

# 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)**

Chutzenstrasse 10  
Casella postale  
3000 Berna 14  
info@lung.ch  
www.legapolmonare.ch

## **Informazioni sulla tubercolosi**

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

## **Editori**

Legla polmonare svizzera  
Ufficio federale della sanità pubblica

## **Autori (istituzioni)**

Ufficio federale della sanità pubblica  
Centro nazionale di micobatteriologia  
Gruppo di infettivologia pediatrica svizzera  
Segreteria di Stato della migrazione  
Associazione dei medici cantonali della Svizzera  
Collegio svizzero di medicina di base  
Legla polmonare svizzera  
Istituto nazionale svizzero di assicurazione contro gli infortuni  
Società svizzera di malattie infettive  
Società svizzera di pneumologia pediatrica  
Società svizzera di malattie respiratorie  
Società svizzera d'igiene ospedaliera  
Centro tubercolosi, LUNGE ZÜRICH, Legla polmonare del Canton Zurigo

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

Otto D. Schoch (coordinating author), Jürg Barben, Christoph Berger, Erik C. Böttger, Jean-Marie Egger, Lukas Fenner, Peter Helbling, Jean-Paul Janssens, Annette Koller Doser, Jesica Mazza-Stalder, Stefan Neuner-Jehle, Laurent Nicod, Nicole Ritz, Matthias Schlegel, Mattias Tschannen, Bea Začek, Stefan Zimmerli

## **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 2014 della pubblicazione «La tubercolosi in Svizzera – Linee guida per i professionisti della sanità» e allo stesso tempo sostituisce la 3a edizione (4/2011) del «Manuale della tubercolosi».

Riproduzione autorizzata con citazione della fonte

# Indice

|          |  |           |           |   |           |
|----------|--|-----------|-----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Ruolo del medico curante</b>  | <b>4</b>  | <b>8</b>  | <b>Sistema di dichiarazione, sorveglianza e monitoraggio dell'esito del trattamento</b> | <b>42</b> |
| <b>2</b> | <b>Epidemiologia</b>   | <b>6</b>  | 8.1       | Sistema di dichiarazione e sorveglianza   |           |
| <b>3</b> | <b>Trasmissione, patogenesi e presentazione clinica</b>                                    | <b>11</b> | 8.2       | Monitoraggio dell'esito del trattamento della tubercolosi                               |           |
| 3.1      | Trasmissione   |           | <b>9</b>  | <b>Vaccinazione con BCG</b>   | <b>45</b> |
| 3.2      | Patogenesi   |           | <b>10</b> | <b>Tubercolosi e persone richiedenti l'asilo</b>  | <b>48</b> |
| 3.3      | Presentazione clinica  |           | <b>11</b> | <b>Aspetti finanziari e basi legali</b>   | <b>50</b> |
| 3.4      | Reperto radiologico  |           | 11.1      | Assicurazione malattie  |           |
| <b>4</b> | <b>Infezione latente da M.Tuberculosis</b>   | <b>15</b> | 11.2      | Assicurazione contro gli infortuni  |           |
| 4.1      | Infezione e progressione della malattia  |           | 11.3      | Autorità sanitarie pubbliche  |           |
| 4.2      | Indicazioni per i test per l'infezione latente in soggetti asintomatici                    |           | 11.4      | Datori di lavoro  |           |
| 4.3      | Test immunodiagnostici indiretti per la diagnosi dell'infezione latente da M. tuberculosis |           | 11.5      | Privati   |           |
| 4.4      | Scelta del tipo di test  |           | 11.6      | Situazioni speciali   |           |
| 4.5      | Opzioni terapeutiche per l'infezione latente da M. tuberculosis                            |           | <b>12</b> | <b>Informazioni e indirizzi utili</b>   | <b>55</b> |
| <b>5</b> | <b>Ricerca di contatti e indagine ambientale</b>   | <b>22</b> | 12.1      | Opuscoli e altre pubblicazioni  |           |
| 5.1      | Principi per l'esecuzione dell'indagine ambientale   |           | 12.2      | Internet  |           |
| 5.2      | Limiti della ricerca dei contatti  |           | 12.3      | Hotline tubercolosi per il personale medico   |           |
| <b>6</b> | <b>Diagnosi della tubercolosi</b>  | <b>28</b> | <b>13</b> | <b>Bibliografia</b>   | <b>57</b> |
| 6.1      | Considerazioni per i pazienti con possibile tubercolosi                                    |           |           |   |           |
| 6.2      | Raccolta dei campioni nei pazienti con possibile tubercolosi                               |           |           |   |           |
| 6.3      | Tecniche microbiologiche   |           |           |   |           |
| <b>7</b> | <b>Trattamento della tubercolosi</b>   | <b>33</b> |           |   |           |
| 7.1      | Schema terapeutico standard  |           |           |   |           |
| 7.2      | Trattamento della tubercolosi farmacoresistente  |           |           |   |           |
| 7.3      | Situazioni speciali  |           |           |   |           |
| 7.4      | Controllo del trattamento  |           |           |   |           |
| 7.5      | Isolamento   |           |           |   |           |

# 1 Ruolo del medico curante

# 1 Ruolo del medico curante

I clinici 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 doveri 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 notoriamente 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);
- eseguire rapidamente gli **esami diagnostici** necessari (**radiografia** del torace, esami microbiologici e altri esami mirati sulla base della presentazione clinica) o **inviare** il paziente a un collega esperto o a un centro specializzato;
- **dichiarare immediatamente**, all'inizio del trattamento, qualsiasi caso di tubercolosi all'Ufficio cantonale della sanità;
- assicurarsi che le **persone (contatti) con esposizione prolungata a un paziente** affetto da una forma contagiosa di tubercolosi **siano sottoposte ad appropriati** accertamenti diagnostici (indagine ambientale), che vengano condotti in coordinazione con i medici cantonali e in collaborazione con l'organismo locale incaricato della lotta antitubercolare (in genere la Lega polmonare cantonale);

- 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 di mancata presenza al controllo;
- **facilitare l'aderenza al trattamento e il suo completamento**. A questo fine occorre considerare l'ambiente sociale del paziente, in cui tutte le persone interessate al ristabilimento della salute del paziente devono fornire la dovuta assistenza se e ovunque risultasse necessaria;
- **assicurarsi della guarigione del caso di tubercolosi**, eseguendo o prescrivendo gli esami necessari per tutti i casi e informando il medico cantonale dell'esito del trattamento.

# 2 Epidemiologia



## 2 Epidemiologia

In Svizzera e anche in molti altri paesi dell'Europa occidentale, la tubercolosi ha fatto segnare una regressione per almeno 150 anni. Il numero di casi dichiarati è crollato a un minimo di 478 casi nel 2007, per poi tornare a crescere lentamente nel corso degli anni successivi e calare di nuovo nel 2017 (554 casi), facendo segnare un tasso di dichiarazione di 6,5 casi per 100'000 abitanti. Nel 77% dei casi le persone erano di origine straniera, definite come cittadini stranieri e/o nati al di fuori della Svizzera (Figura 2-1). Nel 2015, l'ultimo anno in cui sono stati raccolti questi dati, il 34% di tutti i casi riportati si è verificato nei richiedenti l'asilo o nei rifugiati.

Nel 70% dei casi si è trattato di tubercolosi polmonare (anno 2017). Il 91% dei casi polmonari è stato confermato mediante coltura, mentre il 50% dei casi si è dimostrato positivo all'esame microscopico di laboratorio di un campione respiratorio.

I pazienti di origine straniera sono stati per lo più giovani adulti, rispecchiando il modello migratorio e, in parte,

anche la situazione epidemiologica in genere prevalente nel loro paese d'origine.

La Figura 2-2 mostra la distribuzione dell'età dei casi suddivisi per origine (stranieri vs. svizzeri). Nei 5 anni dal 2012 al 2016 si sono verificati 52 casi in bambini di età inferiore a 5 anni. 37 erano di origine straniera (cittadinanza straniera e/o nascita all'estero). Sette di questi bambini sono nati all'estero e 28 in Svizzera (paese di nascita sconosciuto in 2 casi).

In Svizzera, è obbligatorio dichiarare i risultati dei test di sensibilità ai medicinali. La percentuale di tubercolosi multifarmaco-resistente (MDR) tra tutti i casi dichiarati ed esaminati è stata all'incirca pari al 2% per molti anni ed è salita al 3% dal 2013.

A livello internazionale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che l'incidenza della tubercolosi sia diminuita lentamente per molti anni. Come indicato nel suo Rapporto globale sulla tubercolosi, l'OMS stima

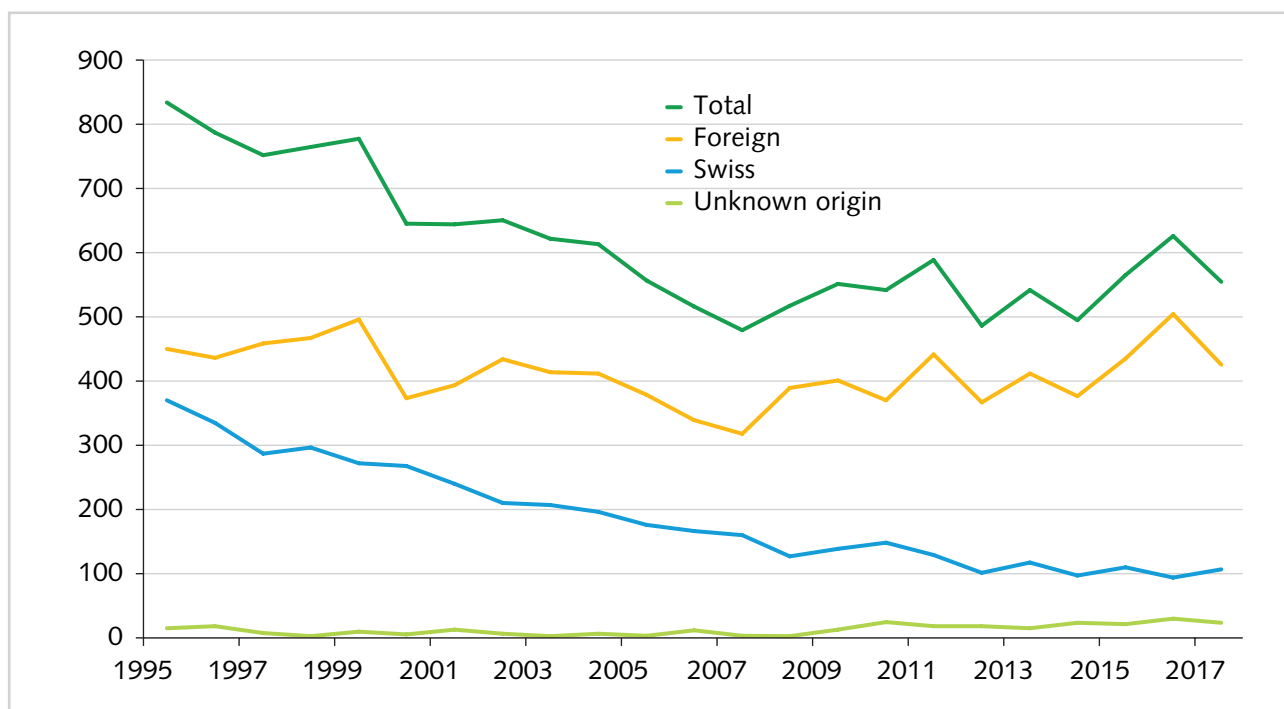


Figura 2-1. Casi di tubercolosi in Svizzera dichiarati all'Ufficio federale della sanità pubblica, classificati per origine, 1995–2017.

ora che nell'anno 2017 si siano verificati 10 milioni di nuovi casi, il 9% dei quali sono costituiti da persone che vivono con l'HIV [1]. Il numero annuale di nuovi casi di tubercolosi per 100'000 abitanti (tasso di incidenza) varia ampiamente tra i diversi paesi. Mentre nella maggior parte dei paesi altamente sviluppati il tasso di incidenza stimato è stato inferiore a 10 (3,1 negli USA), esso si presenta più elevato nella stragrande maggioranza dei paesi. In alcuni paesi dell'Africa meridionale e dell'Asia il suo valore supera 500 (fino a 665) (Figura 2-3). Le stime del numero e della percentuale di casi con tubercolosi multifarmaco-resistente è preoccupante (Figure 2-4 e 2-5), mentre la scarsità di fondi destinati al trattamento e al controllo della tubercolosi permane a un livello critico.

