanti orali (acenocumarolo) e dei gluco-

corticosteroidi. A causa dell'induzione di citocromi, la rifampicina presenta un lungo elenco di interazioni e riduce l'efficacia di contraccettivi orali, oppioidi, antiepilettici, glucocorticoidi e altri medicinali metabolizzati a livello epatico. Il medico curante deve adattare le dosi di questi medicinali e deve ricordare alle **donne in età fertile che durante il trattamento dell'infezione tubercolare con rifampicina e per un mese dopo il completamento del trattamento la contraccezione non è efficace.**

Si raccomanda di controllare, mediante software dedicato e aggiornato o sito web, qualsiasi tipo di interazione farmacologica per tutti gli altri medicinali assunti dal paziente trattato con rifampicina o isoniazide.

La **gravidanza** non è una controindicazione per il trattamento dell'infezione, indipendentemente dal regime terapeutico scelto. Nel periodo peri- e post-parto esiste un rischio lievemente aumentato di riattivazione della tubercolosi, che costituisce un ulteriore motivo a favore del trattamento della madre durante la gravidanza. In qualsiasi stadio della gravidanza non si manifestano effetti teratogeni dell'isoniazide o della rifampicina. In caso di trattamento con isoniazide si raccomanda l'integrazione con vitamina B6.

Anche l'**allattamento al seno** è compatibile con l'assunzione di isoniazide e/o rifampicina. In caso di trattamento con isoniazide si raccomanda un'integrazione con vitamina B6 per il neonato. Piccole quantità di entrambi i medicinali passano nel latte materno.

5

Ricerca di contatti e indagine ambientale

- 5.1 Esecuzione dell'indagine ambientale
- 5.2 Limiti dell'indagine ambientale

5 Ricerca di contatti e indagine ambientale

La ricerca di contatti e l'indagine ambientale (IA) hanno come scopo di identificare tutte le persone che sono state a contatto con un soggetto con tubercolosi polmonare contagiosa e che sono state infettate o hanno già sviluppato la tubercolosi. Il rischio di progressione a tubercolosi nelle persone recentemente infettate può essere ridotto sostanzialmente mediante terapia preventiva. Lo scopo primario dell'indagine ambientale è la possibilità che i singoli contatti traggano vantaggio dalla terapia preventiva. La ricerca di contatti può avere anche un certo impatto epidemiologico, ma questo non è il suo motivo primario. Sebbene le indagini ambientali implicino uno sforzo ragionevole nella ricerca dei contatti, non è giustificato l'uso di misure coercitive.

In alcune circostanze, soprattutto se il paziente con tubercolosi è un bambino di età inferiore a 5 anni, lo scopo della ricerca di contatti è quello di trovare la fonte dell'infezione. I presunti pazienti che costituiscono la fonte dell'infezione sono solitamente di età superiore ai 12 anni e dovrebbero essere sottoposti a una visita con radiografia del torace.

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 all'aria respirata contenente *M. tuberculosis*.

Fonti di trasmissione di *M. tuberculosis*

- I pazienti affetti da tubercolosi le cui secrezioni del tratto respiratorio contengono *M. tuberculosis* sono potenziali trasmettitori, ma non tutti nella stessa misura. Una possibile fonte di trasmissione è per definizione costituita da un paziente le cui secrezioni respiratorie contengono bacilli acido-resistenti visibili all'esame microscopico (striscio positivo). Per motivi pratici, questo comporta la raccolta di campioni ottenuti spontaneamente (espettorato non indotto), in seguito a induzione dell'espettorato o mediante procedura broncoscopica (aspirazio-

ne bronchiale o lavaggio broncoalveolare). Inoltre, sebbene non vi siano chiare evidenze, un gruppo di consenso europeo è concorde nel ritenere che un rischio significativo di contrarre l'infezione da *M. tuberculosis* esista solo per le persone a contatto che sono state esposte all'aria di ambienti chiusi condivisi con pazienti con striscio positivo per **più di 8 ore complessive** nel corso dei 3 mesi precedenti l'inizio del trattamento.

- I pazienti affetti da tubercolosi con secrezioni del tratto respiratorio negative allo striscio microscopico e positive solo alla coltura o solo alle analisi con tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (compreso il test Xpert® MTB/RIF) rappresentano un rischio minore. In tali casi, si ritiene che siano a rischio significativo solo le persone a contatto più stretto (per es. i membri della famiglia o le persone che condividono la stessa stanza/appartamento/casa), così come qualsiasi altra persona con esposizione complessiva in luoghi chiusi di durata superiore a **40 ore complessive** nei 3 mesi precedenti l'inizio del trattamento.

Il rischio di progressione a tubercolosi dipende in gran parte da fattori endogeni e viene descritto nel capitolo 4.1.

In Svizzera i medici cantonali sono responsabili della conduzione delle indagini ambientali. Le indagini ambientali vengono effettuate da personale formato e con solida esperienza (in genere membri della Lega polmonare cantonale o del servizio ospedaliero responsabile del controllo delle infezioni) in stretta collaborazione con il medico curante e il medico cantonale.

Indicazioni per l'esecuzione di un'indagine ambientale:

- Pazienti con tubercolosi polmonare e con risultato positivo all'esame microscopico dell'espettorato (diretto o indotto) o di materiale prelevato mediante lavaggio broncoalveolare o aspirazione bronchiale.

- Pazienti con tubercolosi polmonare con risultato negativo all'esame microscopico dell'espettorato e con positività solo al test di amplificazione degli acidi nucleici o alla coltura di un campione respiratorio. Per tali casi indice l'indagine ambientale si limita ai contatti stretti (o alle persone esposte per più di 40 ore complessive) e ai bambini di età inferiore a 5 anni.

L'aspetto «ricerca della fonte» di un'indagine ambientale

Al primo incontro con una persona con una nuova diagnosi di tubercolosi, e soprattutto con i bambini di età inferiore ai 5 anni, viene raccolta un'anamnesi dettagliata dei sintomi e dei segni della tubercolosi dai contatti del paziente, al fine di identificare chiunque possa aver trasmesso la tubercolosi al paziente indice.

5.1 Esecuzione dell'indagine ambientale

Per cominciare, si redige un elenco delle persone che sono state in contatto stretto o prolungato (come descritto nel riquadro precedente, nel capitolo 3.1 e in [11]) con il caso indice nel corso dei tre mesi precedenti alla diagnosi o all'inizio del trattamento antitubercolare. Questo elenco viene preparato in collaborazione con il paziente indice. Tale misura richiede la creazione di un clima di fiducia, nonché esperienza, tatto e visite ripetute, e può rendere necessario l'intervento di interpreti o rappresentanti di comunità. Per quanto possibile si deve garantire l'anonimato del caso indice. Se il paziente indice vive in un'istituzione (casa di cura, centro per richiedenti l'asilo, rifugio per senzatetto, prigione ecc.), l'elenco viene redatto con l'assistenza di un collaboratore dell'istituzione. Negli ospedali acuti, l'indagine ambientale fra i professionisti della salute e i compagni di stanza del paziente viene pianificata in coordinazione con il servizio per il controllo delle infezioni e il servizio di igiene e sicurezza del lavoro.

L'elenco viene preparato il più celermente possibile (nei giorni immediatamente successivi all'inizio del

trattamento e alla dichiarazione del caso), in modo da consentire la programmazione razionale dell'indagine ambientale. Laddove possibile, le persone a contatto vengono raggruppate per gradiente di esposizione (vale a dire per durata e intensità dell'esposizione, dove quest'ultima dipende soprattutto dalla concentrazione dei micobatteri nell'aria ambientale, secondo quanto descritto nei precedenti riquadri e nel capitolo 3.1).

In secondo luogo, saranno interpellate tutte le persone nell'elenco dei contatti per rilevare eventuali sintomi. Se sono presenti sintomi compatibili con la tubercolosi, devono essere condotti immediatamente esami appropriati (vedi sotto). Se non sono presenti sintomi, i bambini di età inferiore a 12 anni e i soggetti immunocompromessi vengono sottoposti a un test cutaneo alla tubercolina o a un IGRA entro pochi giorni. In tutte le altre persone a contatto, gli esami saranno condotti dopo almeno 2 mesi. Sebbene la conversione di questi test da negativi a positivi possa subentrare già 2 settimane dopo l'esposizione, un'attesa di 2 mesi garantisce l'identificazione della maggior parte dei soggetti con conversione. Il rischio di progressione a malattia nei 2 mesi successivi all'esposizione è molto basso, ad eccezione dei bambini e dei soggetti immunocompromessi, per cui è accettabile attendere 2 mesi prima di eseguire un test.

Indipendentemente dall'intensità e dalla durata dell'esposizione, i contatti vanno suddivisi in due gruppi: quelli che richiedono un esame immediato e quelli per cui l'esame può essere differito.

5.1.1 Persone a contatto che richiedono un esame immediato (Tabella 5-1)

- **Tutte le persone a contatto con segni o sintomi compatibili con la tubercolosi**, le persone immunodepresse e i bambini di età inferiore ai 5 anni devono essere sottoposti il prima possibile a esame medico (compresa una radiografia del torace).
- **I bambini di età inferiore ai 5 anni** devono essere sempre esaminati nel giro di pochi giorni, indipendentemente dai sintomi. Ciò include un esame clinico, una radiografia del torace e un test cutaneo alla tubercolina o IGRA. Se un bambino a contatto con

un caso indice con nota suscettibilità a *M. tuberculosis* è sintomatico, è importante eseguire rapidamente l'esame. Se il bambino a contatto presenta un test cutaneo alla tubercolina o IGRA positivo o un'alterazione all'esame radiologico, si può avviare un ciclo di trattamento completo per la tubercolosi. Se è possibile escludere la tubercolosi, si inizia immediatamente il trattamento per l'infezione da tubercolosi, dato che si stima che nei bambini di età inferiore ai cinque anni il tasso di progressione a tubercolosi sia del 30-40%, mentre il trattamento preventivo risulta molto ben tollerato.

- Se un test cutaneo alla tubercolina o IGRA iniziale risulta negativo, si inizia il trattamento preventivo con isoniazide e si ripete il test dopo 2 mesi. Se a questo punto il test alla tubercolina o l'IGRA rimane negativo, il trattamento preventivo viene interrotto.
- **I bambini di età compresa tra 5 e 12 anni** e le persone immunocompromesse hanno la priorità nella valutazione delle persone a contatto e quindi saranno sottoposti a test senza ritardi. Se risultano asintomatici, tali esami possono essere eseguiti nel giro di 1-2 settimane. Se sintomatici, tali esami devono essere eseguiti entro pochi giorni. Questi includono un esame clinico, una radiografia del torace convenzionale e un test cutaneo alla tubercolina o IGRA.

Per i bambini di età inferiore a 5 anni affetti da tubercolosi, Altre persone a contatto da esaminare immediatamente sono i potenziali casi fonte per i bambini di età inferiore a 5 anni con tubercolosi. Le persone fonte sono solitamente di età superiore ai 12 anni. La radiografia toracica costituisce l'esame elettivo.

5.1.2 Persone a contatto in cui l'esame viene differito (Tabella 5-1)

Tutte le altre persone a contatto potranno essere esaminate con una sola visita almeno 2 mesi dopo l'ultima esposizione effettiva (vedi anche **Tabella 5-1** riguardo al razionale di questa scelta). Si raccomanda di iniziare con le persone a contatto più esposte in termini di durata e intensità dell'esposizione e poi estendere gli esami alle persone meno esposte, dopo che dei test nel gruppo più esposto sono risultati positivi. Nel caso

di gruppi più numerosi (uffici open space, compagni di cella in prigione ecc.) si raccomanda di sottoporre a esame prima le persone a contatto più stretto (per es. i vicini del tavolo accanto) e poi allargare la cerchia solo se un numero considerevole di persone a contatto risulta positivo nella prima cerchia.

Solo i contatti risultati positivi o che fino ad allora hanno manifestato sintomi necessitano di ulteriori chiarimenti (valutazione dei sintomi, esame clinico e radiografia toracica). Prima di iniziare la terapia preventiva per l'infezione da *M. tuberculosis* occorre escludere la presenza di tubercolosi (vedi capitolo 4.5). Il trattamento della tubercolosi viene illustrato nel capitolo 7.

5.1.3 Informazione della popolazione

Talvolta, le notizie diffuse dai media sul verificarsi di un caso di tubercolosi possono essere fonte di confusione e insicurezza nella popolazione. In un caso del genere, può risultare opportuno ed efficace che il medico cantonale fornisca rapidamente informazioni e illustri con chiarezza le procedure applicate.

La tubercolosi può essere tutt'ora associata a idee irrazionali e paure. Qualunque sia il livello di istruzione e il contesto sociale, l'identificazione di un caso di tubercolosi attiva in una comunità può creare ansia, panico e stigmatizzazione del caso indice.

- Per questo motivo è molto importante:
- designare professionisti in grado di fornire informazioni appropriate e rispondere alle domande;
- identificare e informare i contatti stretti del paziente indice;
- informare proattivamente sul posto (nelle scuole, nei posti di lavoro e in altre comunità), per spiegare, rassicurare e chiarire (se necessario più volte) le procedure per la ricerca delle persone a contatto;
- fornire informazioni scritte nelle rispettive lingue (vedi capitolo 12).

5.2 Limiti dell'indagine ambientale

Ciascuna fase dell'indagine ambientale può comportare un certo grado di incertezza. Ciò è dovuto a diversi fattori: grado di infettività del caso indice, intensità dell'esposizione, possibilità di una precedente positività dei test nelle persone a contatto, possibilità di immunosoppressione con negatività dei test, problemi nella ricerca delle persone a contatto, rifiuto di sottoporsi agli esami o al trattamento, mancata aderenza al trattamento. Circa tre quarti delle persone a contatto con infezione da *M. tuberculosis* hanno iniziato il trattamento e almeno un terzo ha completato il trattamento (tuttavia, questa cifra è probabilmente sottostimata e riflette la mancanza di informazioni). Considerando le incertezze sopra indicate, gli sforzi profusi alla ricerca dei contatti devono essere mirati alle persone in cui è più probabile che la catena di azioni abbia la maggiore probabilità di risultare efficace.

Per la valutazione individuale del rischio di tubercolosi e la rispettiva riduzione del rischio attraverso il trattamento in soggetti risultati positivi all'infezione, può essere utile utilizzare l'indicatore di rischio personalizzato per l'incidenza della tubercolosi (PERISKOPE-TB, vedi capitolo 4), disponibile online all'indirizzo <http://periskope.org> [6]. Fornisce una stima del rischio di sviluppare la tubercolosi a due anni con o senza trattamento preventivo, nonché una stima del numero di persone da curare per prevenire un caso di tubercolosi.

Un esempio è dato da un caso di tubercolosi polmonare in un centro per richiedenti l'asilo: al momento dell'inizio dell'indagine ambientale, le persone a contatto possono essere già state trasferite in altri centri, complicando maggiormente il compito. Un gruppo target ragionevole è costituito normalmente dai familiari e/o dalle altre persone a stretto contatto, che probabilmente possono essere ancora trovate nel luogo in cui dimora il caso indice. Inoltre, analogamente a quanto succede in altre situazioni, deve essere data la priorità ai bambini e alle persone immunosopresse, come descritto nel capitolo 5.1.1. Per tutte le altre persone a contatto senza sintomi, lo screening per le infezioni tubercolari (ad es. IGRA) dovrebbe essere preso in considerazione solo in un ambiente con condizioni

stabili e un'alta probabilità di aderenza al trattamento nel caso in cui sia indicato un trattamento preventivo. Questo ambiente spesso non è disponibile nei centri federali per richiedenti l'asilo, ma può essere presente in una fase successiva nei centri di accoglienza cantonali. È quindi importante che l'esposizione sia annotata nel dossier medico del richiedente asilo, in modo che la persona possa essere sottoposta al test dopo 8 settimane, se necessario. Per ulteriori informazioni sullo screening delle infezioni nei richiedenti asilo, vedere il capitolo 10.5.2.

Le persone a contatto con una recente infezione presunta, identificata mediante test cutaneo alla tubercolina o IGRA positivo, sono a rischio di progressione a tubercolosi. Lo stesso vale per i contatti con immunocompromissione e i bambini piccoli con esposizione significativa i cui test immunologici possono risultare falsamente negativi. **Queste persone devono essere informate del rischio di sviluppare la tubercolosi e, a meno che non sia controindicato, va loro offerta una terapia preventiva.** Prima di iniziare la terapia preventiva è importante escludere la tubercolosi.

Le persone a contatto con un **risultato negativo del test** a più di 2 mesi dopo l'ultima esposizione effettiva e senza segni o sintomi di tubercolosi hanno un rischio trascurabile di sviluppare la tubercolosi, a meno che non siano immunocompromessi (condizione che potrebbe comportare un risultato del test falsamente negativo).

La procedura raccomandata non tiene in considerazione lo stato vaccinale BCG, perché spesso non è noto se e quando la persona esposta sia stata vaccinata.

Tabella 5-1. Procedure specifiche per l'indagine ambientale in base all'età e allo stato immunitario

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

Almeno 2 mesi dopo il contatto 2 mesi è approssimativamente la finestra di latenza massima per la risposta immunitaria cellulo-mediata			IGRA o test cutaneo alla tubercolina
Test cutaneo alla tubercolina	Risultato negativo	→	Nessun altro esame
	Risultato positivo	→	IGRA di conferma
IGRA	Risultato positivo	→	Anamnesi riferita alla tubercolosi, esame fisico e radiografia toracica
Esami medici per escludere la tubercolosi polmonare ed extrapolmonare, compresa la radiografia del torace	Radiografia toracica normale e assenza di sintomi	→	Terapia preventiva se non controindicata
	Radiografia toracica anomala	→	Altri esami (compresi gli esami colturali sui campioni prelevati) È indicato il trattamento antitubercolare

Contatti ≥12 anni di età di bambini con tubercolosi <5 anni di età: iniziare la ricerca di malattia tubercolare infettiva tra i contatti, raccogliendo l'anamnesi del paziente e conducendo un esame clinico e una radiografia del torace.

B. Procedura per i contatti asintomatici di età inferiore a 12 anni e per le persone immunocompromesse

Bambini di età compresa fra 5 e 12 anni: Test immediati entro pochi giorni. I bambini con test iniziale negativo vengono sottoposti a un secondo test 2 mesi più tardi.

Bambini di età inferiore a 5 anni: Esame clinico immediato, compresa una radiografia toracica condotta da uno specialista entro pochi giorni. Se il primo test è negativo e non vi sono evidenze di una possibile tubercolosi attiva (dopo esame radiografico), i bambini asintomatici al di sotto dei 5 anni di età devono essere sottoposti a un trattamento con isoniazide (salvo che non sia dimostrata una resistenza all'isoniazide in un caso indice noto) e a un secondo test almeno 2 mesi dopo. Se il secondo test è negativo, il trattamento viene interrotto. Se il secondo test è positivo (conversione), il bambino deve essere riesaminato. Dopo aver escluso di nuovo la tubercolosi, si deve proseguire la terapia con isoniazide per l'infezione da *M. tuberculosis* per un totale di 6 (o 9) mesi.

Neonati fino a 1 mese di età: Devono essere visitati immediatamente da uno specialista entro pochi giorni.

Personne immunocompromesse: Le persone immunocompromesse (infezione da HIV, assunzione di medicinali immunosoppressori¹, trapianto, insufficienza renale ecc.) devono essere sottoposte a test entro pochi giorni (preferibilmente con un IGRA). Dal momento che sia il test cutaneo alla tubercolina sia l'IGRA possono dare risultati falsamente positivi, i pazienti immunocompromessi devono essere sempre sottoposti a esame clinico e radiologico. Se non vi sono evidenze di tubercolosi e il test immunologico è negativo, si dovrà ripetere il test almeno 2 mesi dopo. Se il secondo test ha un risultato positivo, si deve escludere di nuovo la presenza di una tubercolosi attiva (mediante esame clinico e radiologico) prima di prescrivere la terapia preventiva. Una elevata probabilità di esposizione e infezione in un individuo immunosoppresso può prevalere su un IGRA negativo e giustificare il trattamento preventivo.

* Tali medicinali comprendono gli inibitori del TNF alfa (fattore di necrosi tumorale alfa), azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida e altri medicinali immunosoppressori usati nei trapianti di organi solidi. I dati relativi al rischio di progressione dell'infezione da tubercolosi alla malattia per i nuovi medicinali immunomodulatori mirati sono spesso insufficienti, per cui in questi pazienti è giustificato un forte sospetto di tubercolosi.

6

Diagnosi di tubercolosi

- 6.1 Considerazioni per i pazienti con possibile tubercolosi
- 6.2 Raccolta dei campioni nei pazienti con possibile tubercolosi
- 6.3 Tecniche microbiologiche

6 Diagnosi di tubercolosi

6.1 Considerazioni per i pazienti con possibile tubercolosi

La tubercolosi deve essere sospettata sulla base di evidenze cliniche (capitolo 3.3) ed epidemiologiche (capitolo 2). Dopo la raccolta dell'anamnesi e l'esame obiettivo, si esegue una radiografia toracica o una TAC (bassa dose spesso sufficiente per la diagnosi di tubercolosi) anche se si sospetta una forma di tubercolosi extratoracica (poiché molti pazienti affetti da tubercolosi extrapolmonare hanno anche un coinvolgimento polmonare). Qualsiasi reperto radiologico compatibile con una tubercolosi ha per conseguenza l'esecuzione di esami microbiologici. La diagnosi definitiva di tubercolosi è basata sull'identificazione di una specie patogena del complesso *M. tuberculosis* in un campione biologico (espettorato, secrezione bronchiale, puntura linfonodale, biopsia pleurica o tissutale, campione di feci o aspirato gastrico nei bambini ecc.), vale a dire sulla presenza di una coltura e/o un test di amplificazione degli acidi nucleici positivo. Se positivi, i risultati del test IGRA o del test cutaneo alla tubercolina possono supportare una diagnosi di tubercolosi con una sensibilità del 70-80% [9] nei bambini. In situazioni eccezionali può essere appropriato trattare i pazienti (soprattutto i bambini) solamente sulla base di sintomi, segni clinici o anomalie radiologiche (circa il 20% di tutti i casi di tubercolosi dichiarati in Svizzera).

I test immunologici (test cutaneo alla tubercolina e IGRA) sono test indiretti finalizzati a rilevare solo la risposta immunitaria a una pregressa infezione da micobatteri. Tali test non dimostrano una malattia attuale (tubercolosi) né la persistenza di bacilli vivi nell'ospite asintomatico (infezione). Essi hanno un valore diagnostico limitato in presenza di sintomi e la loro sensibilità e specificità sono insufficienti. Con una sensibilità intorno al 70-80%, a seconda della forma di tubercolosi, dello stato immunitario del paziente e di altre caratteristiche sottostanti, oltre il 20% dei pazienti con tubercolosi presenta IGRA negativi. Viceversa, un IGRA positivo non giustifica necessariamente i sintomi e non significa che il paziente sia affetto da tubercolosi. Nei bambini con sospetto di tubercolosi, i pediatri ritengono comunque utili i test immunologici, dato che le colture dei campioni respiratori possono rimanere negative e i bambini possono presentare forme

asintomatiche o paucisintomatiche. Nonostante ciò, è importante notare che un test immunologico positivo non può distinguere tra tubercolosi e infezione da *M. tuberculosis* e un test immunologico negativo non può escludere la tubercolosi.

6.2 Raccolta dei campioni nei pazienti con possibile tubercolosi

Nel sospetto di tubercolosi polmonare si raccoglie subito un primo campione di espettorato per sottoporlo immediatamente a un test di amplificazione diretta degli acidi nucleici (per es. Xpert® MTB/RIF Ultra, BD MAX® MDR-TB, vedi capitolo 6.3), mentre un secondo campione di espettorato viene raccolto dopo un'ora. Tale strategia ha recentemente dimostrato di non essere inferiore alla raccolta di un campione alla mattina presto del giorno dopo, ammesso che il campione di espettorato sia adeguato. In tal modo si evitano ritardi nell'introduzione del trattamento e un inutile periodo di isolamento fino all'esclusione della tubercolosi tramite ulteriori test. **Un isolamento a goccioline non è necessario in un paziente con una PCR diretta negativa** per la presenza di *M. tuberculosis*. In questa situazione, devono essere considerate diagnosi alternative, comprese neoplasie maligne o altre infezioni che imitano la tubercolosi e, contemporaneamente, viene raccomandata l'esecuzione di ulteriori test (compresa la broncoscopia con prelievo biptico e lavaggio broncoalveolare). In tali casi, parallelamente agli esami di laboratorio di patologia e citologia, vanno inviati sempre campioni biptici anche al laboratorio di microbiologia senza fissarli in formalina. Ciò vale in particolare anche per i campioni extrapolmonari.

Nei pazienti che non sono in grado di produrre espettorato spontaneamente, è necessario indurre l'espettorazione mediante l'inalazione di una soluzione salina ipertonica (con o dopo l'inalazione di salbutamolo). Questa procedura può frequentemente sostituire la broncoscopia. È inoltre adeguata nei bambini in età scolare. I bambini di età inferiore ai 5 anni non sono in grado di produrre espettorato: la procedura standard raccomandata prevede la raccolta di campioni di

aspirato gastrico per il test PCR, l'esame microscopico e colturale e l'analisi della PCR nelle feci. La broncoscopia con raccolta di aspirato bronchiale o lavaggio broncoalveolare, la biopsia transbronchiale (in caso di malattia miliare sospetta), l'agoaspirato dei linfonodi mediastinici con l'ausilio dell'ecografia endobronchiale e la raccolta di espettorato post-broncoscopia sono ulteriori tecniche diagnostiche efficaci per dimostrare la presenza di *M. tuberculosis*.

6.3 Tecniche microbiologiche

6.3.1 Microscopia

L'esame microscopico dello striscio colorato dell'espettorato (colorazione di Ziehl-Neelsen) o l'esame microscopico in fluorescenza (con utilizzo di auramina o di un suo derivato) permette di porre il sospetto di tubercolosi polmonare con carica bacillare elevata. Si tratta inol-

tre di un mezzo per valutare il potenziale di infettività relativo del paziente e, quindi, funge da indicatore della necessità di un'indagine ambientale. Per l'identificazione di *M. tuberculosis*, la microscopia ha una sensibilità inferiore ai test di amplificazione degli acidi nucleici e, in particolare, agli esami colturali. La microscopia deve essere sempre integrata dai test di amplificazione degli acidi nucleici, per escludere i micobatteri non tubercolotici (in caso di microscopia positiva), e dagli esami colturali, per aumentare la sensibilità diagnostica e per effettuare test di resistenza. Per documentare la risposta al trattamento e per verificare l'efficacia del trattamento alla fine della terapia, vanno eseguiti esami microscopici e colturali di controllo dell'espettorato.