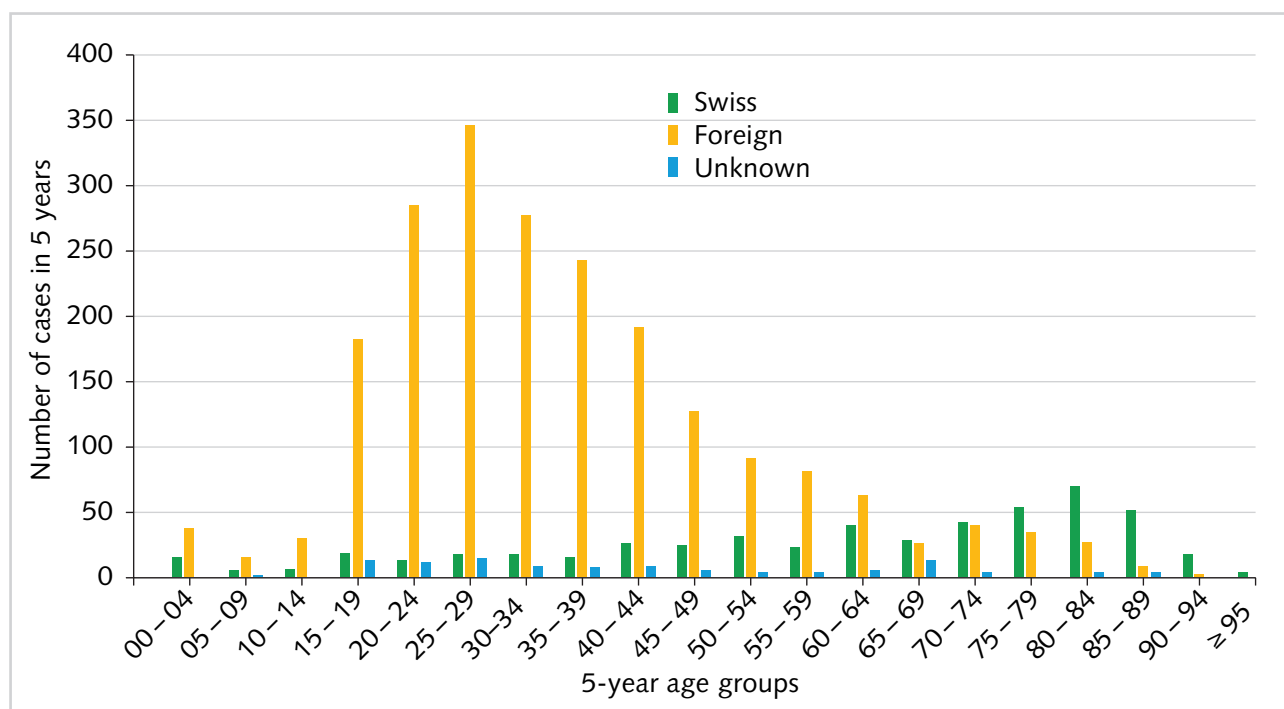
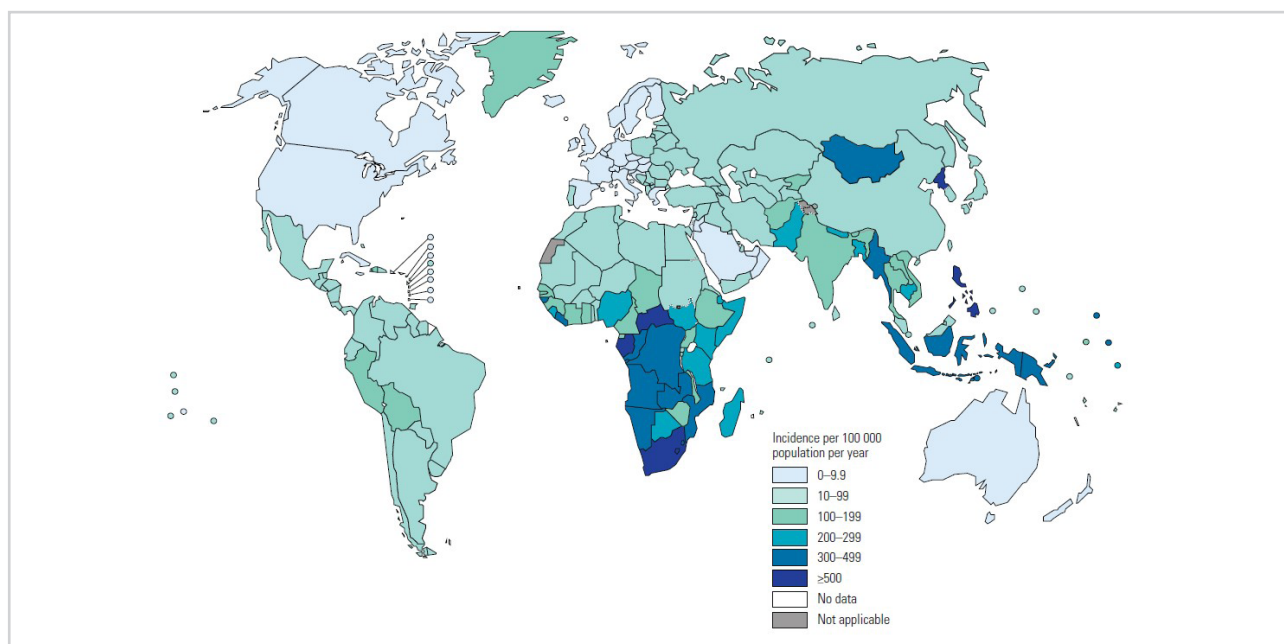
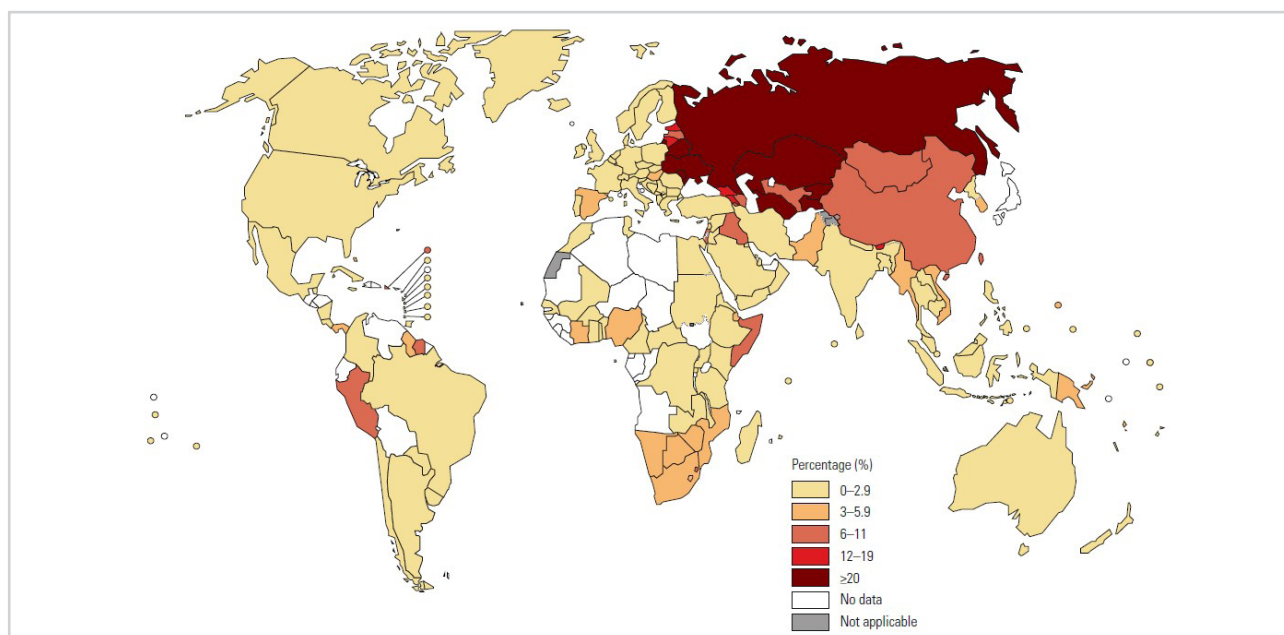


Figura 2-2. Età e origini dei casi dichiarati all'Ufficio federale della sanità pubblica, Svizzera, nell'arco di tempo 2012–2016 (n. totale = 2716).

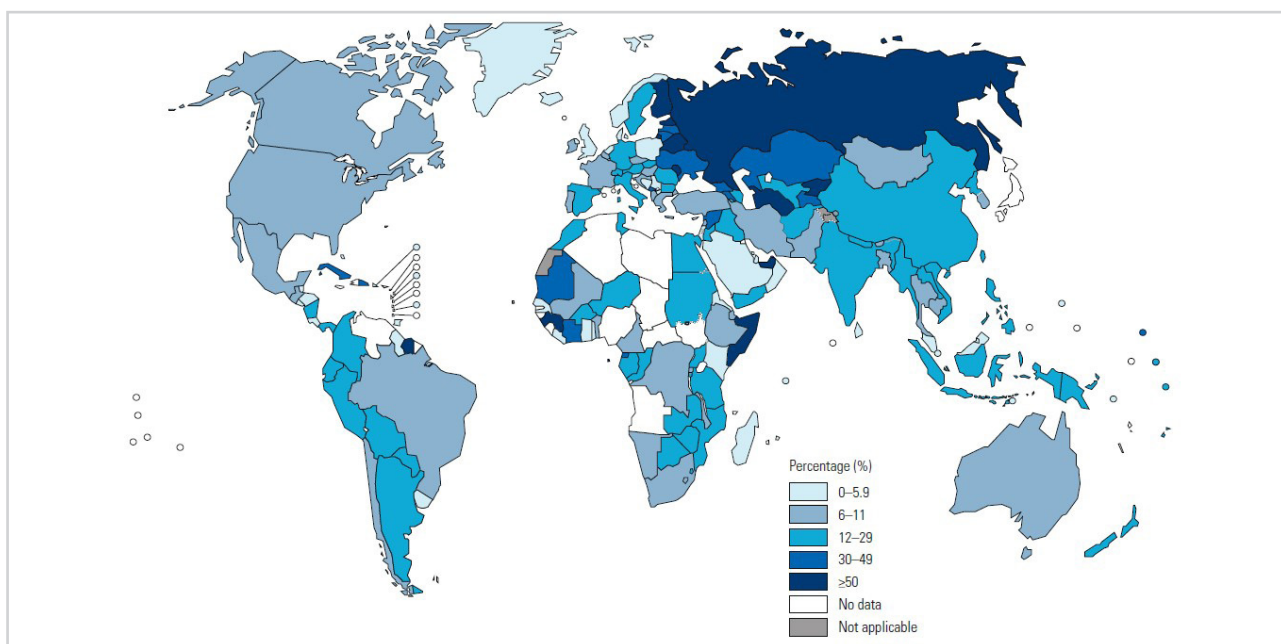




**Figura 2-3.** Numero di nuovi casi di tubercolosi per 100'000 abitanti e anno (tassi di incidenza), 2019. Organizzazione Mondiale della Sanità, Rapporto globale sulla tubercolosi 2020 [1].