6.3.2 Tecniche di amplificazione degli acidi nucleici e test Xpert® MTB/RIF

Le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici basate sulle reazione a catena della polimerasi di sequenze geniche specifiche di *M. tuberculosis* vengono usate in

Assay Information				
Assay	Assay Version	Assay Type		
Xpert MTB-RIF Ultra	4	In Vitro Diagnostic		
Test Result:				
MTB DETECTED VERY LOW;				
RIF Resistance NOT DETECTED				
Analyte Result				
Analyte Name	Ct	EndPt	Analyte Result	Probe Check Result
SPC	23.4	160	NA	PASS
IS1081-IS6110	19.8	621	NA	PASS
rpoB1	28.4	333	POS	PASS
rpoB2	28.6	212	POS	PASS
rpoB3	29.8	147	POS	PASS
rpoB4	31.8	108	POS	PASS

Fig. 6-1. risultati di Xpert® MTB/RIF Ultra. L'analisi indica la presenza di una bassa quantità di *M. tuberculosis* (acidi nucleici) senza indicazioni di resistenza alla rifampicina.

micobatteriologia da più di 30 anni e sono promosse dall'OMS come una tecnologia altamente sensibile e specifica. Per rilevare con elevata sensibilità il complesso *M. tuberculosis* (MTB) si usa dal 2010 il test Xpert® MTB/RIF su campioni clinici non trattati e con un tempo di lavorazione inferiore a 2 ore. La componente MTB del test Xpert® MTB/RIF ha una sensibilità per la presenza di MTB più elevata della microscopia dell'espettorato. I casi di tubercolosi polmonare positivi all'esame microscopico dell'espettorato sono di regola positivi anche al test Xpert® MTB/RIF. I casi di espettorato microscopicamente positivo con risultato negativo al test Xpert® MTB/RIF sono normalmente causati da micobatteri non tubercolari.

Nel frattempo è stata introdotta una seconda generazione del test Xpert® MTB/RIF denominata Xpert® MTB/RIF **Ultra**. Il test analizza un volume di espettorato maggiore con una sensibilità più elevata dovuta all'amplificazione dei bersagli multicopia, in particolare nei campioni paucibaccillari (striscio negativo o pazienti con HIV).

Le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici rilevano la presenza di DNA di micobatteri, che non deve provenire da micobatteri vitali. Pertanto, i test possono rimanere positivi per periodi prolungati nei pazienti durante e dopo il trattamento della tubercolosi e non possono essere utilizzati per documentare il successo della cura della tubercolosi.

Le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici sono utili per rilevare non solo il patogeno, ma anche mutazioni che provocano resistenza. Xpert® MTB/RIF Ultra esegue automaticamente un test altamente sensibile della resistenza alla rifampicina (componente RIF) utilizzando campioni clinici non trattati (**Figura 6-1**). Esamina la regione determinante la resistenza del gene *rpoB* con quattro sonde, ma non analizza i loci associati alla resistenza a isoniazide. Xpert® MTB/XDR rileva la resistenza a isoniazide, fluorochinoloni e amikacina direttamente dall'espettorato. In alternativa, la presenza di resistenze causate da mutazioni può essere esaminata con il test line-probe assays (per es. Genotype MTBDRplus o sl, Hain) o, in casi selezionati, con il sequenziamento genetico di nuova generazione (**Figura 6-2**).

Le norme legali richiedono che tutti i ceppi resistenti alla rifampicina vengano inviati al Laboratorio nazionale di riferimento dell'Istituto di microbiologia medica dell'Università di Zurigo (vedi 6.3.3), la cui conferma è necessaria prima di iniziare un trattamento complesso per la MDR-TB. In questi casi è fortemente raccomandata una stretta collaborazione con questo laboratorio, con il gruppo di esperti MDR-TB del Centro di competenza per la tubercolosi della Lega polmonare svizzera³ e con un centro di esperti per il trattamento della MDR-TB (vedi sotto).

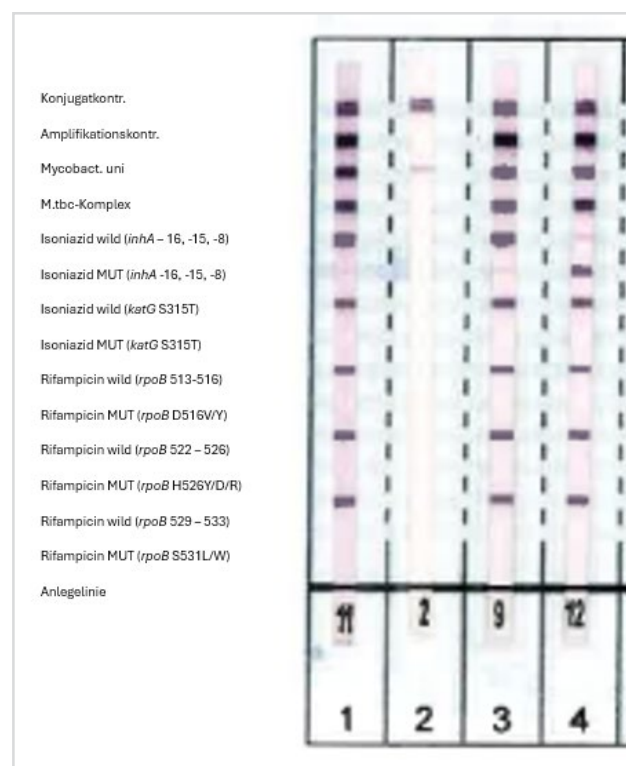


Fig. 6-2. rilevazione delle mutazioni che provocano resistenza all'isoniazide (INH) e alla rifampicina (RIF) con test line-probe assay (AID Diagnostika). Le sonde in 1 e 3 mostrano bande wild-type per il promotore *inhA*, *katG* e *rpoB* in posizioni frequentemente associate alla resistenza INH e RIF rispettivamente. Il pattern indica quindi sensibilità a INH e RIF. La sonda 2 non è interpretabile (bassa quantità di DNA). La sonda 4 mostra un pattern di banda indicativo di una mutazione del promotore *inhA* associato a resistenza INH.

Considerazioni cliniche chiave concernenti la PCR diretta (test Xpert® MTB/RIF Ultra)

- L'uso della PCR diretta nell'espettorato è stato approvato dall'OMS come test primario per tutti i casi di tubercolosi polmonare sospetta in tutte le costellazioni.
- I casi non trattati che alla PCR diretta risultano positivi per la presenza di MTB sono considerati contagiosi e si raccomanda l'isolamento (a casa o in ospedale) fino a quando non è stato somministrato un trattamento efficace della tubercolosi per 5-15 giorni (più a lungo se è presente la mutazione rpoB).
- I pazienti con possibile tubercolosi ma con campioni respiratori che alla PCR diretta risultano negativi per la presenza di MTB sono considerati non infettivi e non richiedono l'isolamento.
- Per i pazienti con campioni respiratori che alla PCR diretta risultano positivi all'MTB e negativi al RIF (non rilevamento della mutazione rpoB e quindi rischio molto basso di farmacoresistenza) può essere iniziato il regime terapeutico standard HRZE per 2 mesi, seguito da HR per 4 mesi. Tuttavia, è necessario escludere una resistenza all'isoniazide, direttamente o successivamente in isolati coltivati mediante test molecolari e/o test di sensibilità fenotipica ai medicinali.
- La PCR diretta è utile per campioni raccolti mediante biopsia o ago aspirato oppure per campioni di feci, ma è meno valido per l'esame degli essudati pleurici e pericardici e del liquido cefalorachidiano.
- La PCR diretta non dovrebbe essere usato come indicatore della risposta al trattamento o in casi di sospetto di recidiva a causa della persistenza di risultati positivi nei casi efficacemente trattati.
- La PCR diretta è costoso e non dovrebbe essere praticato dopo una diagnosi di tubercolosi confermata formalmente (salvo che per verificare un risultato positivo di resistenza alla rifampicina).

- La PCR diretta non sostituisce l'esame microscopico dello striscio di campioni per i controlli durante il trattamento né la coltura micobatterica per i test di resistenza.

6.3.3 Colture di micobatteri e test di resistenza

In generale, la coltura su terreni solidi o liquidi è più sensibile dell'amplificazione di acidi nucleici ed è necessaria per l'esame della sensibilità fenotipica ai medicinali. Poiché i micobatteri crescono molto lentamente, i risultati negativi definitivi sono disponibili solo dopo diverse settimane. Tuttavia, i dati del Laboratorio nazionale di riferimento e i dati recenti di altri centri di riferimento internazionali indicano che per i campioni respiratori, i metodi molecolari rapidi potranno in futuro sostituire ampiamente le colture microbiologiche, poiché mostrano una buona equivalenza in termini di sensibilità e rilevamento della resistenza.

Dal 2016 i laboratori sono tenuti a inviare al Laboratorio nazionale di riferimento i ceppi resistenti alla rifampicina. Qui vengono effettuati ulteriori test di sensibilità genotipica e fenotipica (anche per i medicinali di seconda linea). I più importanti sono i test di sensibilità per i medicinali di prima linea e i test di sensibilità per i medicinali di seconda linea come i fluorochinoloni, bedaquilina e linezolid. I risultati dei test possono fornire una guida critica per il regime terapeutico in caso di tubercolosi con multifarmacoresistenza. Analisi molecolari approfondite, incluso il sequenziamento dell'intero genoma, consentono di rilevare mutazioni di resistenza, tipizzazione del lignaggio e indagini epidemiologiche per il monitoraggio della trasmissione della tubercolosi.

3 <https://www.lungenliga.ch/kompetenzzentrum-tuberkulose/dienstleistungen>

7

Trattamento della tubercolosi

- 7.1 Schema terapeutico standard
- 7.2 Trattamento della tubercolosi farmacoresistente
- 7.3 Situazioni particolari
- 7.4 Controllo del trattamento
- 7.5 Isolamento

7 Trattamento della tubercolosi

7.1 Schema terapeutico standard

Prima di iniziare il trattamento di una tubercolosi è essenziale procedere nel modo seguente:

- completare tutte le procedure diagnostiche raccomandate, in particolare prelevare campioni biologici appropriati per gli esami microbiologici.
- valutare il rischio di farmacoresistenza, soprattutto alla rifampicina (principio attivo chiave nella cura della malattia con farmaci di prima linea e indicatore della resistenza combinata a rifampicina-isoniazide, ossia della multifarmaco-resistenza [MDR]) (vedi 7.2 Rischio di farmacoresistenza).
- valutare lo stato immunitario del paziente (test per l'HIV).
- valutare la funzionalità epatica e renale.
- Avere un elenco completo dei farmaci assunti regolarmente.

La tubercolosi viene trattata con una combinazione di farmaci antitubercolari somministrati per 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** [13].

Trattamento standard della tubercolosi

Fase iniziale o intensiva (mesi 1-2):

4 farmaci: isoniazide (H), rifampicina (R), pirazinamide (Z) ed etambutolo (E) al giorno per 2 mesi*

Fase di proseguimento (mesi 3-6):

2 farmaci: isoniazide (H) e rifampicina (R) al giorno per 4 mesi

Denominazione breve: 2HRZE / 4HR

Mentre la maggior parte delle linee guida consigliano un trattamento con HRZE per due mesi, la somministrazione di E può essere interrotta in caso di isolati completamente sensibili (come menzionato nelle linee guida della Società Toracica Americana, ATS) in caso di malattia non molto estesa [14].

Lo schema terapeutico efficace meglio documentato prevede la somministrazione giornaliera continua per sei mesi. Tutti i farmaci antitubercolari vengono somministrati una volta al giorno, se possibile

Tabella 7-1. Dosaggi raccomandati dalla Organizzazione Mondiale della Sanità per i quattro farmaci di prima linea [14,15]

	Dose giornaliera (range) in mg per kg	
	Adulti	Bambini*
Isoniazide	5 (4–6)	10 (7–15)
Rifampicina	10 (8–12)	15 (10–20)
Pirazinamide	25 (20–30)	35 (30–40)
Etambutolo	15 (15–20)	20 (15–25)

* Fino a 25 kg di peso corporeo
 Per preparazioni combinate vedi compendium.ch

il mattino. In alcuni pazienti con che non tollerano il medicamento al mattino, l'assunzione dei farmaci 1,5 ore dopo un pasto può essere un'alternativa. Durante la fase di terapia intensiva è fortemente sconsigliato il trattamento intermittente. Una fase di prosecuzione della terapia in modo i pasti ad elevato contenuto lipidico riducono l'assorbimento della rifampicina e, di conseguenza, anche il picco di concentrazione ematica e l'area sotto la curva. Se si assumono i medicinali a colazione, questo pasto dovrebbe essere costituito in prevalenza da carboidrati (e proteine) limitando al minimo l'assunzione di lipidi (figura 7-1).

Per semplificare la somministrazione dei farmaci, si raccomanda l'uso di preparati combinati a dosi fisse (HRZE in una compressa e HR in una compressa). I pazienti che osservano un trattamento della tubercolosi necessitano del supporto del team di cura. Se si verificano interruzioni del trattamento, si suggerisce di riprendere la terapia secondo le linee guida della

Società Toracica Americana [13, Tabella 6]. La piri-dossina (vitamina B6) viene somministrata con l'isoniazide a tutti i pazienti per ridurre al minimo il rischio di neuropatia.