**Figura 2-4.** Distribuzione della percentuale di tubercolosi multifarmaco-resistente tra pazienti senza precedente trattamento all'anamnesi. Organizzazione Mondiale della Sanità, Rapporto globale sulla tubercolosi 2020 [1]. I dati si riferiscono all'ultimo anno per cui sono stati registrati dati, che varia tra i diversi paesi. I dati si riferiscono al periodo 2005-2020.



**Figura 2-5.** Distribuzione della percentuale di tubercolosi multifarmaco-resistente tra pazienti con precedente trattamento all'anamnesi. Organizzazione Mondiale della Sanità, Rapporto globale sulla tubercolosi 2020 [1]. I dati sono basati sull'ultimo anno di raccolta dei dati, il quale varia in base al paese considerato. I dati si riferiscono al periodo 2005–2020. Le percentuali elevate dei casi di TB precedentemente trattati con RR-TB in Belize, Guam e Sao Tomé e Principe si riferiscono solo a un piccolo numero di casi dichiarati (gamma: 1–8 casi di tubercolosi notificati e trattati in precedenza).

# 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

In tutto questo testo, e conformemente alla letteratura scientifica contemporanea, l'espressione «infezione da *Mycobacterium tuberculosis*» (abbreviato *M. tuberculosis*) si riferisce a uno stato senza segni e sintomi di tubercolosi (ad eccezione dei risultati positivi dei test per l'infezione da *M. tuberculosis*) (capitolo 4), mentre il termine «tubercolosi» indica la malattia (presenza di segni e / o sintomi).

### 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* è aerogena e viene sostenuta da nuclei di goccioline contenenti bacilli vivi. I pazienti con tubercolosi del tratto respiratorio producono goccioline di diverse dimensioni e in quantità variabile nel corso delle normali funzioni dell'apparato respiratorio (soprattutto quando tossiscono e parlano). Le goccioline più piccole rimangono sospese nell'aria e il processo di evaporazione le trasforma in nuclei sospesi contenenti uno o più bacilli tubercolari. I nuclei di goccioline sono così piccoli da rimanere in sospensione nell'aria per un lungo periodo di tempo (ore) e, se inalati, hanno un'elevata probabilità di raggiungere gli alveoli polmonari, dove possono aderire alla parete cellulare ed essere inglobati dai macrofagi tissutali. Al chiuso 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).

I rari casi di tubercolosi dovuta a *M. bovis* (1,3% dei casi in Svizzera nel periodo 2008–2017) sono normalmente trasmessi per ingestione dei bacilli con latte non pastorizzato ottenuto da bovini con mastite tubercolare. È possibile anche una trasmissione aerogena. Si tratta di casi che si osservano per la maggior parte (60%) in pazienti svizzeri di età superiore a 65 anni, mentre la maggior parte dei casi rimanenti si verifica

in pazienti adulti di qualsiasi età originari di un paese estero. Negli svizzeri in età avanzata, questi casi sono il risultato di una riattivazione di un'infezione contratta in un passato remoto.

### 3.2 Patogenesi

Il *M. tuberculosis* può impedire efficacemente che i macrofagi distruggano i bacilli inglobati. 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 possono agire 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.

In una minoranza di persone, l'infezione subclinica o latente 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. 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, malnutrizione ecc.; e anche negli adolescenti e nei giovani adulti.

Solo i pazienti con tubercolosi polmonare e respiratoria non trattata possono espettorare i bacilli, risultando così potenzialmente in grado di infettare altre persone. Questa situazione è rara nei bambini di età inferiore a dieci anni. Il potenziale di 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 che produce un gran numero di goccioline di piccole dimensioni (la tosse è infatti il meccanismo di diffusione primario nei pazienti tubercolotici).

### 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 tra i pazienti molto giovani o in età molto avanzata.

In genere, la tubercolosi si manifesta clinicamente come una malattia lentamente progressiva, con segni e / o sintomi locali (per le forme polmonari: tosse, espettorato scarso) e sistemici (febbre, malessere generale, affaticamento, sudorazione notturna, perdita di appetito e di peso). Nella prima fase della malattia, i sintomi hanno spesso un'intensità lieve e la scarsità di sintomi può essere fuorviante. Non vi sono segni clinici o sintomi specifici patognomonicamente della tubercolosi. Nei pazienti anziani i sintomi sono in minor numero e più 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. Il calo di interesse e le conoscenze lacunose riguar-

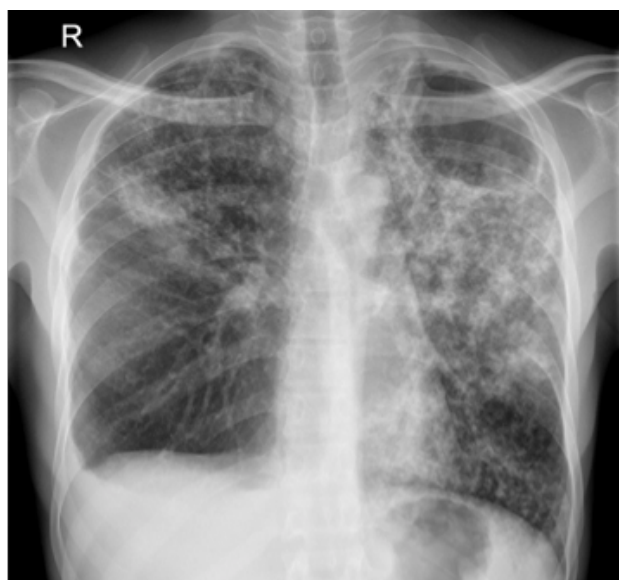


Figura 3-1. Radiografia toracica di un paziente affetto da tubercolosi polmonare con striscio di espettorato positivo. Malattia bilaterale estesa con infiltrati asimmetrici, opacità miliari e cavitazione.

danti la tubercolosi comporta il rischio di una diagnosi ritardata, con aumento della frequenza di forme avanzate della malattia.

### 3.4 Reperto radiologico

Le pronunciate anomalie nelle immagini radiologiche (convenzionali o computerizzate) del torace sono in genere il segno più evidente di tubercolosi polmonare. Gli infiltrati asimmetrici nei campi superiori (Figura 3-1) sono altamente indicativi, soprattutto se contengono cavità o consentono di riconoscere micronoduli. Le localizzazioni atipiche (infiltrati nei campi inferiori) possono essere presenti con maggiore frequenza nelle persone anziane e nei pazienti immunodepressi. 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 fornite possono essere indicative di una tubercolosi polmonare. Alla TC è anche più facile rilevare le forme miliari; l'adenopatia mediastinica o ilare con densità inhomogenea indicativa di necrosi è un reperto caratteristico della tubercolosi linfonodale mediastinica. Dopo un'infezione primaria possibilmente verificatasi in un passato remoto possono essere rilevati piccoli noduli periferici e ilari (con o senza calcificazione). Se sono presenti sintomi 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 considerare gli infiltrati unicamente come cicatrici di malattia sulla base delle immagini radiografiche, è necessario raccogliere un'anamnesi clinica, escludere sintomi e segni di una tubercolosi attiva e rilevare la negatività dei campioni respiratori.



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.

# 4

## Infezione latente da *M. tuberculosis*

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



## 4 Infezione latente 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 molto indefinito. D'altra parte, da questa osservazione non si può far derivare il principio per cui «una volta infettato, sempre infettato». Sono state accumulate sostanziali evidenze batteriologiche, istopatologiche, immunologiche ed epidemiologiche sul fatto che la persistenza di bacilli vivi per tutta la vita può non essere la regola, ma piuttosto un'importante eccezione.

Nessuno dei test attualmente a disposizione può determinare se in una persona clinicamente sana sospettata di avere un'infezione latente da *M. tuberculosis* siano effettivamente presenti bacilli vivi. I test a nostra disposizione sfruttano le cellule della memoria immunitaria indotte da *M. tuberculosis*. La memoria immunitaria può persistere per tutta la vita. Ciò è testimoniato dalla continua positività ai test dopo una tubercolosi con guarigione batteriologica e anche dalla protratta persistenza della reattività al test cutaneo alla tubercolina e dal suo calo di intensità solo graduale dopo 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 micobatteriche) 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) in funzione di 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 latente da *M. tuberculosis***» (denominata anche «infezione tubercolare latente» o «LTBI», dall'inglese latent tuberculosis infection, specialmente in USA) 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 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 grande maggioranza delle persone con reazione positiva non svilupperà mai la tubercolosi). Per contro, il valore predittivo negativo (la probabilità che una persona con un test cutaneo alla tubercolina o un IGRA negativo [ad eccezione dei casi di anergia] non sviluppi la tubercolosi) migliora con la diminuzione della prevalenza effettiva dell'infezione da *M. tuberculosis*.

La valutazione del rischio che l'infezione latente in una persona progredisca evolvendo 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 toracici 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 immunitaria della persona infettata. Le persone infettate di recente, soprattutto se bambini di età inferiore a 5 anni o soggetti immunodepressi (portatori di HIV, persone in trattamento con anti-TNF-alfa ecc.), oppure le persone affette da diabete, insufficienza renale o silicosi, presentano un maggior rischio di progressione verso la tubercolosi. 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).

## 4.2 Indicazioni per i test per l'infezione latente in soggetti asintomatici

Qualsiasi test per l'infezione latente deve essere praticato solo qualora venga seguito da un trattamento dell'infezione latente in caso di risultato positivo, una circostanza da discutere con il paziente prima di sottoporlo al test.

Gli esami per l'infezione tubercolare latente sono indicati per la diagnosi di una possibile infezione da *M. tuberculosis*

- in persone esposte di recente a un caso indice affetto da tubercolosi contagiosa (indagine ambientale);
- in persone immunodepresse: controllo iniziale in persone con infezione da HIV, prima di iniziare il trattamento immunosoppressivo (per es. prima della terapia con anti-TNF-alfa) o prima di un trapianto d'organo);

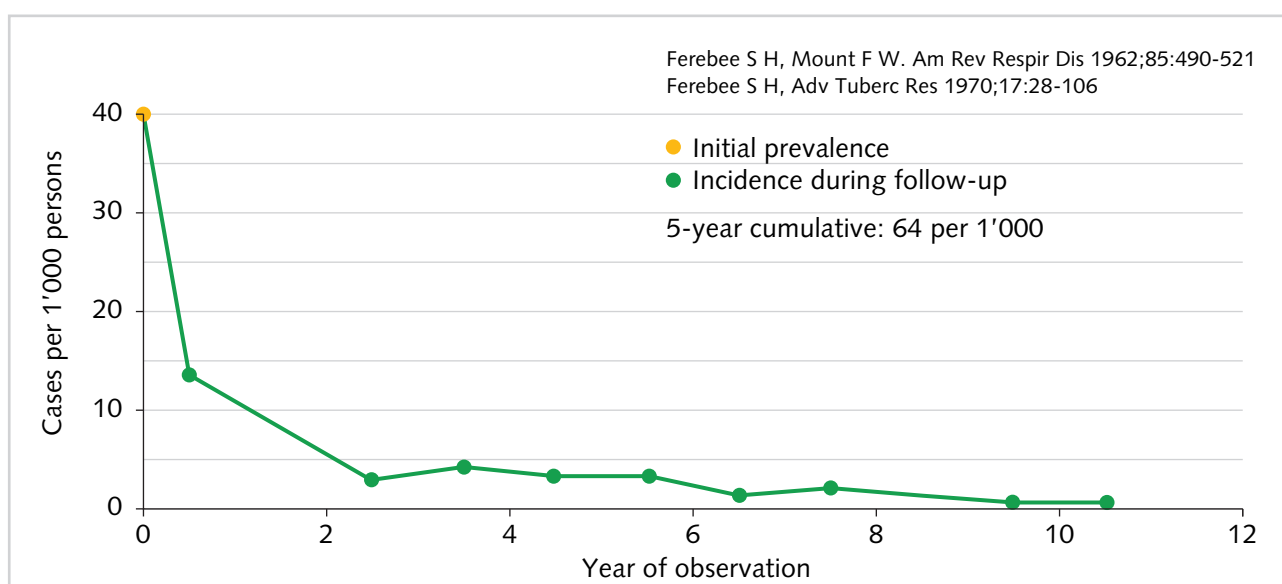


Figure 4-1. Prevalence and incidence of tuberculosis among recently infected household contacts, by time elapsed since identification of index case, United States Public Health Service trial.

- 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 avere un risultato basale prima di iniziare a lavorare in un ambiente di questo tipo.

Attualmente, lo screening per infezioni latenti tramite esami sistematici non è indicato per qualsiasi situazione non elencata sopra (scarso valore predittivo di un test positivo in screening non mirati).

#### 4.2.1 Ripetizione dei test nei professionisti della salute

In qualsiasi istituzione del servizio sanitario e di altre istituzioni con rischio di tubercolosi, il datore di lavoro è responsabile della valutazione del rischio. In posti di lavoro con rischio di esposizione alla tubercolosi trasmissibile sostanzialmente aumentato devono essere adottate misure protettive adeguate (capitolo 7.5). Oltre a ciò, i dipendenti a rischio vanno sottoposti inizialmente a un test. Per i professionisti della sanità in genere 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 caso 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

I richiedenti l'asilo di età inferiore a 5 anni che immigrano in Svizzera costituiscono un punto controverso. 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 (malattia attiva) mediante test cutaneo alla tubercolina tutti i bambini di questa categoria nel momento in cui accedono per la prima volta al sistema sanitario [2]. L'obiettivo è quello di identificare la tubercolosi in uno stadio precoce. In base a questa raccomandazione, un bambino con test cutaneo alla tubercolina positivo dovrebbe essere inviato a uno specialista per una valutazione e un trattamento appropriati della tubercolosi, oppure per iniziare un trattamento preventivo dell'infezione da *M. tuberculosis*.

L'uso dello screening di bambini immigrati asintomatici per l'infezione da *M. tuberculosis* al di fuori dell'indagine ambientale (vedi capitolo 5) è controverso a causa della mancanza di dati.

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

#### 4.3.1 Test cutaneo alla tubercolina

In Svizzera, le insufficienze nelle scorte di tubercolina sono frequenti. Si preferisce quindi usare gli IGRA, ad eccezione nei bambini di età inferiore a 5 anni (vedi oltre).

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 tubercolina PPD RT 23 (contenente 2 unità di tubercolina) sul lato volare dell'avambraccio. Per l'iniezione viene utilizzata una siringa da 1 ml dotata di un ago con ugnatura breve (26 G). L'iniezione viene praticata nello strato cutaneo superficiale, tenendo l'apertura dell'ago rivolta verso l'alto.

Il test viene valutato da 48 a 72 ore dopo la somministrazione, misurando il diametro trasversale (in millimetri) dell'indurimento, ossia il diametro perpendicolare all'asse longitudinale del braccio. Ai fini della misurazione si valuta esclusivamente l'indurimento, mentre non va affatto presa in considerazione la possibile presenza di edema o eritema.

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

La sensibilità del test cutaneo alla tubercolina è più coerente della sua specificità, che dipende dalle reazioni crociate con altri micobatteri. Con esclusione degli individui con anergia completa o parziale (incapaci di

reagire in modo appropriato alla tubercolina nonostante l'infezione da *M. tuberculosis*, un indurimento di 10 o più millimetri ha una sensibilità di circa il 90%, mentre un indurimento di 5 o più millimetri ha una sensibilità di circa il 99% nell'identificazione di tutti gli individui non anergici. Tuttavia, va tenuto presente che il prezzo da pagare per aumentare la sensibilità è una specificità più bassa, con un maggior numero di individui classificati come infetti, mentre in effetti non lo sono.

In un'indagine ambientale mirata si raccomanda di considerare «positiva» e, quindi, con necessità di esami per la tubercolosi e terapia preventiva, una dimensione dell'indurimento pari o superiore a 5 millimetri. Più mirata è l'indagine ambientale (vale a dire quanto più è focalizzata sulle persone a contatto più esposte), maggiore sarà il valore predittivo del test cutaneo alla tubercolina, dato che è possibile prevedere un'elevata prevalenza dell'infezione effettiva.

Valori di cut-off così bassi sono stati raccomandati anche per altre persone con rischio di tubercolosi particolarmente elevato quali i pazienti con infezione da HIV.

#### 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 solo due (o tre) 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 tubercolina, ma la specificità è più elevata. Gli IGRA misurano i livelli di gamma-interferone rilasciato dai linfociti dopo incubazione di un campione di sangue con peptidi specifici. Il risultato è espresso in UI/ml (QuantIFERON-TB® Gold In-Tube) o in numero di linfociti sensibilizzati per 250'000 cellule (T-SPOT®.TB). 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 istruzioni tecniche fornite dal produttore del test e concernen-

ti 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 lattanti e nei bambini piccoli (<5 anni di età), la percentuale di risultati del test non interpretabili è maggiore. Sull'utilizzo degli IGRA nei lattanti e nei bambini piccoli esistono ancora opinioni discordanti.

Gli IGRA sono in genere più specifici del test cutaneo alla tubercolina, ma hanno anche rovesci della medaglia quali la fluttuazione della reattività nel tempo, che si traduce in una frequenza di «conversioni» e «reversio-ni» maggiore di quella del test cutaneo alla tubercolina. Le evidenze di scarsa specificità degli IGRA nei test seriali impongono una revisione dei punti di cut-off e una migliore definizione delle «zone grigie» (cfr. 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 NICE nel Regno Unito o della Canadian Thoracic Society in Canada). Con l'accumularsi delle informazioni, è possibile che queste raccomandazioni dovranno essere adattate di conseguenza.

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

- uso esclusivo di un IGRA.
- uso esclusivo del test cutaneo alla tubercolina (contatti di età < 5 anni).
- uso del test cutaneo alla tubercolina seguito da un IGRA, nel caso in cui il test cutaneo sia positivo.

Tuttavia, in futuro è possibile che la mancata disponibilità della tubercolina possa precludere il suo 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. Per gli adulti vi è quindi la crescente tendenza ad affidarsi unicamente a un IGRA.

Nei bambini vaccinati con BCG in età inferiore a 5 anni, potrebbe sembrare particolarmente auspicabile usare solamente un IGRA. Tuttavia, a causa della frequenza relativamente elevata di risultati indeterminati e di problemi connessi al prelievo di sangue venoso da un bambino piccolo (vedi oltre), non si può genericamente raccomandare di usare un IGRA in sostituzione del test cutaneo alla tubercolina in questa fascia di età, ma di impiegarlo eventualmente in singoli casi e qualora non sia disponibile il test cutaneo.

### Uso esclusivo del test cutaneo alla tubercolina

Il test cutaneo alla tubercolina viene preferito per la valutazione dei bambini di età inferiore a cinque anni, nei quali non è stata dimostrata a sufficienza la robustezza degli IGRA e per i quali alcuni studi hanno dimostrato una frequenza eccessiva di risultati indeterminati tra i bambini più giovani rispetto a quelli più grandi.

Nei pazienti immunocompetenti, il test cutaneo alla tubercolina è sufficiente come unico test ed è equivalente a un IGRA ogniqualvolta il test è negativo. Nei soggetti a contatto di età inferiore a 5 anni è accettabile non confermare un test cutaneo alla tubercolina positivo con un IGRA e iniziare la terapia preventiva dopo aver escluso la malattia tubercolare.

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

In questo caso si usa un IGRA dopo un test cutaneo alla tubercolina positivo al fine di escludere soggetti con test cutaneo alla tubercolina falsamente positivo ed evitare così una terapia preventiva non necessaria. Gli svantaggi dei test sequenziali sono i costi sostenuti per i due esami e le limitate conoscenze sulle caratteristiche di funzionamento dei due sistemi diagnostici. Una precedente vaccinazione con BCG può influenzare il risultato del test cutaneo alla tubercolina in funzione del ceppo di BCG, dell'età al momento della vaccinazione, del tempo trascorso dalla vaccinazione e dell'eventuale

effetto booster indotto da infezioni con micobatteri ambientali. Tuttavia, questo approccio in due fasi richiede un elevato impiego di risorse, non solo per l'esecuzione di due test, quanto perché rende necessarie almeno due visite per ottenere un risultato finale.

### Le prestazioni dei test sono limitate dall'immunodepressione

Sia il test cutaneo alla tubercolina sia gli IGRA possono essere influenzati da diverse terapie immunosoppressive (immunosoppressione iatrogena) o malattie immunosoppressive. 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 latente 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 latente da *M. tuberculosis*»), nel caso non abbiano sintomi o segni indicativi di tubercolosi attiva. Sulla base degli studi clinici, la scelta va fatta tra tre schemi terapeutici con efficacia simile:

- somministrazione giornaliera di isoniazide per 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.

Uno schema terapeutico più breve con isoniazide e rifampicina una volta alla settimana per 12 settimane, somministrato sotto controllo diretto, è un regime di equivalente efficacia usato negli USA per trattare l'infezione latente da *M. tuberculosis*. Tuttavia, la rifampicina non è omologata e non è disponibile in Svizzera (e in Europa).

Le persone a contatto che si suppone siano state infettate da una fonte 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 latente da *M. tuberculosis* può ridurre anche del 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 usare una terapia combinata con isoniazide e rifampicina. Se gli esami iniziali degli enzimi epatici danno risultati normali, la loro ripetizione mensile

non è raccomandata, 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. 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 latente 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 glucocorticosteroidi. A causa dell'induzione dei citocromi, la rifampicina mostra 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 aggiustare le dosi di questi medicinali e **deve ricordare alle donne in età fertile che durante il trattamento dell'infezione tubercolare latente 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 tubercolare latente, indipendentemente dal regime terapeutico scelto. Nel periodo peri- e postparto esiste un rischio lievemente aumentato di riattivazione della tubercolosi, che costituisce un motivo in più 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 Principi per l'esecuzione dell'indagine ambientale
- 5.2 Limiti della ricerca dei contatti

## 5 Ricerca di contatti e indagine ambientale

La ricerca di contatti e l'indagine ambientale (IA) hanno come scopo l'identificazione di chi, tra le persone che sono state a contatto con un caso di tubercolosi polmonare contagiosa, abbia potuto essere stato infettato o abbia già sviluppato la tubercolosi. Il rischio di progressione a tubercolosi tra le persone recentemente infettate può essere ridotto sostanzialmente mediante terapia preventiva. Lo scopo primario della ricerca dei contatti 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 debbano essere usati sforzi ragionevoli per la ricerca dei contatti, non è giustificato l'uso di misure coercitive.