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

- Alcune organizzazioni e autorità (American Thoracic Society / US Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America) sottolineano che secondo gli esperti è vantaggioso prolungare la fase di proseguimento fino a 7 mesi (durata totale di 9 mesi) in presenza di malattia polmonare cavitaria con positività degli esami colturali dopo la fase intensiva. Nonostante ciò, esse suggeriscono anche di considerare la

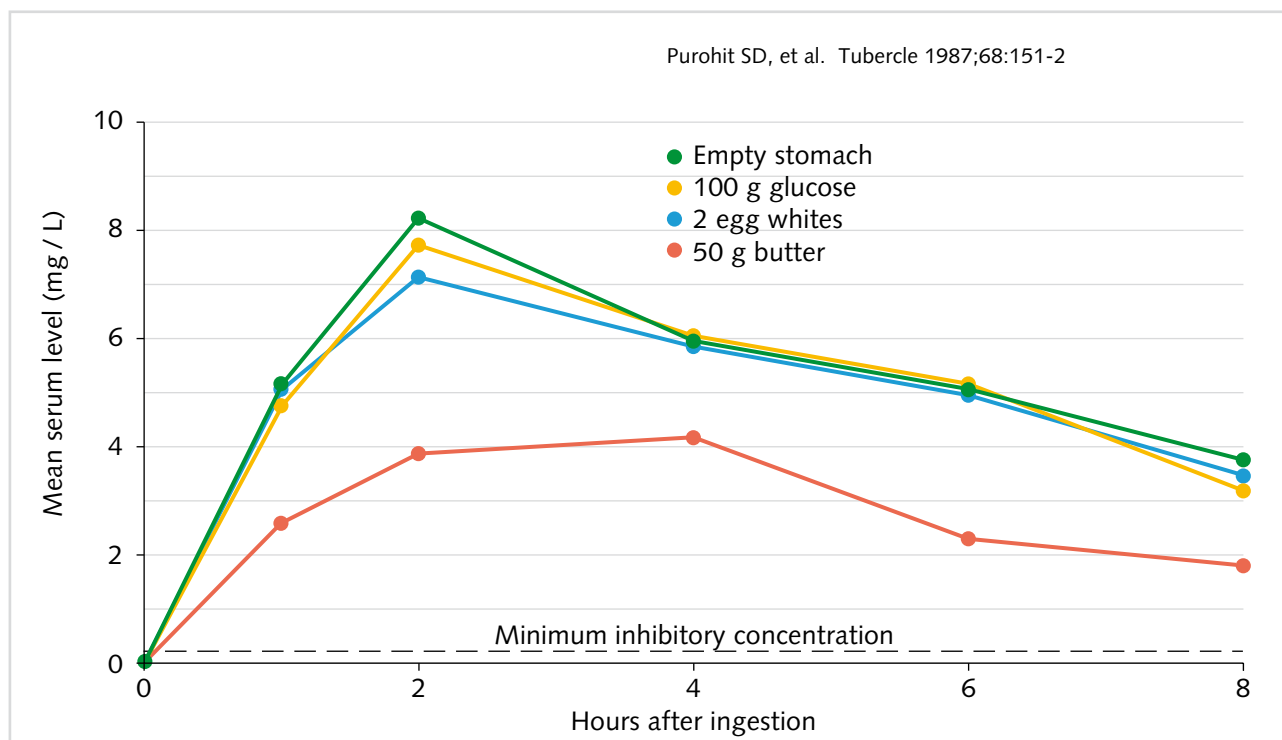


Figura 7-1. Impatto di un pasto contenente carboidrati, proteine o lipidi sulla farmacocinetica della rifampicina.

situazione clinica e lo stato HIV prima di decidere in merito alla necessità di prolungare il trattamento [13].

- Meningite tubercolare: la fase di proseguimento è estesa a 10 mesi (12 mesi in totale), con aggiunta di corticosteroidi durante le prime settimane
- Pericardite tubercolare e tubercolosi grave (settica): si raccomanda un trattamento aggiuntivo con corticosteroidi durante le prime settimane.
- La tubercolosi causata da *M. bovis* è sempre resistente alla pirazinamide e quindi rende necessario un trattamento di 9 mesi (con estensione della fase di proseguimento a 7 mesi, vale a dire 2HRE / 7HR).
- Lo schema terapeutico per i ceppi resistenti solo all'isoniazide è descritto nel capitolo 7.2. Lo schema terapeutico per i ceppi resistenti alla rifampicina è sempre stabilito insieme a uno specialista.

I risultati di diversi studi recenti suggeriscono che i pazienti possono essere curati con un trattamento di durata inferiore a quella raccomandata di 6 mesi. Tali studi sono stati in grado di ottenere risultati equivalenti con un periodo di trattamento ridotto a 4 mesi, aggiungendo altri medicinali (rifapentina ad alto dosaggio, attualmente non disponibile in Europa; moxifloxacina). Attualmente, non è possibile trarre vantaggio da una riduzione della durata del trattamento a causa della mancanza di accesso alla rifapentina. Pertanto, la terapia standard e la durata del trattamento standard raccomandata di 6 mesi non cambiano.

Storicamente, le dosi di rifampicina sono state aumentate dalla metà del secolo scorso a 10 mg/kg di peso corporeo sulla base di analisi dei costi e della tollerabilità. Sono state testate diverse dosi di rifampicina, sia in modelli in vitro e in vivo sia in studi clinici. Mentre i modelli in vitro e in vivo mostrano chiaramente un vantaggio per concentrazioni più elevate per quanto riguarda lo sviluppo di resistenza e sterilizzazione, non è stato possibile riprodurre in modo chiaro questo vantaggio negli studi clinici. Per esempio, l'aumento

della dose a >20 mg/kg mostra una conversione precoce dell'esame colturale, ma senza alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause. Riassumendo, la terapia con alte dosi di rifampicina è quindi raccomandata solo in situazioni cliniche specifiche come la meningite tubercolare o grandi caverne polmonari e deve essere discussa con esperti di tubercolosi.

7.2 Trattamento della tubercolosi farmacoresistente

Il trattamento inappropriato di pazienti portatori di *M. tuberculosis* farmacoresistente può portare all'acquisizione di un'ulteriore resistenza (amplificazione). È pertanto importante valutare la probabilità di resistenza prima di iniziare il trattamento contro la tubercolosi e avviare un'adeguata diagnostica della resistenza.

Il rischio di farmacoresistenza è particolarmente elevato in pazienti che soddisfano almeno una delle condizioni seguenti:

- sono stati sottoposti a trattamento farmacologico antitubercolare nel passato per uno o più mesi prima dell'attuale periodo di terapia; il rischio è particolarmente elevato se il trattamento è stato somministrato per diversi mesi senza una dimostrata efficacia (fallimento terapeutico) o se lo schema terapeutico non era conforme alle attuali raccomandazioni;
- sono stati in contatto con un caso noto di tubercolosi farmacoresistente
- provengono da una regione con una prevalenza elevata di farmacoresistenza (come la maggior parte dei paesi dell'ex Unione Sovietica).

Se il test PCR è positivo e non sono presenti mutazioni, si inizia lo schema terapeutico standard. Se la resistenza all'isoniazide o alla pirazinamide viene rilevata in una fase successiva, si dovrà adattare lo schema tera-

peutico (vedi riquadro sottostante per la sola resistenza all'isoniazide).

In caso di resistenza alla rifampicina, confermata dal Laboratorio nazionale di riferimento di Zurigo (vedi sopra), è probabile che sia presente una tubercolosi MDR e si debba scegliere uno schema terapeutico alternativo secondo le attuali linee guida internazionali [6]. È sempre necessario consultare uno specialista. La presentazione e la discussione del caso su Internet nell'ambito del «gruppo di esperti MDR-TB⁴» della Lega polmonare svizzera facilita lo scambio di conoscenze fra gli esperti.

Schema terapeutico per la tubercolosi in presenza una monoresistenza all'isoniazide:

Per una monoresistenza all'isoniazide, l'OMS raccomanda un regime di rifampicina, pirazinamide ed etambutolo (RZE) e levofloxacina per una durata di 6 mesi [7]. Questo schema terapeutico deve essere iniziato non appena si diagnostica la resistenza alla isoniazide e va proseguito fino a completare 6 mesi di trattamento con levofloxacina. La combinazione fissa con i 4 medicinali isoniazide (H), rifampicina (R), etambutolo (E) e pirazinamide (Z) può essere usata al posto di Z+RH al fine di limitare l'uso di singoli medicinali.

Schema terapeutico per la tubercolosi resistente alla rifampicina, senza o con concomitante resistenza all'isoniazide

Prima di definire lo schema terapeutico insieme a uno specialista, occorre assicurarsi di aver inviato il ceppo al Laboratorio nazionale di riferimento di Zurigo. Attualmente, in accordo con l'OMS e le linee guida tedesche per la tubercolosi, sono raccomandati tre regimi terapeutici per la tubercolosi MDR:

- Sei mesi di bedaquilina, pretomanide, linezolid e moxifloxacina (BPaLM) in combinazione fissa. Per alcuni pazienti può essere opportuno prolungare il trattamento oltre i 6 mesi.
- almeno 18 mesi di trattamento individualizzato per MDR-TB con bedaquilina + levofloxacina o

moxifloxacina + linezolid e almeno 1 medicamento del gruppo B dell'OMS (clofazimina, terizidone), in base ai risultati dei test di resistenza.

- almeno 9 mesi con una fase intensiva di 4 mesi di bedaquilina, levofloxacina, protionamide (può essere sostituito da linezolid 600 mg/d per 2 mesi), etambutolo, pirazinamide, isoniazide ad alto dosaggio e clofazimina e una fase di proseguimento di 5 mesi con levofloxacina, pirazinamide, etambutolo e clofazimina.
- I nuovi regimi di trattamento della tubercolosi resistente ai farmaci sono in continua evoluzione e le raccomandazioni possono cambiare o modificarsi rapidamente. Si raccomanda quindi di rivolgersi sempre a uno specialista o al gruppo di esperti MDRTB.

7.3 Situazioni particolari

Bambini: lo schema terapeutico per la tubercolosi nei bambini corrisponde a quello utilizzato negli adulti. I bambini metabolizzano i medicinali più rapidamente degli adulti. Per questo motivo, l'OMS raccomanda dosi più elevate per tutti i medicinali di prima linea nei bambini (dai 3 mesi ai 16 anni) di peso corporeo fino a 25 kg (**Tabella 7-1**). Per la tubercolosi non grave nei bambini l'OMS raccomanda 2 mesi di RHZ(E) e 2 mesi di RH [17]. Il trattamento della meningite tubercolare e della pericardite può richiedere l'aggiunta di corticosteroidi, solitamente per 6-8 settimane. Il trattamento deve essere supervisionato da uno specialista. Per la meningite tubercolare, a causa della bassa penetrazione di rifampicina ed etambutolo nel liquido cerebrospinale, sono in fase di valutazione nuovi regimi terapeutici e dosaggi farmacologici, con dosaggi molto più elevati di rifampicina ed è in corso uno studio di 6 mesi sull'uso di rifampicina/levofloxacina/pirazinamide. L'OMS propone inoltre un regime intensivo di 6 mesi con aggiunta di etionamide (6HRZEto) come possibile alternativa al regime di 12 mesi (2HRZE/10HR) per i bambini senza coinfezione da

HIV [2]. Il trattamento della malattia extrapolmonare e della malattia polmonare complicata nei bambini deve essere effettuato con la supervisione di un pediatra specializzato/specialista.

Gravidanza e allattamento: si raccomanda l'utilizzo dello schema terapeutico standard (2HRZE/4HR).

Pazienti immunodepressi: si raccomanda di usare lo schema terapeutico standard, tenendo in considerazione le interazioni tra la rifampicina e alcuni medicinali antiretrovirali. In questi casi si potrebbe utilizzare la rifabutina (meno soggetta a interazioni) in sostituzione della rifampicina. È necessario verificare o discutere tutte le interazioni con un esperto, adattando di conseguenza il trattamento antiretrovirale o antitubercolare. Per questi pazienti può essere indicato un monitoraggio più stretto dei parametri clinici e di laboratorio.

Insufficienza epatica: in caso di insufficienza epatica si deve evitare l'uso della pirazinamide, protraendo il trattamento fino a 9 mesi. Nei pazienti con valori elevati degli enzimi epatici all'inizio del trattamento si devono controllare tali parametri con maggiore frequenza dopo l'introduzione dello schema terapeutico standard. Anche HRZ può causare un danno epatico, che va sospettato nel caso in cui siano presenti sintomi di epatite e il un livello di ALT sia almeno ≥ 3 volte il oltre il limite superiore della norma oppure con livello almeno ≥ 5 volte oltre il limite superiore della norma in assenza di sintomi. In entrambe le situazioni si deve interrompere la somministrazione di medicinali epatotossici fino a quando i valori epatici non saranno rientrati nella normalità. Nella maggior parte dei casi i pazienti tollerano la reintroduzione dello schema terapeutico di prima linea. Ciononostante, è necessario consultare un esperto di tubercolosi. I pazienti che non tollerano la rifampicina devono essere trattati con uno schema terapeutico utilizzato nel trattamento della MDR-TB (vedi capitolo 7.2).

Insufficienza renale: se il valore di clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min, si deve intervallare il dosaggio di etambutolo e di pirazinamide, portando la sua somministrazione a 3 volte alla settimana. Se non è presente alcuna resistenza ad altri medicinali di prima linea, l'etambutolo può essere eliminato dallo

schema terapeutico. La terapia può essere integrata con l'aggiunta di un fluorochinolone. In caso di pazienti in emodialisi, tutti i medicinali vanno somministrati dopo la seduta dialitica.

7.4 Controllo del trattamento

Assunzione dei medicinali sotto osservazione

diretta: una prima valutazione dell'attesa 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 per l'intera durata del trattamento. Per assicurare l'aderenza, l'OMS raccomanda l'osservazione diretta dell'assunzione dei medicinali da parte di un'altra persona (directly observed treatment, DOT). La DOT riduce il rischio di sviluppare una farmacoresistenza. Le combinazioni di medicinali 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 dei principi attivi con un margine terapeutico stretto, come l'etambutolo e la pirazinamide).

Per questi motivi, si consiglia l'uso della DOT in situazioni particolari, specialmente:

- per pazienti con cui esistono problemi di comunicazione;
- per pazienti in situazioni socialmente instabili o che hanno problemi di salute mentale o cognitivi;
- per pazienti precedentemente sottoposti a uno o più trattamenti
- per pazienti che ricevono un trattamento per tubercolosi multifarmaco-resistente.