In alcune circostanze, soprattutto se il caso di tubercolosi riguarda un bambino di età inferiore a 5 anni, lo scopo della ricerca di contatti è quello di trovare un caso fonte. I casi fonte sospetti sono in genere soggetti di età superiore a 12 anni e devono essere sottoposti a esame mediante radiografia toracica, soprattutto se la persona è sintomatica.

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

- concentrazione di *M. tuberculosis* nell'aria ambientale;
- durata dell'esposizione a questa aria (vale a dire il tempo di respirazione).

### Fonti di trasmissione di *M. tuberculosis*

- I pazienti affetti da tubercolosi e con secrezioni del tratto respiratorio contenenti *M. tuberculosis* sono potenziali trasmettitori, anche se questa capacità non è uguale per tutti. Per definizione, una possibile fonte di trasmissione è in pratica costituita da un paziente i cui campioni respiratori 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 (aspirazione bronchiale o lavaggio

broncoalveolare). Inoltre, sebbene non vi siano chiare evidenze di fondo, 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 all'inizio del trattamento [3].

- I pazienti tubercolotici con secrezioni del tratto respiratorio negative all'esame microscopico dello striscio 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 inferiore. In tali casi, si ritiene che siano a rischio significativo solo le persone a contatto più strette (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 è largamente di natura endogena e viene descritto nel capitolo 4.1.

I medici cantonali sono responsabili della conduzione delle indagini ambientali. Le indagini ambientali vengono condotte da personale con esperienza e solida formazione (in genere membri della Lega polmonare cantonale o dell'unità ospedaliera per il controllo delle infezioni) in stretta collaborazione con il medico curante e il medico cantonale.

### Indicazioni per l'avvio di un'indagine ambientale

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

- Pazienti con tubercolosi polmonare e con risultato negativo all'esame microscopico dello striscio di 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.
- Casi di tubercolosi in bambini di età inferiore a 5 anni allo scopo di identificare la fonte dell'infezione.

## 5.1 Principi per l'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 [3]) 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'anonimità del caso indice. Se il paziente indice vive in un'istituzione (casa di cura, centro per richiedenti l'asilo, rifugio per senza tetto 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 reparto 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 oltre). 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 nell'arco di 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 di rilevare la maggior parte dei soggetti con conversione. Il rischio di progressione a malattia attiva 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 IGRA o un test cutaneo alla tubercolina.

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 aa contatto che richiedono un esame immediato (Tabella 5-1)

- **Tutte le persone aa contatto con segni o sintomi compatibili con la tubercolosi** devono essere sottoposte il più rapidamente possibile a esame medico (compresa la radiografia del torace). I soggetti immunocompromessi devono essere pertanto inviati al loro medico curante per una valutazione clinica.
- **I bambini di età inferiore a 12 anni e le persone immunocompromesse** hanno la priorità negli esami delle persone aa contatto e quindi saranno sottoposti a test senza ritardi. Se risultano asintomatici, tali esami possono essere eseguiti nel giro di alcuni giorni.
- **I bambini di età inferiore a 5 anni** devono essere sempre sottoposti il più presto possibile a visita clinica e radiografia toracica convenzionale. Se un bambino entra a contatto con un caso indice con nota sensibilità di *M. tuberculosis* ai medicinali e risulta sintomatico, ha un test cutaneo alla tubercolina positivo e / o presenta anomalie all'esame radiologico, sarà sottoposto a un trattamento completo della tuberco-

losi. Se non è nota la sensibilità ai medicinali del ceppo micobatterico del caso indice, si raccomanda la raccolta di fino a tre campioni respiratori (aspirati gastrici, espettorato indotto o lavaggio broncoalveolare) per l'esame microbiologico, compreso il test Xpert® MTB/RIF (vedi capitolo 6). In aggiunta si possono considerare anche esami delle feci con Xpert® MTB/RIF. **Se viene esclusa la tubercolosi, si inizia immediatamente il trattamento preventivo**, dato che dopo un'infezione recente si stima che nei bambini di età inferiore a un anno il tasso di progressione a tubercolosi sia del 30–40%, mentre d'altra parte il trattamento preventivo risulta ben tollerato.

- Se un iniziale test cutaneo alla tubercolina risulta negativo, lo si ripete almeno 2 mesi dopo l'ultima esposizione effettiva al caso indice (praticamente definito come l'ultimo contatto prima dell'inizio del trattamento nel caso indice). Se a questo punto il test cutaneo alla tubercolina o l'IGRA è ancora negativo, si può escludere con grande probabilità l'avvenuta infezione e interrompere il trattamento preventivo.
- Altre persone aa contatto da esaminare immediatamente sono i potenziali casi fonte per i bambini di età inferiore a 5 anni di età con tubercolosi. I casi fonte sono in genere adulti (o soggetti di almeno 12 anni di età). 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 aa contatto potranno essere esaminate con una sola visita almeno 2 mesi dopo l'ultima esposizione effettiva (vedi anche Tabella 5-1 riguardo al razionale della scelta). Si raccomanda di iniziare con le persone aa 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.

Solo le persone aa contatto che a questo punto mostrano un risultato del test positivo o sintomi richiedono un ulteriore esame (valutazione dei sintomi, esame clinico e radiografia toracica). Prima di avviare la terapia preventiva per l'infezione latente 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 responsabile 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 a contatto;
- fornire informazioni scritte nelle rispettive lingue (vedi capitolo 12).

## 5.2 Limiti della ricerca dei contatti

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 aa contatto, possibilità di immunosoppressione che giustifica la negatività dei test, problemi nella ricerca delle persone a contatto, rifiuto di sottoporsi agli esami o al trattamento, non aderenza al trattamento. I dati della Lega polmonare svizzera per la ricerca delle persone aa contatto in Svizzera mostrano che circa la metà di tutti i contatti con test positivo

nell'arco di tempo 2013–2017 ha iniziato il trattamento per l'infezione da *M. tuberculosis* e circa un terzo lo ha completato. Considerando le incertezze sopra indicate, gli sforzi tesi alla ricerca dei contatti devono quindi essere mirati alle persone in cui è più probabile che la catena di azioni abbia la maggiore probabilità di ottenere un effetto.

Una situazione tipo è data 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 target ragionevole è costituito normalmente dai familiari e 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. È necessario mostrare sensibilità per le diversità culturali e, spesso, ci si deve avvalere di un interprete. Un approccio equilibrato può essere caratterizzato dalla valutazione della situazione da parte di personale specializzato (per es. delle leghe polmonari) e dalla conoscenza delle diverse fasi delle procedure di asilo, sempre tenendo presente che l'obiettivo primario dell'indagine ambientale è l'identificazione e il trattamento delle persone a contatto di nuova infezione. Le persone con preesistente infezione da *M. tuberculosis* hanno un rischio più basso di progressione a malattia. Anche tali soggetti possono trarre vantaggio dal trattamento preventivo, ma i benefici attesi sono più bassi, perché il periodo con il più elevato rischio di progressione verso la malattia è probabilmente già passato.

In pratica, le persone a contatto con una recente infezione presunta, identificata mediante **test cutaneo alla tubercolina o IGRAs positivo**, sono a rischio di progressione a tubercolosi. Lo stesso vale per i contatti con immunocompromissione e i bambini piccoli con esposizione significativa che possono mostrare risultati dei test immunologici 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** >2 mesi dopo l'ultima esposizione effettiva e assenza di segni e 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**

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| <b>At least two months after contact</b><br>2 mesi è approssimativamente la finestra di latenza massima per la risposta immunitaria cellulo-mediata |   |   | <b>IGRA o test cutaneo alla tubercolina</b>   |
| <b>Test cutaneo alla tubercolina</b>  | Risultato negativo                                | → | Nessun altro esame  |
|   | Risultato positivo                                | → | IGRA di conferma  |
| <b>IGRA</b>   | <b>Risultato positivo</b>                         | → | <b>Anamnesi riferita alla tubercolosi, esame fisico e radiografia toracica</b>                              |
| <b>Esami medici per escludere la tubercolosi polmonare ed extrapolmonare, compresa la radiografia del torace</b>                                    | 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) 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 9 mesi.

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

**Persone immunocompromesse:** Le persone immunocompromesse (infezione da HIV, assunzione di medicinali immunosoppressori<sup>1</sup>, 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.

<sup>1</sup> Tali medicinali comprendono gli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamide e altri medicinali immunosoppressori usati nei trapianti di organi solidi e cellule staminali, per i quali è stato riferito che aumentino il rischio di progressione dall'infezione latente alla tubercolosi.

# 6

## Diagnosi della 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 della 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 generale, si esegue una radiografia del torace anche se si sospetta una forma di tubercolosi extratoracica. 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 in bambini ecc.), vale a dire sulla presenza di una coltura e / o un test di amplificazione degli acidi nucleici positivo. 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 una risposta immunitaria a una pregressa infezione da micobatteri. Tali test non dimostrano l'attualità della malattia (tubercolosi) né la persistenza di bacilli vivi nell'ospite asintomatico (infezione). Essi hanno un valore diagnostico limitato in presenza di sintomi e la loro sensibilità e specificità sono insufficienti. Con una sensibilità di circa il 70–80%, più del 20% dei pazienti con tubercolosi presenta IGRA negativi, mentre un IGRA positivo non necessariamente spiega i sintomi, indicando che il paziente ha la tubercolosi. Nei bambini con sospetto di tubercolosi, i pediatri ritengono comunque utili i test immunologici, dato che nella malattia paucibacillare le colture dei campioni respiratori possono rimanere negative. Nonostante ciò, un test immunologico positivo non può distinguere tra tubercolosi e infezione da *M. tuberculosis*, mentre un test immunologico negativo non può escludere la tubercolosi (sensibilità dal 70% all'80%).

### 6.2 Raccolta dei campioni nei pazienti con possibile tubercolosi

Nella tubercolosi polmonare sospetta si raccoglie sul momento un primo campione di espettorato per sottoporlo immediatamente a un test di amplificazione diretta degli acidi nucleici (per es. Xpert® MTB / RIF, COBAS® TaqMan® MTB, vedi capitolo 6.3), mentre un secondo campione di espettorato viene raccolto dopo un'ora. Tale strategia ha di recente dimostrato di non essere inferiore alla raccolta di un campione alla mattina presto del giorno dopo. In tal modo si evitano ritardi nell'avvio del trattamento e un superfluo periodo di isolamento fino all'esclusione della tubercolosi tramite ulteriori risultati dei test, perché **non risulta necessario isolare l'aerosol di un paziente con una PCR diretta negativa** alla presenza di *M. tuberculosis* (MTB). In questa situazione, devono essere considerate diagnosi alternative, comprese neoplasie maligne o altre infezioni che mimano la tubercolosi e, contemporaneamente, viene raccomandata l'esecuzione di ulteriori test (compresa la broncoscopia con prelievo bioptico). In tali casi, parallelamente agli esami di laboratorio di patologia e citologia, vanno inviati sempre campioni bioptici anche al laboratorio di microbiologia senza loro precedente fissazione in formalina.

Nei pazienti incapaci di produrre espettorato spontaneamente, è necessario facilitare l'induzione dell'espettorato mediante un aerosol contenente soluzione salina ipertonica (con uso di salbutamolo). Questa procedura può sostituire di frequente la broncoscopia. È inoltre adeguata per i bambini in età scolare. I bambini di età inferiore a 5 anni non sono in grado di produrre espettorato; la procedura standard raccomandata prevede la raccolta di campioni di aspirato gastrico per il test mediante PCR, l'esame microscopico e colturale e, inoltre, il prelievo di feci per la PCR. 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 il rilevamento di *M. tuberculosis*.

## 6.3 Tecniche microbiologiche

### 6.3.1 Microscopia

L'esame microscopico in campo chiaro dello striscio di espettorato colorato (colorazione di Ziehl-Neelsen) o l'esame microscopico in fluorescenza (con utilizzo di auramina o di un suo derivato) fornisce una diagnosi presuntiva in caso di tubercolosi polmonare con una carica di bacilli elevata. Si tratta inoltre di un mezzo per valutare il potenziale di infettività relativo del paziente e, quindi, funge da indicatore della necessità di un'indagine ambientale. Al fine dell'identificazione di *M. tuberculosis*, la microscopia ha una sensibilità inferiore a quella dei test di amplificazione degli acidi nucleici e, in particolare, a quella degli 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 condurre test di resistenza. Per documentare la risposta al trattamento e per verificare l'efficacia del trattamento verso il suo termine, vanno condotti esami microscopici e colturali di controllo dell'espettorato.

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

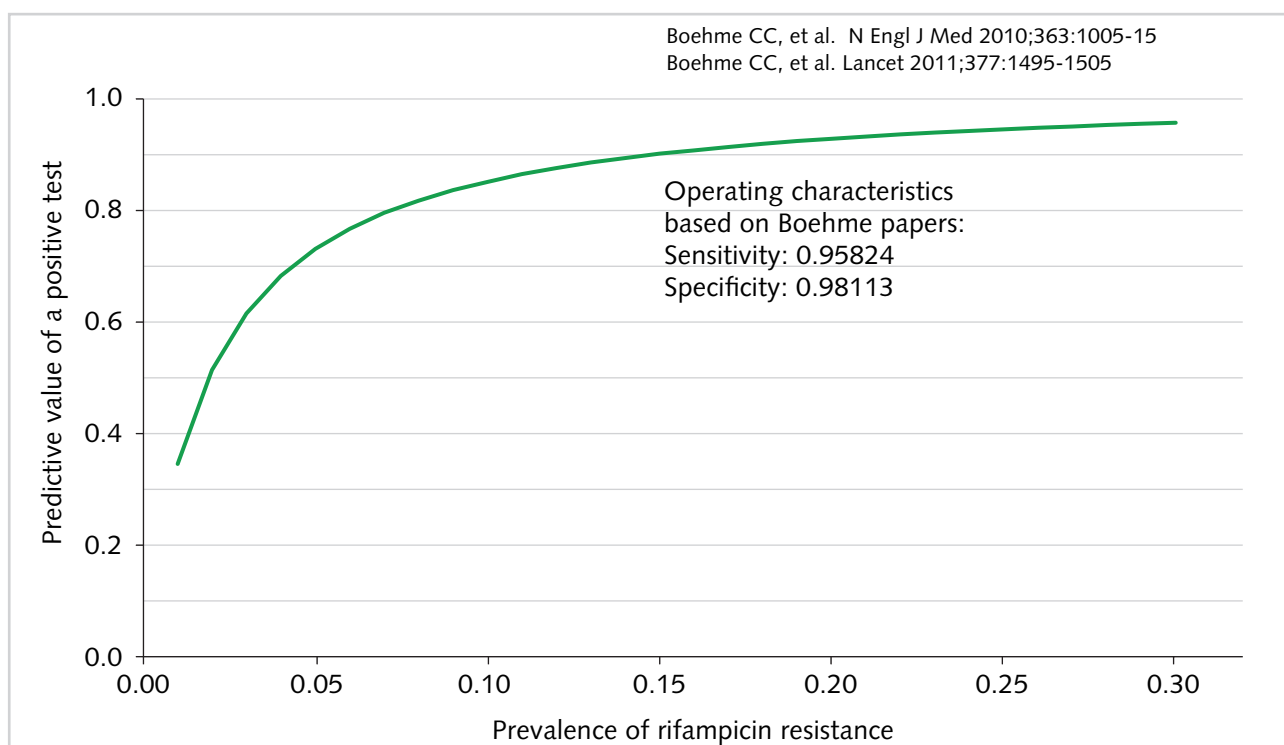
Le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici basate sulle reazione a catena della polimerasi di sequenze geniche specifiche vengono usate in micobatteriologia da più di 20 anni. Per rilevare con elevata sensibilità il complesso *M. tuberculosis* (MTB) si usa dal 2010 il test Xpert® MTB/RIF su campioni clinici senza pre-processazione e con un tempo di lavorazione inferiore a 2 ore. La componente MTB del test Xpert® MTB/RIF ha una sensibilità di rilevazione della presenza di MTB più elevata di quella della microscopia su striscio di espettorato. I casi di tubercolosi polmonare positivi all'esame microscopico di uno striscio di espettorato sono di regola positivi anche al test Xpert® MTB/RIF. I casi di striscio di espettorato microscopicamente positivo con risultato negativo al test Xpert® MTB/RIF sono normalmente causati da micobatteri non tubercolari.

È stata ora introdotta una seconda generazione del test Xpert® MTB/RIF denominata Xpert® MTB/RIF Ultra. Il test richiede una maggior quantità di espettorato e

sembra avere una sensibilità più elevata, soprattutto nei campioni paucibacillari (striscio negativo o pazienti con HIV), ma a spese di una più bassa specificità nel rilevamento della presenza di *M. tuberculosis*.

Le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici sono utili anche per rilevare le mutazioni responsabili della resistenza. Xpert® MTB/RIF esegue automaticamente un test altamente sensibile nei confronti della resistenza alla rifampicina (componente RIF) con uso di campioni clinici non processati. Nonostante ciò, data la bassa prevalenza della vera resistenza alla rifampicina nei ceppi comunemente isolati in Svizzera, Xpert® MTB/RIF mostra complessivamente un valore predittivo positivo relativamente basso. In pratica, una sostanziale percentuale di risultati del test Xpert® MTB/RIF positivi per la resistenza alla rifampicina sono falsi positivi. Il valore predittivo positivo migliora sostanzialmente, nel caso in cui il paziente abbia un rischio di farmacoresistenza elevato (anamnesi di trattamento pregresso, fallimento terapeutico, recidiva, contatto con casi con nota resistenza alla rifampicina, origine da una regione con elevata prevalenza di farmacoresistenza). Per quanto riguarda la Svizzera, una positività alla resistenza alla rifampicina nel test Xpert® MTB/RIF deve essere sempre confermata mediante un differente test per la resistenza prima di avviare un regime terapeutico per il trattamento della MDR-TB. La normativa richiede che tutti i ceppi rifampicina-resistenti vengano inviati al laboratorio nazionale di riferimento di Zurigo (cfr. 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 svizzera e con un centro di esperti per il trattamento della MDR-TB (vedi oltre).

**La Figura 6-1** (gentilmente fornita da Hans Rieder) illustra il limitato valore predittivo positivo (PPV) di un risultato positivo ottenuto con il test Xpert® MTB/RIF per la resistenza alla rifampicina. Il valore predittivo del test non dipende solo dalla sua sensibilità (95,8%) e specificità (98,1%), ma anche dalla prevalenza della resistenza alla rifampicina tra i casi di tubercolosi della rispettiva popolazione (per es. paese di origine, richiedenti l'asilo ecc.; cfr. figure 2-4 e 2-5):



**Fig. 6-1.** Valore predittivo di un risultato «rifampicina resistente» con Xpert MTB/RIF in funzione della prevalenza della resistenza alla rifampicina. Il valore predittivo negativo per la componente RIF di Xpert MTB/RIF (cioè nessuna mutazione rpoB rilevata) è solitamente molto alto e si può iniziare un trattamento per la tubercolosi sensibile ai farmaci.

Il valore predittivo negativo della componente RIF del test Xpert MTB/RIF (ossia nessuna mutazione di rpoB rilevata) è normalmente molto elevato e quindi può essere iniziato un trattamento per tubercolosi farmaco-sensibile.

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

- L'uso del test Xpert® MTB/RIF 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 al test Xpert® MTB/RIF 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 al test **Xpert® MTB/RIF risultano negativi** per la presenza di MTB sono considerati **non infettivi** e non richiedono l'isolamento.
- Per i pazienti con campioni respiratori che al test Xpert® MTB/RIF 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, deve essere esclusa una resistenza alla isoniazide, sia direttamente mediante PCR sia successivamente in isolati coltivati.

- Il test Xpert® MTB/RIF 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.
- Il test Xpert® MTB/RIF 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.
- Xpert® MTB/RIF 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).
- Xpert® MTB/RIF non sostituisce l'esame microscopico dello striscio di campioni per i controlli durante il trattamento né la coltura micobatterica per i test di resistenza.

Dal 2016 si richiede che i laboratori inviino i ceppi rifampicina-resistenti al Laboratorio nazionale di riferimento, in cui vengono eseguiti test di sensibilità genotipica e fenotipica supplementari (compresi quelli per i medicinali di seconda linea). Di grande importanza sono i test per i medicinali di seconda linea (fluorochinoloni e altri), con determinazione della minima concentrazione inibente. Tali risultati possono fornire una guida critica per il regime terapeutico in caso di tubercolosi con multifarmaco-resistenza tramite valutazione dell'utilità di alcuni medicinali. Le analisi molecolari, incluso il sequenziamento dell'intero genoma, consentono anche il rilevamento delle mutazioni di resistenza e il monitoraggio della trasmissione della MDR-TB.

Per il rilevamento di *M. tuberculosis* farmaco-sensibile e farmaco-resistente sono state sviluppate strategie genetiche alternative, per es. una combinazione di COBAS® TaqMan® MTB con test line-probe assay.

### 6.3.3 Colture di micobatteri e test di resistenza

In generale, la coltura mediante una combinazione di terreni solidi e liquidi è più sensibile dell'amplificazione di acidi nucleici ed è necessaria per l'esame della sensibilità fenotipica ai medicinali. Dal momento che 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 rapidi metodi molecolari potranno in futuro sostituire ampiamente le colture microbiologiche, dato che mostrano una buona equivalenza in termini di sensibilità e rilevamento della resistenza.

# 7

# Trattamento della tubercolosi

- 7.1 Schema terapeutico standard
- 7.2 Trattamento della tubercolosi farmaco-resistente
- 7.3 Situazioni speciali
- 7.4 Controllo del trattamento
- 7.5 Isolamento

## 7 Trattamento della tubercolosi

### 7.1 Schema terapeutico standard

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

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

La tubercolosi viene trattata con una combinazione di medicinali antitubercolari somministrati per un periodo di tempo di diversi mesi. I quattro medicinali antitubercolari di prima linea comunemente usati sono l'isoniazide, la rifampicina, la pirazinamide e l'etambutolo. I dosaggi attualmente raccomandati dalla Organizzazione Mondiale della Sanità vengono riassunti nella **Tabella 7-1** [4].

#### Trattamento standard della tubercolosi

*Fase iniziale o intensiva (mesi 1-2):*

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

*Fase di proseguimento (mesi 3-6):*

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

Denominazione breve: 2HRZE / 4HR

\* Mentre la maggior parte delle linee guida propugnano 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) [5].