Alcuni centri svizzeri per la tubercolosi (per es. Ginevra) iniziano il trattamento con la DOT per quasi tutti i loro pazienti e passano al trattamento auto-

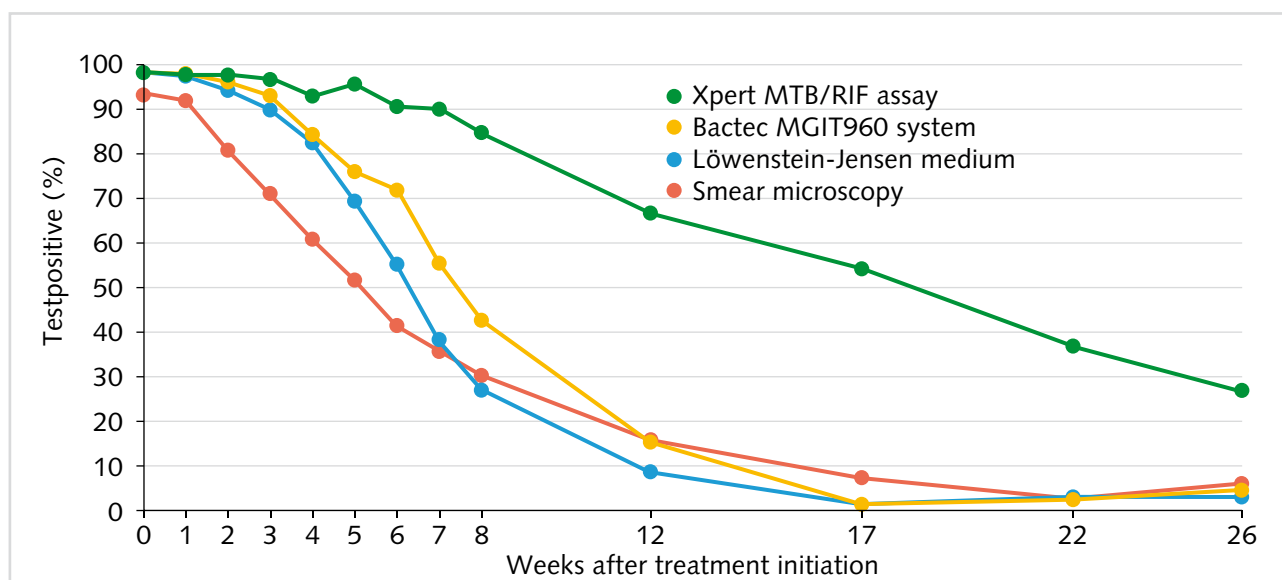


Figura 7-2. Andamento dei risultati dell'esame di campioni di espettorato mediante striscio, coltura e Xpert® MTB/RIF in 221 pazienti trattati con successo per tubercolosi polmonare (Lancet Respir Med 2013;1:462-70).

somministrato dopo qualche settimana. Poiché è possibile che alcuni pazienti abbiano difficoltà ad accettare la DOT, tale forma di trattamento può essere presentata come un'opportunità di avere un facile accesso alle cure mediche, con evidenti vantaggi per es. in caso di effetti indesiderati. La DOT può essere praticata in centri specializzati, presso le Leghe polmonari cantonali e le farmacie oppure con l'intervento di infermieri a domicilio. L'osservazione a mezzo video della terapia (video-observed therapy, VOT) tramite cellulare e l'invio giornaliero di brevi video su una piattaforma protetta si è dimostrata un'alternativa promettente per risparmiare tempo rispetto alla DOT ed è attualmente in fase di sperimentazione in Svizzera.

Controllo clinico durante il trattamento: per accertare rapidamente il manifestarsi di eventuali effetti indesiderati dei medicinali e assicurare l'osservanza del trattamento da parte del paziente, è essenziale organizzare visite cliniche regolari. Tali visite 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 indesiderati dei medicinali: gli effetti indesiderati dei medicinali antitubercolari sono molto frequenti nei pazienti adulti. I più comuni sono quelli gastrointestinali (dolore addominale, nausea), epatici (aumento dei valori degli enzimi epatici), neurologici (capogiri, affaticamento, parestesie) e cutanei (prurito, eruzioni cutanee). Gli effetti indesiderati meno seri possono essere controllati modificando lo schema di dosaggio o usando medicinali appropriati. Gli effetti indesiderati seri (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.

Interazioni farmacologiche: le interazioni sono particolarmente frequenti tra la rifampicina e un gran numero di altri medicinali, perché la rifampicina è un potente induttore del citocromo P450 epatico, che aumenta il metabolismo di molti principi attivi (per es. i **contraccettivi orali**, gli oppioidi, **gli antiepilettici**, i **corticosteroidi**, **gli anticoagulanti** e molti altri). È essenziale raccogliere un'anamnesi farmacologica minuziosa dei medicinali assunti dal paziente. È nec-

essario consultare siti web specifici sulle interazioni tra medicinali (per es. Up-to-date, DynaMed McGill).

Controllo degli enzimi epatici: dal momento che il trattamento antitubercolare comprende tre medicinali potenzialmente epatotossici (isoniazide, rifampicina e pirazinamide), si dovrebbe controllare il livello degli enzimi epatici all'inizio del trattamento, dopo 7-10 giorni e una volta al mese (o con maggior frequenza, se indicato dal punto di vista clinico) nei pazienti con epatopatia nota o condizioni predisponenti per la malattia epatica (per es. abuso di alcol). Per i bambini, i test di funzionalità epatica di routine non sono obbligatori se gli esami iniziali di funzionalità epatica danno risultati normali, ma devono essere eseguiti quando si sospetta un danno epatico dal punto di vista clinico.

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 mediante esame microscopico diretto ed esame colturale è pertanto raccomandato nei momenti seguenti:

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

Se lo striscio e la coltura dell'espettorato sono ancora positivi dopo 2 mesi, si raccomanda l'esame mensile dell'espettorato, fino a quando l'esame dello striscio e l'esame colturale risulteranno negativi. Se durante il trattamento si sospetta lo sviluppo di una farmacoresistenza, si può considerare una valutazione della resistenza alla rifampicina mediante il test RIF incluso in Xpert® MTB/RIF Ultra e altri metodi di test della resistenza genotipica o fenotipica (per esempio Xpert® MTB/XDR). Come illustrato in precedenza, si prevede che nel corso del trattamento il test MTB incluso in Xpert® MTB/RIF Ultra rimanga positivo per più di 6 mesi, per cui risulta inutile per il monitoraggio del trattamento o in caso di sospetto di recidiva dopo il termine del trattamento (**Figura 7-2**).

Controlli radiografici: la radiografia convenzionale o la tomografia computerizzata a bassa dose del torace possono essere utili per valutare indirettamente l'effetto del trattamento antitubercolare, ma non sono indispensabili e non devono essere eseguiti se la radiografia iniziale era normale.

Tuttavia, l'uso di tecniche diagnostiche per immagini è giustificato

- al termine della fase intensiva
- una volta completato il trattamento

7.5 Isolamento

7.5.1 Isolamento di pazienti con presunta tubercolosi

Lo scopo dell'isolamento dei pazienti, eccezionalmente in ospedale, ma preferibile a domicilio (purché le condizioni fisiche e sociali del paziente lo permettano), è quello di prevenire la trasmissione di *M. tuberculosis* ad altre persone. Il medico che sospetta o diagnostica la tubercolosi polmonare è responsabile delle decisioni sull'isolamento.

Nelle strutture ospedaliere, i pazienti non trattati con sospetto clinico o radiologico di tubercolosi polmonare infettiva devono essere isolati fino a quando non si dimostra la negatività di almeno un primo campione respiratorio mediante PCR (vedi il riquadro sull'isolamento aerogeno nel capitolo 7.5.2). La sensibilità dei test PCR è più elevata rispetto a quella di tre esami microscopici dell'espettorato e il risultato è ottenuto più rapidamente. In pazienti con elevata probabilità pre-test di tubercolosi e un risultato negativo al primo test PCR si raccomanda l'esame di un secondo campione. Se anche questo è negativo, si può sospendere l'isolamento e ricercare altre patologie.

7.5.2 Isolamento di pazienti con tubercolosi confermata in trattamento

Se il risultato di un test di amplificazione di acidi nucleici di un campione respiratorio è positivo, il paziente viene sottoposto a trattamento della tubercolosi. L'isolamento (in ospedale o al domicilio) viene man-

tenuto fino a quando il trattamento antitubercolare è stabilito e la situazione clinica del paziente migliora: riduzione di tosse ed espettorato, cessazione della febbre, miglioramento delle condizioni generali e appetito, assenza di effetti indesiderati da medicinali (in genere dopo 5-15 giorni).

Da notare che in pratica tutti i contagi si verificano prima dell'inizio di una terapia antibiotica appropriata. Dopo il debutto della terapia, la contagiosità diminuisce rapidamente e dopo l'inizio del trattamento non sono documentati casi trasmissione di micobatteri da essere umano a essere umano.

Se giustificato dal profilo clinico (il paziente non è troppo malato), la procedura più sicura è quella di introdurre una terapia adeguata e dimettere il paziente dall'ospedale il più presto possibile. Grazie a una terapia adeguata la contagiosità diminuisce rapidamente. Tuttavia, per consentire al paziente di abituarsi alla terapia e ridurre al minimo le esposizioni superflue, ai pazienti isolati a domicilio non dovrebbe essere consentito di frequentare luoghi pubblici o il posto di lavoro nei primi 15 giorni di terapia efficace.

Se nell'interesse del paziente con tubercolosi polmonare è indicata e non evitabile l'ospedalizzazione o la necessità di effettuare interventi extrapolmonari che producono aerosol (per es. intervento chirurgico su osso infetto, aspirazione/drenaggio di tessuto infetto), allora è necessario instaurare un isolamento a goccioline per prevenire la trasmissione nosocomiale.

L'isolamento a goccioline (nelle strutture ospedaliere o nelle cliniche per malati cronici) comprende le misure seguenti.

- Una camera singola per il paziente con toilette e doccia e con porte chiuse, idealmente fornita di uno speciale sistema di trattamento dell'aria con elevata capacità di ventilazione: nei pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente è obbligatorio monitorare la pressione negativa rispetto all'area circostante, effettuare sei ricambi d'aria

all'ora, emettere l'aria direttamente all'esterno o farla ricircolare dopo filtrazione HEPA prima della reimmissione, mentre nei pazienti con tubercolosi non-resistente è sufficiente un regolare ricambio d'aria.

- La formazione sull'igiene respiratoria e sul comportamento in caso di tosse per i pazienti che indossano mascherine chirurgiche riduce ulteriormente l'emissione di aerosol.
- **Per il personale infermieristico e i visitatori**, si raccomanda di indossare una maschera protettiva tipo N95 o una semimaschera filtrante almeno del tipo FFP2 (conformemente alla norma EN 149). La maschera va correttamente indossata prima di entrare nella stanza e tolta dopo esserne usciti.
- **I pazienti che lasciano la camera di isolamento**, per es. per esami o per camminare al di fuori dell'ospedale, devono indossare una mascherina chirurgica (EN 14683 tipo II o tipo IIR) all'interno dell'istituzione per ridurre la possibilità di trasmissione dell'infezione.
- Ogni istituzione medica che tratta i pazienti affetti da tubercolosi è obbligata a implementare tutte le misure protettive necessarie contro la trasmissione della tubercolosi. I datori di lavoro assumono la completa responsabilità per la sicurezza sul lavoro e la protezione della salute (Ordinanza sulla prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali e altre normative sulla sicurezza e la salute sul posto di lavoro).

Laddove possibile, il paziente deve essere dimesso e trattato a domicilio. Tuttavia, se il domicilio è costituito da una struttura comunitaria (per es. centro per richiedenti l'asilo o rifugio per senza tetto), devono essere soddisfatte diverse condizioni (vedi sotto). La dimissione è possibile dopo 5-15 giorni di trattamento efficace e ben tollerato (un periodo più lungo qualora sia presente farmacoresistenza), accompagnato da miglioramento clinico. La conversione del risultato da positivo a negativo dell'esame dello

striscio di espettorato o nel test Xpert® MTB/RIF **non** è un prerequisito per la dimissione dall'ospedale, perché ci si aspetta che questi test rimangano positivi per periodi di tempo prolungati (**Figura 7-2**).

I bambini in età prescolare costituiscono una situazione speciale. Questi soggetti sono meno contagiosi, perché non possono produrre una tosse efficace, hanno una malattia paucibacillare e in genere non presentano una cavitazione. Pertanto, nella maggior parte dei casi non è richiesto l'isolamento. Tuttavia, i membri della famiglia che accompagnano il bambino in una struttura ospedaliera possono essere potenziali portatori di una tubercolosi contagiosa e devono indossare mascherine chirurgiche in queste strutture, fino a quando non sarà loro esclusa una tubercolosi polmonare.

per la durata dell'isolamento al domicilio del paziente con MDR-TB. Un isolamento prolungato può essere traumatico per il paziente.

4 <https://www.lungenliga.ch/kompetenzzentrum-tuberkulose/dienstleistungen>

7.5.3 Durata dell'isolamento

L'isolamento (nell'ospedale o al domicilio) per i pazienti in trattamento termina al verificarsi delle condizioni seguenti:

- i medicinali sono ben tollerati;
- sono garantiti l'aderenza al trattamento e una dimora stabile;
- è stato organizzato il proseguimento del trattamento e sono state attuate le necessarie misure;
- la frequenza della tosse si è ridotta, e al momento è rara o assente;
- si osserva una risposta clinica al trattamento;
- non vi è evidenza né sospetto di farmacoresistenza (se non trattata di conseguenza).