Lo schema terapeutico efficace più documentato prevede la somministrazione giornaliera continua per sei mesi. Tutti i medicinali antitubercolari vengono somministrati una volta al giorno, se possibile di mattina. Durante la fase intensiva è fortemente scoraggiato il trattamento intermittente. Una fase di proseguimento intermittente (tre volte alla settimana) è raccomandata solo se tutti i medicinali vengono somministrati sotto controllo diretto. 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 prendono i medicinali

|              | Dose giornaliera (range) in mg per kg |            | Fase di proseguimento a intermittenza (tre volte alla settimana) |
|--------------|---------------------------------------|------------|--|
|              | Adulti                                | Bambini*   |  |
| Isoniazide   | 5 (4–6)                               | 10 (7–15)  | Solo adulti<br>10 (8–12)   |
| Rifampicina  | 10 (8–12)                             | 15 (10–20) | 10 (8–12)  |
| Pirazinamide | 25 (20–30)                            | 35 (30–40) | Non applicabile  |
| Etambutolo   | 15 (15–20)                            | 20 (15–25) | Non applicabile  |

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



a colazione, questo pasto dovrebbe essere costituito in prevalenza da carboidrati (e proteine) e limitare al minimo l'assunzione di lipidi (Figura 7-1).

Per semplificare la somministrazione del trattamento, si raccomanda l'uso di preparazioni combinate a dosi fisse (HRZE in una compressa e HR in una compressa). I pazienti affetti da tubercolosi in trattamento hanno bisogno del supporto del team di cura. Se si verificano interruzioni del trattamento, si suggerisce di riprendere il trattamento secondo la linea guida della Società Toracica Americana [5, Tabella 6]. La piridoxina (vitamina B6) viene somministrata con l'isoniazide a tutte le persone a rischio di neuropatia (per es. donne in gravidanza, neonati allattati al seno, persone infettate con il virus dell'immunodeficienza umana [HIV], pazienti con problemi di diabete, etilismo, malnutrizione o insufficienza renale cronica oppure pazienti in età avanzata) [5].

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

- Alcune 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 cavitaria che mostra ancora positività degli esami colturali dopo la fase intensiva. Nonostante ciò, esse suggeriscono anche di considerare i fattori clinici e lo stato HIV prima di decidere in merito alla necessità di prolungare il trattamento [5].

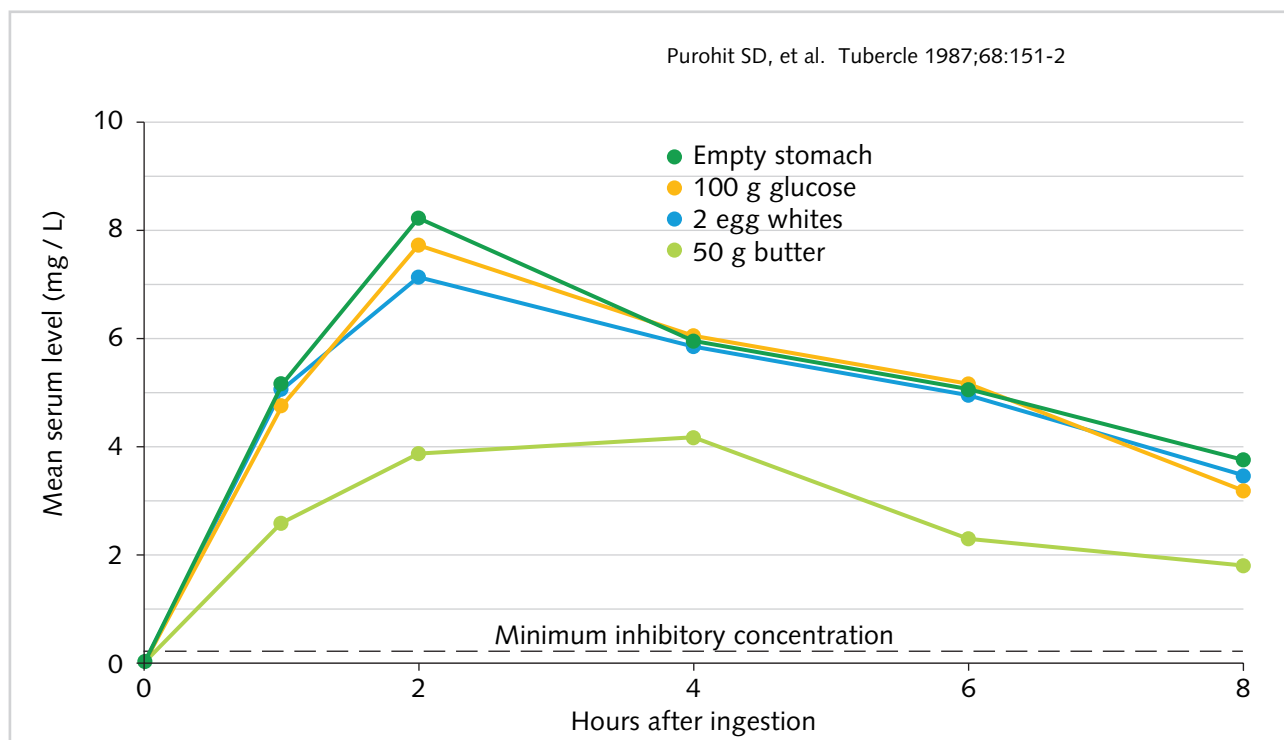


Figura 7-1. Impatto di un pasto contenente carboidrati, proteine o lipidi sulla farmacocinetica della rifampicina.

- 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 (settica) grave: è raccomandato un trattamento supplementare con corticosteroidi nel corso delle prime settimane.
- La tubercolosi causata da *M. bovis* è naturalmente resistente alla pirazinamide e quindi rende necessario un trattamento di 9 mesi di durata (con estensione della fase di proseguimento a 7 mesi, vale a dire 2HRE/7HR).
- Lo schema terapeutico per i ceppi resistenti alla sola isoniazide viene illustrato nel capitolo 7.2, mentre quello per i ceppi resistenti alla rifampicina è sempre istituito in collaborazione con uno specialista.

## 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 stimare la probabilità di resistenza prima di iniziare il trattamento contro la tubercolosi.

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

- sono stati sottoposti a trattamento farmacologico antitubercolare nel passato per uno o più mesi prima di questo episodio terapeutico; il rischio è particolarmente elevato se il trattamento è stato somministrato per diversi mesi senza mostrare efficacia (fallimento terapeutico) o se lo schema terapeutico non è stato 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, cfr. Figure 2-4 e 2-5, capitolo 2).

Per il trattamento di *M. bovis* naturalmente resistente alla pirazinamide, vedi capitolo 7.1.

Mentre un basso livello di monoresistenza alla isoniazide può essere controllato dallo schema terapeutico standard raccomandato, la resistenza alla rifampicina (con o senza concomitante resistenza all'isoniazide, che del resto è la più frequente) costituisce il principale fattore limitante per l'adeguatezza dello schema terapeutico scelto: l'esito del trattamento di tubercolosi resistenti alla rifampicina ha spesso risultati insoddisfacenti, qualora vengano usati unicamente medicinali di prima linea.

**Pertanto, la procedura standard raccomandata per la Svizzera, per lo meno nei pazienti con rischio elevato di farmacoresistenza, prevede l'esecuzione di un test molecolare per una mutazione del gene *rpoB***, che è associato alla resistenza alla rifampicina (cfr. capitolo 6.3.2). Se non sono presenti mutazioni, si inizia lo schema terapeutico standard. Se successivamente si scopre che il ceppo è resistente all'isoniazide o alla pirazinamide, si dovrà adattare lo schema terapeutico (vedi riquadro sottostante per la sola resistenza all'isoniazide).

In caso di sospetto elevato o dimostrazione di resistenza alla rifampicina, confermata dal Laboratorio nazionale di riferimento di Zurigo (vedi sopra), è probabile che si sia in presenza di tubercolosi MDR e si deve scegliere uno schema terapeutico alternativo in base alle più attuali linee guida internazionali [6]. È oltretutto necessario consultare sempre uno specialista. La presentazione e la discussione del caso su Internet nell'ambito del «gruppo di esperti MDR-TB» della Lega polmonare svizzera facilita lo scambio di conoscenze fra gli esperti.

#### **Schema terapeutico per la tubercolosi in presenza della sola resistenza all'isoniazide:**

Per una monoresistenza all'isoniazide, l'OMS raccomanda un regime di rifampicina, pirazinamide ed etambutolo (RZE) con levofloxacina per una durata di 6 mesi [7]. Questo schema terapeutico deve essere iniziato non appena si scopre 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 (in quest'ultimo caso si parla di tubercolosi multifarmaco-resistente [MDR])**

Prima di definire lo schema terapeutico insieme a uno specialista, occorre assicurarsi di aver inviato il ceppo al Laboratorio nazionale di riferimento di Zurigo per una conferma dei risultati di resistenza e per ulteriori test di resistenza molecolari e convenzionali. Il trattamento viene definito sempre con uno specialista, considerando le più attuali linee guida internazionali [6].

### 7.3 Situazioni speciali

**Bambini:** lo schema terapeutico per la tubercolosi nei bambini è uguale a quello applicato 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 di peso corporeo fino a 25 kg (Tabella 7-1). Il trattamento della meningite e della pericardite tubercolari può rendere necessaria l'aggiunta di un medicinale iniettabile e di corticosteroidi e deve essere condotto con la supervisione di uno specialista.

Il trattamento della malattia extrapolmonare e della malattia polmonare complicata nei bambini deve essere somministrato con la supervisione di un pediatra specializzato / specialista.

**Gravidanza e allattamento:** si raccomanda di usare lo 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 pazienti in terapia con determinati medicinali antiretrovirali si potrebbe impiegare 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 opportuno 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 misurare tali parametri con maggiore frequenza dopo l'avvio dello schema terapeutico standard. HRZ può causare un danno epatico da medicinali, che va sospettato nel caso in cui siano presenti sintomi di epatite e il livello di ALT sia  $\geq 3$  volte il limite superiore della norma oppure con livello  $\geq 5$  volte 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. Prima di tentare una graduale reintroduzione di rifampicina e isoniazide, si può usare un trattamento combinato con moxifloxacina, etambutolo e amikacina (15 mg/kg al giorno in una singola dose e.v.). La terapia può essere integrata con l'aggiunta di un fluorochinolone.

**Insufficienza renale:** se il valore di clearance della creatinina è  $< 30$  ml/min, si deve intervallare il dosaggio di etambutolo e di pirazinamide, portando la sua somministrazione a tre volte alla settimana. Se non è presente alcuna resistenza ad altri medicinali di prima linea, il medicinale può essere eliminato del tutto 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 controllo diretto:

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, vale a dire 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 o 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 autosomministrato 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.

**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 sistema del citocromo P450 epatico, che aumenta il metabolismo di molti principi attivi (per es. i **contraccettivi orali**, gli oppioidi, **gli anti-epilettici**, i **corticosteroidi**, **gli anticoagulanti** e molti altri). È essenziale raccogliere un'anamnesi farmacologica minuziosa dei medicinali assunti dal paziente e attuare le necessarie misure precauzionali. Si devono inoltre consultare i siti web specifici sulle interazioni farmacologiche.

**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 e, successivamente, 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).