Nei pazienti affetti da tubercolosi multifarmaco-resistente (MDR-TB) che presentano tosse ed espettorato microscopicamente positivo, è possibile che si debba prolungare le misure di isolamento discutendo la situazione con centri specialistici. Lo stesso vale

8

Sistema di dichiarazione, sorveglianza e monitoraggio dell'esito del trattamento

- 8.1 Sistema di dichiarazione e sorveglianza epidemiologica
- 8.2 Monitoraggio dell'esito del trattamento della tubercolosi

8 Sistema di dichiarazione, sorveglianza e monitoraggio dell'esito del trattamento

8.1 Sistema di dichiarazione e sorveglianza epidemiologica

La dichiarazione di qualsiasi caso di tubercolosi è obbligatoria (Legge sulle epidemie e relativi regolamenti). Questa disposizione si applica generalmente a casi con diagnosi di malattia tubercolare che hanno iniziato il trattamento con almeno tre medicinali. I trattamenti per l'infezione da *M. tuberculosis* non devono essere dichiarati.

Il medico cantonale del luogo di residenza del paziente o, se il luogo di residenza non è in Svizzera o non è noto, del luogo in cui viene condotto il trattamento del paziente o in cui è stata posta la diagnosi deve ricevere la dichiarazione:

- Dal medico per tutti i casi di tubercolosi per i quali è stato iniziato un trattamento antitubercolare con almeno tre medicinali e/o che hanno un esame colturale con risultato positivo. Ciò si applica anche ai pazienti che avrebbero dovuto iniziare il trattamento ma che non l'hanno fatto perché sono deceduti o non sono reperibili. Per l'annuncio va compilato il formulario seguente: dichiarazione di referti clinici entro una settimana.⁵
- Dal laboratorio in caso di identificazione di bacilli acido-resistenti o di micobatteri del complesso *M. tuberculosis* mediante amplificazione o esame colturale su qualsiasi tipo di campione. Una copia della Dichiarazione sui risultati delle analisi di laboratorio deve essere inviata direttamente all'Ufficio federale della sanità pubblica e, contemporaneamente, al medico cantonale (entro 24 ore).

Il medico cantonale verifica le informazioni contenute nel formulario di dichiarazione del medico, lo sottoscrive e lo trasmette all'Ufficio federale della sanità pubblica, inoltrandone una copia alla Lega polmonare cantonale o al rispettivo ufficio cantonale per la tubercolosi.

Il medico cantonale o, se incaricata da quest'ultimo, la Lega polmonare cantonale, decide se condurre o

meno un'indagine ambientale. Nella maggior parte dei cantoni, l'indagine ambientale e la raccolta di informazioni sul decorso dei trattamenti (compreso il loro esito) sono condotte dalla Lega polmonare cantonale per conto del medico cantonale. Se viene richiesta un'indagine ambientale, i servizi cantonali specializzati in tubercolosi devono ricevere, dal medico cantonale o direttamente dal laboratorio di microbiologia, i risultati degli esami batteriologici del caso indice (per decidere l'ampiezza dell'indagine ambientale e formulare la raccomandazione per la terapia preventiva).

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

8.2 Monitoraggio dell'esito del trattamento della tubercolosi

L'esito del trattamento di tutti i casi di tubercolosi viene valutato mediante categorie compatibili con quelle definite dall'OMS. La dichiarazione dell'esito è diventata obbligatoria dal 2016. I medici cantonali di molti cantoni incaricano le rispettive servizi cantonali specializzati in tubercolosi di raccogliere le informazioni. Il contatto regolare dei medici curanti nel corso del trattamento, da parte del medico cantonale o dei servizi cantonali specializzati in tubercolosi, aiuta ad ottenere informazioni più complete sull'inizio e sull'esito dei trattamenti.

⁵ <https://www.legapolmonare.ch/centro-di-competenza-tubercolosi/formulari>

9

Vaccinazione con BCG

9 Vaccinazione con BCG

La vaccinazione con BCG non è più raccomandata nei bambini e negli adulti con residenza permanente in Svizzera.

Il calendario vaccinale svizzero per il 2024⁶, redatto dall'Ufficio federale della sanità pubblica e dalla Commissione federale per le vaccinazioni (EKIF/CFV), dichiara:

« La vaccinazione BCG contro la tubercolosi è raccomandata soltanto ai neonati o lattanti sotto i 12 mesi (suscettibili di sviluppare una tubercolosi disseminata) esposti a un rischio elevato di contagio. Si tratta di lattanti che vivranno in modo permanente in un Paese con incidenza elevata della tubercolosi. Un'incidenza di 50 casi per 100 000 abitanti è raccomandata come valore soglia (<http://www.who.int/tb/coun-try/data/profiles/en/>). Fintanto che il vaccino non è disponibile in Svizzera, si raccomanda di effettuare la vaccinazione nel Paese di destinazione. I soggiorni di breve durata (p. es. vacanze, visite) non costituiscono un'indicazione per la vaccinazione.»

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 e la tubercolosi disseminata.

La protezione di neonati e bambini piccoli contro altre forme di tubercolosi è inferiore, ma cionondimeno ancora considerevole, mentre la protezione di bambini di maggiore età o degli adulti si è rivelata mediamente molto più modesta, ma caratterizzata da una sostanziale variabilità (dallo 0% all'80% di protezione negli adulti). I motivi delle fluttuazioni incomplete e frequenti della protezione vaccinale rimangono oscuri, ma sono 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. Nei paesi con un'incidenza elevata di tubercolosi, l'OMS raccomanda di somministrare la vaccinazione con BCG alla nascita o il più precocemente possibile, nell'ambito del Programma esteso di vaccinazione.

Diversi paesi dell'Europa occidentale che hanno usato il BCG in passato hanno cambiato la loro politica vaccinale negli ultimi decenni. Molti hanno interrotto la somministrazione di BCG, talvolta con l'eccezione di alcuni segmenti di popolazione⁷.

Il razionale che sottointende 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 valuta questo rischio in rapporto a quello (seppur minimo) di effetti collaterali vaccinali (per es. la tubercolosi disseminata da BCG nei lattanti con infezione da HIV o immunodeficienza congenita specifica o le lesioni locali, gli ascessi o l'adenite), la scelta è sempre più a favore del miglioramento dell'indagine ambientale, diagnosi e trattamento.

Il trattamento delle complicazioni da BCG richiede la consulenza di un esperto di malattie infettive pediatriche. Tutti i ceppi di BCG sono resistenti alla pirazinamide. Le informazioni sul particolare ceppo di BCG usato per la vaccinazione e sull'immunità dell'ospite aiutano nella scelta dello schema terapeutico.

Il trattamento può essere indicato anche nel caso in cui il BCG usato come immunoterapia per il carcinoma della vescica causi una malattia locale o disseminata.

⁶ <https://www.bag.admin.ch/plandevaccination>

⁷ <https://www.bcgatlas.org>

10 Screening della tubercolosi nei richiedenti l'asilo

- 10.1 Introduzione
- 10.2 Tempistiche dello screening della tubercolosi nei richiedenti l'asilo
- 10.3 Obiettivi
- 10.4 Screening nei centri federali d'asilo
- 10.5 Screening dopo un soggiorno nei centri federali d'asilo

10 Screening della tubercolosi nei richiedenti l'asilo

10.1. Introduzione

Lo screening della tubercolosi nei richiedenti l'asilo e nei migranti costituisce una grande sfida e non esiste un approccio universalmente accettato. Le politiche di screening sono influenzate da numerosi fattori, tra cui aspetti storici, e quindi differiscono da un paese all'altro. Ogni approccio ha i suoi vantaggi e svantaggi. I fattori da considerare includono l'epidemiologia locale della tubercolosi, il sistema sanitario e le priorità sanitarie generali [18]. La Svizzera presenta una bassa incidenza di tubercolosi (2022: 4,16/100'000) e la maggior parte dei casi di tubercolosi è segnalata tra persone di origine straniera (vedi capitolo 2). Nel 2022, il 73% dei casi dichiarati era di origine non svizzera.

Lo screening deve essere efficace sotto il profilo dei costi. Per esempio, fino alla fine del 2005 la radiografia toracica è stata utilizzata nella maggior parte dei richiedenti l'asilo (a eccezione dei bambini di età inferiore ai 15 anni e delle donne in gravidanza) come metodo di base per lo screening della tubercolosi polmonare in Svizzera (RIF). Poiché il rapporto costo-efficacia non era ottimale, nel 2006 la radiografia toracica di routine è stata sostituita da un sistema di screening basato su colloqui che offre vantaggi in termini di costi e di onere delle procedure mediche per la popolazione esaminata. Con la revisione della legge sulle epidemie e della corrispondente ordinanza sulle epidemie nel 2016, il servizio sanitario di frontiera nei centri per i richiedenti l'asilo è stato riorganizzato (RIF). Anche se il sistema di screening basato su colloqui non è più obbligatorio, viene ancora offerto ai richiedenti l'asilo al loro arrivo e viene utilizzato di frequente.

10.2. Tempistiche dello screening della tubercolosi nei richiedenti l'asilo

Non appena un richiedente l'asilo si è registrato in un centro federale d'asilo con funzione procedurale, si decide se la procedura d'asilo debba essere svolta in tale centro o in un altro centro federale⁸. A seconda della situazione, i richiedenti l'asilo possono quindi essere ospitati in diversi centri federali d'asilo prima di

essere espulsi o trasferiti in un alloggio cantonale. La durata massima del soggiorno di un richiedente l'asilo nei centri federali d'asilo è di 140 giorni e l'accesso all'assistenza sanitaria deve essere sempre garantito dal gestore dell'alloggio. Si raccomanda di effettuare lo screening della tubercolosi basato su un colloquio entro 72 ore dall'arrivo di una nuova persona in un centro federale d'asilo.

10.3. Obiettivi

Gli obiettivi sono un adeguato controllo dei casi di tubercolosi, della sua trasmissione e delle sue conseguenze mediche e sociali (vedi capitolo 2). Poiché i vari paesi hanno sistemi sanitari diversi, l'alloggio dei richiedenti l'asilo è organizzato in modo differente e cambia a seconda delle circostanze locali. Pertanto, i metodi di screening di altri paesi non possono essere applicati in modo acritico alla Svizzera. Occorre inoltre tenere conto delle differenze tra i centri federali d'asilo e gli alloggi successivi (centro cantonale d'asilo o altre strutture). Questo capitolo fornisce raccomandazioni per affrontare la maggior parte delle sfide. Tuttavia, spetta al team locale responsabile dell'esecuzione del colloquio e dell'esame fisico decidere se tali raccomandazioni siano sufficienti per il singolo caso. Inoltre, le raccomandazioni devono essere considerate sulla base del contesto delle infrastrutture e del personale disponibile in ciascun centro d'asilo. Un obiettivo importante rimane invariato: ridurre al minimo il numero di casi di tubercolosi polmonare non registrati.

10.4. Screening nei centri federali d'asilo

10.4.1. Questionario completo sullo stato di salute

L'obiettivo più importante è individuare e trattare tempestivamente i casi di tubercolosi polmonare per ridurre il periodo infettivo e quindi limitare la trasmissione.

Nei centri federali d'asilo è stato implementato nel 2006 un sistema di screening basato su colloqui che prende in considerazione l'origine geografica, l'anamnesi e i sintomi [19]. Oggi le domande di screening sistematico per la tubercolosi sono integrate in un questionario completo sullo stato di salute (mmcheck.ch) che viene utilizzato per la maggior parte dei richiedenti l'asilo nell'ambito di un consulto volontario da parte del personale infermieristico. Sebbene il questionario non sia obbligatorio, viene utilizzato di frequente. Si stima che nel 2022 vi abbia partecipato circa il 75% dei richiedenti l'asilo (RIF). La percentuale è appena inferiore all'obiettivo dell'80% e i centri federali d'asilo al di sotto di tale valore dovrebbero adoperarsi per far sì che un maggior numero di richiedenti l'asilo si avvalga di questa offerta.

Il sistema di screening basato su colloqui permette di individuare le persone con tubercolosi sintomatica al momento della domanda d'asilo. Alcuni casi possono essere rilevati prima dello screening, in caso di arrivo ai centri di accoglienza di soggetti con malattia conclamata.

10.4.2. Limiti del questionario sullo stato di salute

È noto che il questionario presenta i suoi limiti e può non rilevare casi di tubercolosi polmonare, in particolare in soggetti con pochi sintomi o asintomatici o in soggetti che non sono disposti ad dichiarare i sintomi (RIF). L'efficacia del rilevamento della tubercolosi polmonare all'arrivo può essere migliorata con i seguenti approcci:

- tutto il personale infermieristico e assistenziale del centro d'asilo deve completare i corsi di e-learning della Lega polmonare svizzera comprendenti un modulo dedicato alla tubercolosi⁹. Questo migliora la capacità del personale nel riconoscere i sintomi della tubercolosi.
- durante il colloquio è necessario prendere in considerazione le differenze culturali e le possibili incomprensioni legate all'espressione dei sintomi. Per esempio, i migranti potrebbero non comprendere la differenza tra tosse ed espettorato. Inoltre, la tosse o l'espulsione di espettorato è considerata come comportamento maleducato o associato a stigma-

tizzazione in alcune regioni del mondo, pertanto gli individui possono essere riluttanti ad ammettere questi sintomi.

- Dopo il colloquio, il personale esperto può svolgere un esame clinico al fine di individuare segni e sintomi della tubercolosi non determinabili con il questionario (per es. sintomi di deperimento). Pertanto, si raccomanda di ottenere il consenso sia per il questionario completo sullo stato di salute sia per l'esame clinico prima di iniziare il colloquio. È ragionevole concludere che sia più probabile rilevare la tubercolosi polmonare quando si eseguono entrambe le indagini rispetto alla sola esecuzione del colloquio. Tuttavia, anche con entrambi i metodi, non vi è la completa certezza (e nessun metodo ha una sensibilità del 100%) che non venga trascurato nessun singolo caso di tubercolosi polmonare. Occorre quindi provvedere a una vigilanza continua e insegnare ai richiedenti l'asilo a riconoscere i sintomi di tubercolosi. Inoltre, la soglia per effettuare una radiografia toracica deve essere bassa se vi sono indizi clinici o anamnesi indicativi di tubercolosi polmonare, anche quando le risposte nel questionario non sono state significative.

10.4.3. Riattivazione dell'infezione da *M. tuberculosis* alla malattia polmonare

La maggior parte dei casi di tubercolosi polmonare che si verifica nei migranti e nei richiedenti l'asilo si riscontra nei mesi o negli anni successivi all'ingresso nel paese (RIF). La comparsa tardiva della tubercolosi può essere attribuita a diverse possibili cause: la riattivazione di un'infezione da *M. tuberculosis* presente al momento dell'immigrazione o la progressione di un'infezione recente contratta dopo l'arrivo, generalmente in seguito a trasmissione da un migrante all'altro. Pertanto, è possibile che in alcuni casi la tubercolosi polmonare non fosse ancora evidente all'arrivo, ma che l'infezione si sia riattivata nei centri federali d'asilo durante il periodo di attesa prima dell'espulsione o del trasferimento negli alloggi cantonali. Pertanto, la vigilanza continua e l'elevato sospetto restano di fondamentale importanza.

10.4.4. Esami delle persone con presunta tubercolosi

Se si rilevano sintomi, è necessario eseguire celermente un esame radiografico del torace (se possibile subito dopo lo screening basato sul colloquio), seguito da un esame microbiologico di un campione respiratorio in caso di anomalie radiologiche indicative di tubercolosi. Per evitare ritardi nella diagnosi, ogni centro d'asilo dovrebbe garantire un accesso rapido e agevole alle radiografie in caso di presunta tubercolosi. Inoltre, nei casi in cui non sia possibile analizzare la radiografia subito dopo la sua esecuzione, nelle persone con un sospetto di tubercolosi (per es. più sintomi compatibili con la tubercolosi) è consigliabile prelevare un campione di espettorato al momento della radiografia. Ciò può evitare ritardi nella diagnosi.

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

Nei centri federali d'asilo si sconsiglia lo screening sistematico per l'infezione (vedi il capitolo seguente). L'obiettivo principale del centro federale d'asilo è quello di non farsi sfuggire casi di tubercolosi polmonare. Il trattamento dell'infezione da *M. tuberculosis* non è una priorità nel centro federale d'asilo. Il trattamento è opportuno solo quando la conformità è garantita e la persona trattata comprende la motivazione e il ragionamento dell'approccio. È improbabile che entrambi i fattori siano presenti in questo scenario.

10.5. Screening dopo un soggiorno nei centri federali d'asilo (centro cantonale per richiedenti l'asilo o altre strutture)

10.5.1. La tubercolosi polmonare deve essere identificata

Come già detto, gli operatori sanitari devono essere consapevoli del rischio di riattivazione di *M. tuberculosis*, in quanto la maggior parte dei casi di tubercolosi nell'Unione europea (UE) e nello Spazio economico europeo (SEE) è dovuta alla riattivazione dell'infezione

tubercolare (acquisita nel paese di origine o acquisita di recente, per es. durante il viaggio), soprattutto nei primi anni dall'arrivo (RIF). Nei paesi a bassa incidenza il numero di casi di tubercolosi (sviluppati dopo l'arrivo nel paese di insediamento) è fino a 10 volte superiore al numero di casi di tubercolosi prevalente (individuata all'arrivo o subito dopo) (RIF). Il tasso di riattivazione o la rapida progressione sono particolarmente elevati nei bambini piccoli e nei giovani adulti tra i 15 e i 24 anni.

Poiché la riattivazione può avvenire anche nei trasferimenti verso altri centri (per es. un altro centro federale d'asilo o un centro cantonale) o può verificarsi un'ulteriore progressione da uno stadio non rilevato allo screening iniziale, è opportuno adottare misure per garantire che nessun caso di tubercolosi polmonare venga trascurato. Pertanto, è necessario valutare tempestivamente nuovi sintomi o segni clinici indicativi di malattia polmonare, anche se un esame preliminare in un altro centro è stato considerato normale.

10.5.2. Screening per l'infezione tubercolare, IGRA

Al fine di prevenire lo sviluppo della tubercolosi tra i migranti, alcuni paesi europei hanno attuato una politica di screening per la tubercolosi subito dopo l'arrivo con l'offerta di cure preventive per i soggetti risultati infetti. Lo screening individuale per l'infezione tubercolare non è universalmente raccomandato, ma può essere preso in considerazione per una popolazione altamente selezionata in contesti specifici. Per esempio, lo screening per l'infezione tubercolare è ragionevole solo se il trattamento dei pazienti infetti può essere iniziato e completato. Pertanto, l'adesione al trattamento deve essere assicurata. È stato segnalato che i migranti hanno tassi di completamento del trattamento inferiori rispetto ad altri gruppi a causa di mancanza di motivazione, interessi divergenti e barriere linguistiche. In un gruppo molto selettivo con monitoraggio a lungo termine in condizioni stabili di alloggio, sembra possibile accertare un'elevata aderenza con un ciclo di trattamento breve (RIF). Pertanto, lo screening per l'infezione tubercolare dovrebbe essere preso in considerazione solo in contesti con un ambiente stabile, un'elevata probabilità di aderenza al trattamento e con richiedenti asilo ben informati che comprendono i benefici e i rischi del trattamento. Questa condizione non è presente nei centri federali d'asilo, ma potrebbe essere

presente in una fase successiva nei centri di alloggio cantonali. Per ragioni di rapporto costi-efficacia, lo screening è generalmente limitato ai giovani migranti provenienti da regioni del mondo con un tasso di incidenza molto elevato di tubercolosi (per esempio > 100/100'000/anno). Anche se l'incidenza nel paese d'origine può essere un indice utile, gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli del fatto che le rotte migratorie sono associate a un rischio di trasmissione più elevato (per es., risiedere in alloggi sovraffollati o centri di detenzione o viaggiare in veicoli affollati) e che pertanto i richiedenti l'asilo possono presentare un rischio maggiore di tubercolosi, influenzato più dal loro percorso migratorio che dall'incidenza nel loro paese d'origine. Oltre al tasso di incidenza del paese di origine o agli spostamenti in contesti di affollamento, nella selezione dei pazienti da sottoporre a screening si possono prendere in considerazione i precedenti contatti con la tubercolosi (ad esempio, una recente esposizione in un centro federale per richiedenti asilo (vedi capitolo 5.2)), detenzione e comorbilità o altri fattori di rischio che aumentano il rischio di sviluppare la tubercolosi (infezione da HIV, immunodeficienza, giovane età). Poiché i costi dello screening per l'infezione tubercolare non sono coperti dall'assicurazione malattia, è necessario consultare preventivamente le autorità cantonali per garantire la copertura.

Completamento del trattamento della tubercolosi

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 alla Segreteria di Stato della migrazione (SEM)¹⁰.

Questo accordo tra UFSP e SEM non influenza la decisione sull'eventualità di concedere o meno l'asilo, ma comporta il posticipo di qualsiasi misura di espulsione fino al termine del trattamento antitubercolare¹¹. L'accordo si applica solo alla tubercolosi e non all'infezione 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 responsabile del trattamento dovrebbe richiedere alla SEM che il paziente sia indirizzato a

un centro di trattamento della tubercolosi precedentemente identificato nel paese di destinazione, al fine di facilitare la trasmissione delle informazioni mediche ed evitare l'interruzione del trattamento. In tali situazioni, le persone che ritornano nel loro paese potrebbero trarre vantaggio da un servizio di consulenza medica (servizi di consulenza al ritorno¹²).

- 8 <https://www.sem.admin.ch/sem/it/home/asyl/asylverfahren/asylregionen-baz/verteilung-regionen.html>
- 9 Übertragbare Krankheiten im Asylbereich (<https://communicablediseases.asyl.lungenliga.ch>)
- 10 <https://www.sem.admin.ch/sem/de/home/publiservice/service/formulare.html>
- 11 <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/infektionskrankheiten/tuberkulose/tuberkulose-merkblatt-aerzte-sem.pdf.download.pdf/tuberkulose-merkblatt-aerzte-sem-de.pdf>
- 12 <https://www.sem.admin.ch/sem/de/home/international-rueckkehr/rueckkehrhilfe/individuelle-rkh.html>

11

Aspetti finanziari e basi legali

- 11.1 Assicurazione malattie
- 11.2 Assicurazione contro gli infortuni
- 11.3 Autorità sanitarie pubbliche
- 11.4 Datori di lavoro
- 11.5 Privati
- 11.6 Situazioni speciali

11 Aspetti finanziari e basi legali

La Legge sulle epidemie (Legge federale sulla lotta contro le malattie trasmissibili dell'essere umano) del 2012 costituisce la base legale per il controllo della tubercolosi. La Legge federale sull'assicurazione malattie (LAMal), congiuntamente 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 medico cantonale;
- datore di lavoro
- soggetto interessato.

È necessario prestare un'attenzione particolare nell'identificare l'organismo responsabile della copertura dei costi sostenuti da persone senza un valido permesso di dimora, compresi ex richiedenti l'asilo. Si tratta di un aspetto particolarmente importante in caso di trattamento con somministrazione di medicinali sotto controllo diretto. Garantire la diagnosi e il trattamento della tubercolosi non è solo nell'interesse del medico cantonale, ma è altresì un obbligo del cantone e/o del comune del luogo di residenza ai sensi della Costituzione federale (vedi 11.6.2). Se non esiste un luogo di residenza ufficiale in Svizzera, si tiene in considerazione il luogo di soggiorno.

11.1 Assicurazione malattie

Di regola (l'eccezione viene descritta nel capitolo 11.2), dopo identificazione di un'infezione da *M. tuberculosis*, l'assicurazione malattie è responsabile dell'assunzione dei costi dovuti agli esami medici supplementari (per l'esclusione della malattia tubercolare) nonché dei costi della terapia dell'infezione. Una volta posta la diagnosi definitiva di tubercolosi, l'assicurazione malattie copre i costi degli esami e dei trattamenti

appropriati. Il paziente condivide i costi per la tubercolosi e non è prevista l'esenzione dalla partecipazione ai costi per la tubercolosi.

L'assicurazione malattie copre i costi che eccedono una franchigia definita (che è pari ad almeno CHF 300 all'anno per gli adulti, in funzione del profilo assicurativo scelto, mentre per i bambini la franchigia è di CHF 0). Oltre a ciò, i pazienti devono pagare di tasca propria il 10% di tutti i costi delle cure mediche fino a un massimo di CHF 700 all'anno per gli adulti e CHF 350 per i bambini.

11.2 Assicurazione contro gli infortuni

Tutti i lavoratori in Svizzera sono obbligatoriamente assicurati contro infortuni e malattie professionali dall'Istituto nazionale svizzero di assicurazione contro gli infortuni (Suva) o da un'assicurazione contro gli infortuni privata. Oltre a ciò, la Suva è l'organismo di sorveglianza per la prevenzione delle malattie professionali in tutte le aziende in Svizzera ai sensi dell'art. 50, cpv. 1 OPI (Ordinanza sulla prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali) [23].

Ai sensi dell'art. 9, cpv. 1, della legge sull'assicurazione contro gli infortuni (LAINF), le malattie professionali sono malattie causate esclusivamente o prevalentemente da sostanze nocive o da un lavoro specifico nell'ambito di un'attività professionale. Le malattie connesse al lavoro ai sensi di questo articolo di legge sono malattie infettive causate dal lavoro in ospedali, laboratori, stazioni sperimentali e simili.

Le malattie professionali da tubercolosi e le infezioni tubercolari (TBI) nelle strutture sanitarie sono riconosciute come «malattie professionali» ai sensi dell'art. 9, cpv. 1 della legge sull'assicurazione contro gli infortuni e allegato 1 dell'Ordinanza sull'assicurazione contro gli infortuni (OAINF). Generalmente, questa copre il trattamento a seguito della conversione del risultato da negativo a positivo di un test per l'infezione tubercolare.

Tuttavia, anche i lavoratori al di fuori del settore sani-

tario, per es. nei servizi per l'immigrazione, nei servizi finalizzati al reinserimento o nei servizi sociali, possono contrarre una tubercolosi o un'infezione tubercolare. Nel caso di questi collaboratori, una «malattia professionale» viene riconosciuta se sono soddisfatti i criteri di cui all'art. 9.2 LAINF. Conformemente a queste disposizioni specifiche, è necessario dimostrare che la malattia sia stata causata «esclusivamente o in modo affatto preponderante dall'esercizio dell'attività professionale». La decisione di riconoscere una richiesta di indennizzo viene presa sempre dall'assicuratore. Mentre gli ambienti o i luoghi di lavoro con un rischio tipicamente elevato di esposizione *M. tuberculosis* sono generalmente coperti da queste disposizioni, altri casi sospetti di TBI o tubercolosi di origine professionale senza il classico rischio elevato di esposizione alla tubercolosi specificamente associato alla professione richiedono argomentazioni più convincenti per essere riconosciuti come «malattia professionale».

Ogni caso sospetto di infezione tubercolare o di tubercolosi in un contesto occupazionale deve essere segnalato individualmente all'assicurazione contro gli infortuni. L'assicurazione contro gli infortuni valuta ogni singolo caso e decide se debba essere riconosciuto come «malattia professionale» (sia esso tubercolosi o TBI). Le eventuali spese per ulteriori chiarimenti richiesti dall'assicurazione contro gli infortuni prima della decisione di riconoscimento dell'infortunio sono a carico dell'assicurazione contro gli infortuni qualora vi sia un fondato sospetto di malattia professionale. Se una tubercolosi o un'infezione (conversione da negativo a positivo al test IGRA) è riconosciuta come malattia professionale, i costi delle indagini e delle cure sono a carico dell'assicurazione contro gli infortuni. Per tutti gli altri aspetti, continuano a essere versate le stesse prestazioni previste in caso di infortunio.

Per i chiarimenti sulle persone a contatto con casi di tubercolosi che sono state valutate come contagiose, è necessario stipulare un accordo con l'ufficio medico cantonale.

Informazioni più dettagliate su questo argomento sono disponibili nell'opuscolo della Suva¹³ (disponibile in tedesco, francese e italiano).

11.3 Autorità sanitarie pubbliche

Conformemente alle disposizioni della Legge sulle epidemie, le indagini ambientali sono considerate accertamenti epidemiologici di competenza del medico cantonale. La legge sulle epidemie obbliga esplicitamente i cantoni a farsi carico delle spese per le indagini che stabilisce di eseguire. Altre fonti di finanziamento (per es. il datore di lavoro) possono acconsentire a condividere i costi. Di regola un'indagine ambientale fa seguito alla dichiarazione di un caso di tubercolosi considerata contagiosa. L'indagine deve essere condotta da operatori sanitari solo se incaricati dal medico cantonale o dalla Lega polmonare cantonale (in tutti i cantoni in cui le sia stato demandato questo incarico). I cantoni non sono obbligati a coprire i costi delle conseguenze di un test positivo per l'infezione da *M. tuberculosis* o di una tubercolosi rilevata all'indagine ambientale. Ulteriori accertamenti e trattamenti sono coperti dall'assicurazione sanitaria (capitolo 11.1).

11.4 Datori di lavoro

Nelle istituzioni sanitarie e nelle altre istituzioni che sottopongono i dipendenti a esami di screening per l'infezione da *M. tuberculosis* senza un'esposizione specifica definita, i datori di lavoro devono farsi carico dei costi di tali esami.

11.5 Privati

I privati che per motivi personali o per altri motivi (ammissione in una scuola, assunzione ecc.) richiedono un test per la diagnosi di un'eventuale infezione a *M. tuberculosis* devono, come regola generale, farsi carico per intero di queste spese.

11.6 Situazioni speciali

11.6.1 Tubercolosi nei richiedenti l'asilo

Se in un richiedente l'asilo viene diagnosticata la tubercolosi mentre è affidato al Governo federale, è la Segreteria di Stato della migrazione che si assume le spese della diagnosi e del trattamento, direttamente o fornendo una copertura assicurativa. La Segreteria di Stato della migrazione versa inoltre ai cantoni per ciascun richiedente l'asilo in carico una somma forfettaria nonché un importo mensile. Questi pagamenti hanno anche lo scopo di mantenere la copertura dell'assicurazione malattie. I richiedenti l'asilo che hanno perso il proprio statuto e continuano a soggiornare illegalmente nel paese perdono la loro copertura assicurativa.

11.6.2 Persone in situazione di soggiorno irregolare

L'accesso alle cure mediche deve essere garantito a tutti i pazienti con sospetto o diagnosi di tubercolosi, indipendentemente dal loro status legale. Conformemente alle disposizioni dell'art. 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 in Svizzera. Analogamente, l'assicurazione malattia deve essere stipulata entro tre mesi dalla nascita di un bambino nato in Svizzera. Dal punto di vista legale, questa disposizione si applica anche alle persone che soggiornano in Svizzera senza un permesso di dimora valido (persone con situazione irregolare di soggiorno). Le casse malati sono quindi obbligate ad assicurare le persone su richiesta (si applicano le definizioni di domicilio ai sensi dell'art. 24 del codice civile). 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'art. 12 della Costituzione federale, 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 il diritto di essere aiutato e assistito e di ricevere i mezzi indispensabili per un'esistenza dignitosa. Questo diritto è valido anche per i «sans-papiers». In definitiva i costi sono coperti dal cantone e/o dal comune di residenza

o di dimora. Ulteriori informazioni dettagliate sulla sanità per le persone in situazione di soggiorno irregolare sono reperibili sulla «piattaforma nazionale per l'assistenza medica ai sans-papiers».¹⁴

11.6.3 Terapia con osservazione diretta e terapia con osservazione a mezzo video

In determinate circostanze è indicata la somministrazione di medicinali sotto osservazione diretta (DOT) (vedi capitolo 7.4.). Il medico cantonale può prescrivere questa misura. Per ogni DOT occorre assicurarsi che il paziente abbia ricevuto tutte le informazioni richieste attraverso un'ottima comunicazione e, se necessario, con l'aiuto di un traduttore. Nella maggior parte dei cantoni, la DOT viene attuata da un professionista della sanità dei servizi cantonali specializzati in tubercolosi. Tuttavia, la somministrazione dei medicinali può essere delegata a un altro organismo (per esempio farmacie, centri di accoglienza cantonale per richiedenti l'asilo, servizi sociali, medico curante, infermiere a domicilio). Per i pazienti che necessitano della DOT le farmacie possono essere molto più accessibili dei centri di trattamento della tubercolosi o degli uffici cantonali della Lega polmonare. Tra l'organismo che ha disposto la DOT e la farmacia deve essere stabilito un accordo ben dettagliato. Se viene disposta una DOT, è obbligatorio identificare chiaramente il medico responsabile del trattamento antitubercolare. Indipendentemente dal soggetto che attua la DOT, questi dovrà essere informato senza indugio in tutti i casi in cui il paziente si presenti in modo irregolare o non si attenga alla terapia. In alternativa alla DOT, l'osservazione a mezzo video della terapia (VOT) è stata testata con successo in diversi paesi ed è attualmente in fase di sperimentazione in Svizzera. I costi sono legati al tempo impiegato dagli infermieri per seguire sulla piattaforma web dedicata i video inviati dai pazienti per monitorare il loro trattamento.

La Lega polmonare cantonale fattura al Cantone le ore di lavoro impiegate in compiti amministrativi in conformità al mandato di prestazioni e nella misura in esso indicata. Per l'organismo (ossia Lega

polmonare cantonale od organismo delegato) che provvede alla somministrazione dei medicinali al paziente vi sono due possibilità di fatturazione:

1. I servizi della Lega polmonare cantonale vengono fatturati al cantone. Se tra la Lega polmonare cantonale e l'organismo che provvede alla somministrazione dei medicinali è stato concordato un importo fisso, questo viene in generale addebitato al cantone tramite la lega polmonare cantonale.
2. La prestazione viene fatturata al paziente affinché sia rimborsata dalla sua cassa malati secondo la tariffa applicabile. 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 (o personale infermieristico, personale ausiliario e organizzazioni che erogano prestazioni su incarico del medico, secondo quanto stabilito negli artt. 49 e 51 della OAMal). Il paziente è tenuto tuttavia a partecipare alle spese del trattamento tramite una franchigia annuale e un contributo del 10% per tutte le fatture addebitate al paziente e/o all'assicuratore (fino al massimo indicato nel capitolo 11.1).

13 <https://www.suva.ch/de-ch/download/dokument/tuberkulose-am-arbeitsplatz---gefaehrdung-und-praevention--2869-35.D>

14 <https://www.sante-sans-papiers.ch>

12 Informazioni e indirizzi utili

12.1 Opuscoli e altre pubblicazioni

12.2 Risorse online

12.3 Hotline sulla tubercolosi per il personale medico

12 Informazioni e indirizzi utili

12.1 Opuscoli e altre pubblicazioni

Tutte le pubblicazioni disponibili sono riportate sul sito web del Centro di competenza per la tubercolosi: www.legapolmonare.ch/centro-di-competenza-tubercolosi

Per i professionisti della sanità

- La tubercolosi in Svizzera – Linee guida per i professionisti della sanità, aggiornamento 2024 (f/d/i/e), la presente pubblicazione
- Helbling P, et al. La tubercolosi sul posto di lavoro – Rischi e prevenzione. Edizione rivista, Suva 2020, codice articolo 2869/35d (tedesco, francese, italiano)

Per il pubblico

- Opuscolo informativo sulla tubercolosi (f/d/i) (disponibile anche in formato elettronico)
- Foglio informativo sulla tubercolosi in 20 lingue, intitolato «FAQ: le risposte alle domande più frequenti sulla tubercolosi» (solo in formato digitale).

12.2 Risorse online

Su www.legapolmonare.ch/centro-di-competenza-tubercolosi si possono consultare le seguenti informazioni (aggiornate di continuo)

- Servizi cantonali specializzati in tubercolosi
- Persone di contatto per le indagini ambientali sovra-cantonali
- Persone di contatto nei Centri federali d'asilo
- Elenco degli indirizzi dei medici cantonali
- Modulo per la ricerca internazionale di persone di contatto

- Punti di consultazione sanitaria e prestazione di assistenza sanitaria ai «sans-papiers»
- Laboratori che eseguono test IGRA e test diagnostici per la TB
- Corsi di formazione continua per operatori sanitari
- e-learning gratuito sulla tubercolosi
- Statistiche nazionali e internazionali recenti

12.3 Hotline sulla tubercolosi per il personale medico

Al numero telefonico 0800 388 388 sono a disposizione esperti che rispondono a domande del personale medico sul trattamento della tubercolosi e su aspetti di salute pubblica. Queste informazioni sono fornite gratuitamente in francese, tedesco o italiano. La hotline è aperta nei giorni feriali (da lunedì a venerdì, dalle 8.00 alle 12.00 e dalle 14.00 alle 17.00).

13 Bibliografia

13 Bibliografia

- [1] Linh NN, Viney K, Gegia M *et al.* World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. *Eur Respir J.* 2021 Aug 19;58(2):2100804. doi: 10.1183/13993003.00804-2021. PMID: 34413124.
- [2] Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- [3] Pai M, Kasaeva T, Swaminathan S. Covid-19's Devastating Effect on Tuberculosis Care – A Path to Recovery. *N Engl J Med.* 2022 Apr 21;386(16):1490-1493. doi: 10.1056/NEJMp2118145. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34986295.
- [4] Global tuberculosis report 2021: supplementary material. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [5] Drain PK, Bajema KL, Dowdy D *et al.* Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Jul 18;31(4):e00021-18. doi: 10.1128/CMR.00021-18. PMID: 30021818; PMCID: PMC6148193.
- [6] Gupta R.K, Calderwood C.J, Yavlinsky A *et al.* Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med* 26, 2020, 1941–1949.
- [7] Bernhard S, Büttcher M, Heininger U *et al.* Guidance for testing and preventing infections and updating immunisations in asymptomatic refugee children and adolescents in Switzerland. *Paediatrica* 2016 ; 27:1–8
- [8] Jaeger FN, Berger C, Buettcher M *et al.* Migrant Health Reference Group of Paediatrics Switzerland; Paediatric Infectious Disease Group in Switzerland (PIGS). Paediatric refugees from Ukraine: guidance for health care providers. *Swiss Med Wkly.* 2022 May 31;152:w30200. doi: 10.4414/smw.2022.w30200. PMID: 35633650.
- [9] Buonsenso D, Noguera-Julian A, Moroni R *et al.* Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus assays in paediatric tuberculosis: a multicentre PTBNET study. *Thorax.* 2023 Mar;78(3):288-296. doi: 10.1136/thorax-2022-218929. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36283826.
- [10] Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS *et al.* TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875. PMID: 22150035.
- [11] Sloot R, Schim van der Loeff MF, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Nov 1;190(9):1044-52. doi: 10.1164/rccm.201406-1159OC. PMID: 25265362.
- [12] Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I *et al.* Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010 Oct;36(4):925-49. doi: 10.1183/09031936.00201609. PMID: 20889463.
- [13] World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. WHO / HTM / TB / 2017.05.
- [14] Nahid P, Dorman SE, Alipanah N *et al.* Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016 Oct 1;63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27516382; PMCID: PMC6590850.
- [15] World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR / RR-TB). WHO / CDS / TB / 2019.26.
- [16] World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. WHO / CDS / TB / 2018.7.
- [17] Turkova A, Wills GH, Wobudeya E *et al.* SHINE Trial Team. Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10;386(10):911-922. doi: 10.1056/NEJMoa2104535. PMID: 35263517; PMCID: PMC7612496.
- [18] ECDC SCIENTIFIC ADVICE Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA 2018
- [19] Schneeberger Geisler S, Helbling P, Zellweger JP, Altpeter ES. Screening for tuberculosis in asylum seekers: comparison of chest radiography with an interview-based system. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Nov;14(11):1388-94. PMID: 20937177.

Servizi competenti tubercolosi

Aargau/Basel-Land

Tel. 062 832 49 30
tuberculose@llag.ch
www.lungenliga-ag.ch

Basel-Stadt

Tel. 061 267 27 96
epi-bs@hin.ch
www.gesundheitsdienste.bs.ch

Bern

Tel. 079 514 91 09
tb.info@insel.ch
www.insel.ch

Fribourg

Tél. 026 426 02 70
lpf-responsables@liguessantefr.ch
www.liguepulmonaire-fr.ch

Genève

Tél. 022 309 09 90
tuberculose@lpge.ch
www.hug-ge.ch/pneumologie/tuberculose

Graubünden

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

Jura

Tél. 076 437 29 00
tuberculose@liguepj.ch
www.liguepulmonaire.ch

Zentralschweiz LU, ZG, NW, OW, SZ

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

Neuchâtel

Tél. 032 720 20 50
tbc@lpne.ch
www.liguepulmonaire.ch

Lungenliga Ost SG, AR, AI, GL, UR, OW, NW

Tel. 071 228 47 40
tuberculose@lungenliga-ost.ch
www.lungenliga-sg.ch

Schaffhausen

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

Solothurn

Tel. 032 628 68 34
info@lungenliga-so.ch
www.lungenliga-so.ch

Thurgau

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

Ticino

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

Valais

Tél. 027 329 04 29
liguepulmonaire@psvalais.ch
www.liguepulmonaire.ch

Vaud

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

Zürich

Tel. 044 268 20 95
tb@lunge-zuerich.ch
www.lunge-zuerich.ch

Fürstentum Liechtenstein

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