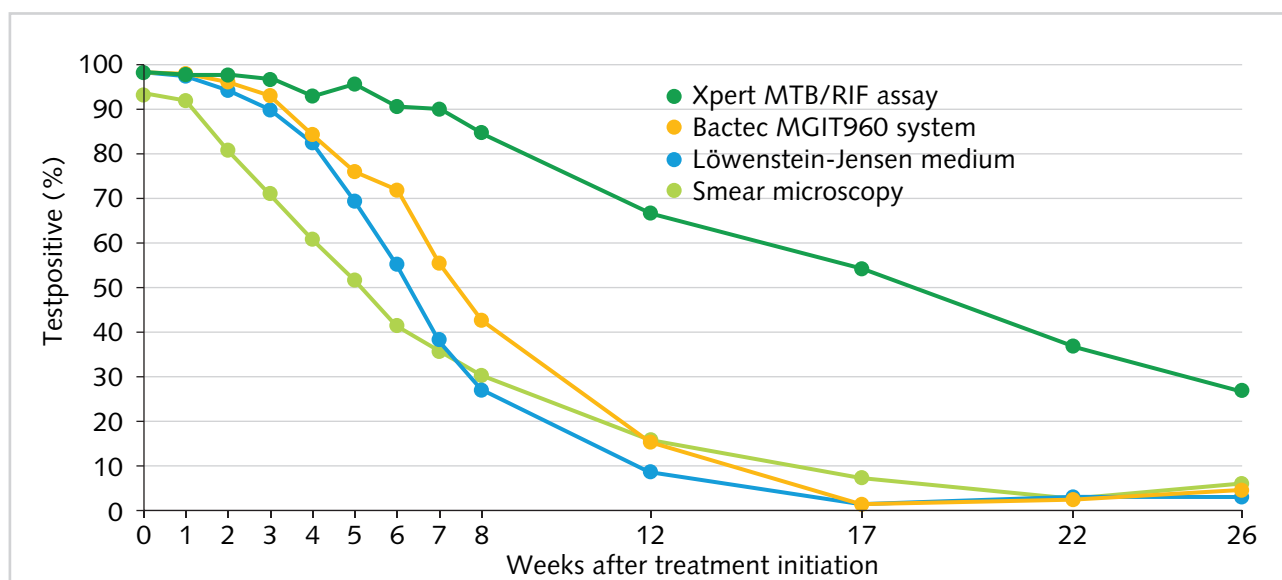


Figura 7-4. Andamento dei risultati dell'esame di campioni di espettorato mediante striscio, coltura e Xpert® MTB / RIF in 221 pazienti trattati con successo per tubercolosi polmonare (Lancet Respir Med 2013;1:462-70).

**Esame dell'espettorato nel corso del trattamento:** mediante controllo regolare di tutti i pazienti con tubercolosi polmonare con iniziale positività all'esame colturale è possibile valutare l'effetto del trattamento e il possibile sviluppo di farmacoresistenza. La valutazione dell'espettorato spontaneo 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.

Come illustrato in precedenza, si prevede che nel corso del trattamento il test MTB incluso in Xpert® MTB / RIF rimanga positivo per più di 6 mesi, per cui risulta inutile in questo periodo e in caso di sospetto di recidiva dopo il termine del trattamento (Figura 7-4).

**Controlli radiografici:**

l'esame mediante radiografia convenzionale o tomografia computerizzata a bassa dose del torace può essere utile per valutare indirettamente l'effetto del trattamento antitubercolare, ma non è indispensabile. 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 sospetto di tubercolosi

Lo scopo dell'isolamento dei pazienti – eccezionalmente in ospedale, ma preferibilmente a domicilio (purché le condizioni fisiche e sociali del paziente lo permettano) – è quello di prevenire la trasmissione di *M. tuberculosis* ad altre persone.

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

### 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 del paziente) viene mantenuto fino all'istituzione del trattamento antitubercolare e miglioramento clinico del paziente (riduzione della tosse e dell'espettorato, cessazione della febbre, miglioramento delle condizioni generali e dell'appetito, nessun effetto indesiderato da medicinali [in genere dopo 5–15 giorni]).

Va notato che in pratica tutti i contagi si verificano prima dell'inizio di una terapia antibiotica appropriata. Dopo aver iniziato la terapia, la contagiosità diminuisce rapidamente e non si rilevano trasmissioni di micobatteri documentati da uomo a uomo.

Ogniquale volta è ammissibile dal punto di vista clinico (il paziente non è troppo malato), la procedura più sicura è quella di praticare una terapia adeguata e dimettere il paziente dall'ospedale il più presto possibile.

Grazie a una chemioterapia 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 per le prime 2 settimane di terapia efficace.

Se l'ospedalizzazione di un paziente con tubercolosi polmonare confermata (o tubercolosi extrapolmonare con lesioni aperte con la possibilità di produrre aerosol) è indicata nell'interesse del paziente e non può essere evitata, è necessario un isolamento aerogeno per prevenire la trasmissione nosocomiale.

L'isolamento aerogeno (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 un'unità di trattamento aria speciale ed una elevata capacità di ventilazione: pressione negativa monitorata rispetto all'area circostante, sei ricambi d'aria all'ora, aria esausta immessa direttamente all'esterno o fatta ricircolare dopo filtrazione HEPA prima della reimmissione. Queste specifiche tecniche sono **raccomandate** per i pazienti con tubercolosi farmaco-sensibile (ossia dovrebbero essere usate se disponibili) e **obbligatorie** per i pazienti con tubercolosi multifarmaco-resistente (vale a dire i pazienti vengono trasferiti in un'istituzione con impianti tecnici a disposizione).
- Se non è disponibile un impianto a pressione negativa o con ventilazione con filtrazione HEPA, si raccomanda in alternativa un ricambio d'aria regolare mediante apertura delle finestre ogni ora.
- Per il **personale infermieristico e i visitatori**, si raccomanda di indossare una maschera tipo N95 o una semimaschera filtrante FFP2 (conforme alla norma EN 149) o respiratori di livello elevato (semimaschera FFP3 obbligatoria in caso di tubercolosi multifarmaco-resistente), indossata correttamente prima di entrare nella stanza e tolta dopo esserne usciti.



- **I pazienti che lasciano la camera di isolamento**, per es. per esami o per una camminata al di fuori dell'ospedale, devono indossare una mascherina chirurgica (EN 14683 tipo II o tipo IIR) all'interno dell'istituzione per il contenimento della fonte di infezione.
- Ogni istituzione medica che tratta i pazienti affetti da tubercolosi è obbligata a implementare tutte le misure protettive contro la trasmissione della tubercolosi che risultano necessarie conformemente allo stato dell'arte. 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).<sup>2</sup>

Laddove possibile, il paziente deve essere dimesso per un trattamento ambulatoriale 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 oltre). 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 dopo l'inizio del trattamento (**Figura 7-4**).

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 hanno caverne. Pertanto, nella maggior parte dei casi non ne è richiesto l'isolamento. Tuttavia, i membri della famiglia che accompagnano un tale bambino in una struttura ospedaliera possono avere una tubercolosi contagiosa e devono indossare mascherine chirurgiche in queste strutture, fino a quando non sarà esclusa per loro la tubercolosi polmonare.

### 7.5.3 Durata dell'isolamento

L'isolamento (nell'ospedale o a domicilio) per i **pazienti in trattamento** viene terminato 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;
- è in atto una riduzione della frequenza della tosse, che al momento è rara o assente;
- è clinicamente osservabile una risposta al trattamento;
- non vi è evidenza né sospetto di farmacoresistenza (se non trattata di conseguenza).

Nei pazienti affetti da tubercolosi multifarmaco-resistente (MDR-TB) che presentano tosse e positività allo striscio dell'espettorato, le misure di isolamento possono dover essere prolungate e concordate con centri di esperti. Lo stesso vale per la durata dell'isolamento al domicilio del paziente con MDR-TB.

<sup>2</sup> Per informazioni più dettagliate riguardanti le misure di protezione: Jost M, et al. La tubercolosi sul posto di lavoro – Rischi e prevenzione. 3ª edizione, Suva 2010, codice articolo 2869/35 (tedesco, francese, italiano)

# 8

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

- 8.1 Sistema di dichiarazione e sorveglianza
- 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

La dichiarazione di qualsiasi caso di tubercolosi è obbligatoria (Legge sulle epidemie). 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 latente 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 fatta la diagnosi al paziente 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 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 scomparsi prima. Va compilato il formulario seguente: **Dichiarazione di referti clinici** entro una settimana<sup>3</sup>.
- **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. Può inoltre inoltrarne una copia alla Lega polmonare cantonale.

Il medico cantonale o, se incaricata da quest'ultimo, la Lega polmonare cantonale, decide se condurre o no 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, la lega polmonare cantonale deve 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 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. L'Ufficio federale della sanità pubblica invia un promemoria al medico cantonale per raccogliere informazioni dai medici curanti. I medici cantonali di molti cantoni incaricano le rispettive leghe polmonari cantonali di raccogliere le informazioni. La consultazione regolare dei medici curanti nel corso del trattamento, da parte del medico cantonale o della lega polmonare, aiuta ad avere informazioni più complete sull'esito dei trattamenti.

#### 1. Guarigione

Ciclo di trattamento completo con documentata conversione del risultato dell'esame colturale da positivo a negativo (si applica ai casi di tubercolosi polmonare con esame colturale iniziale positivo).

#### 2. Trattamento concluso

Trattamento completato senza negativizzazione documentata delle colture.

#### 3. Mancanza di aderenza al trattamento

Interruzione del trattamento da parte del paziente per due o più mesi consecutivi.

#### 4. Fallimento terapeutico

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

#### 5. Decesso durante il trattamento antitubercolare o prima di iniziare il trattamento

A causa della difficoltà a determinare la causa di morte, l'OMS richiede solo la dichiarazione di avvenuto decesso per qualsiasi causa durante il trattamento. In Svizzera si raccomanda di distinguere tra 1) «morte dovuta a tubercolosi» e 2) «morte dovuta a causa diversa dalla tubercolosi». In questo caso la «causa» è definita come il motivo primario di morte, ossia la condizione scatenante la catena di eventi che ha portato al decesso.

#### 6. Trasferimento

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

#### 7. Altro / sconosciuto

Per es. il paziente è ancora in trattamento 12 mesi dopo il suo inizio. Questo non dovrebbe essere un evento frequente e l'UFSP cerca di classificare questi esiti in una delle categorie sopra esposte.

L'esito del trattamento della tubercolosi MDR viene raccolto in modo analogo<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> [www.bag.admin.ch/tubercolosi](http://www.bag.admin.ch/tubercolosi)

<sup>4</sup> Per i dettagli raccolti sugli esiti, si vedano i formulari di dichiarazione alla pagina Internet [www.bag.admin.ch/tubercolosi](http://www.bag.admin.ch/tubercolosi)

# 9

# Vaccinazione con BCG

## 9 Vaccinazione con BCG

La vaccinazione con BCG non è più raccomandata per tutte le persone con residenza permanente in Svizzera.

Il calendario vaccinale svizzero per il 2018 [www.bag.admin.ch/calendariovaccinale](http://www.bag.admin.ch/calendariovaccinale), 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 a dei neonati o bambini < 12 mesi (suscettibili di sviluppare una tubercolosi disseminata) esposti a un rischio elevato di contagio. Si tratta di bambini, i cui genitori provengono da regioni a elevata incidenza tubercolotica e che vi ritornano. Un'incidenza di 50 casi per 100'000 abitanti è raccomandata come valore soglia [www.who.int/tb/country/data/profiles/en/](http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/). Non vi è alcuna indicazione per una vaccinazione BCG per viaggi (ad.es per vacanze) di durata limitata.»

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

La protezione di 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 zero all'80% di protezione negli adulti). I motivi dell'incompletezza e, spesso, della variabilità della protezione rimangono oscuri, ma evidentemente questi aspetti sono più strettamente correlati al tipo di protezione indotta dai micobatteri (immunità mediata da cellule T effettrici e non da cellule T della memoria centrale) e forse anche alle interazioni con le varie specie di micobatteri ambientali piuttosto che all'inefficacia del vaccino. 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 due o tre decenni. Molti hanno interrotto la somministrazione di BCG, talvolta con l'eccezione di alcuni segmenti di popolazione [www.bcgatlas.org](http://www.bcgatlas.org).

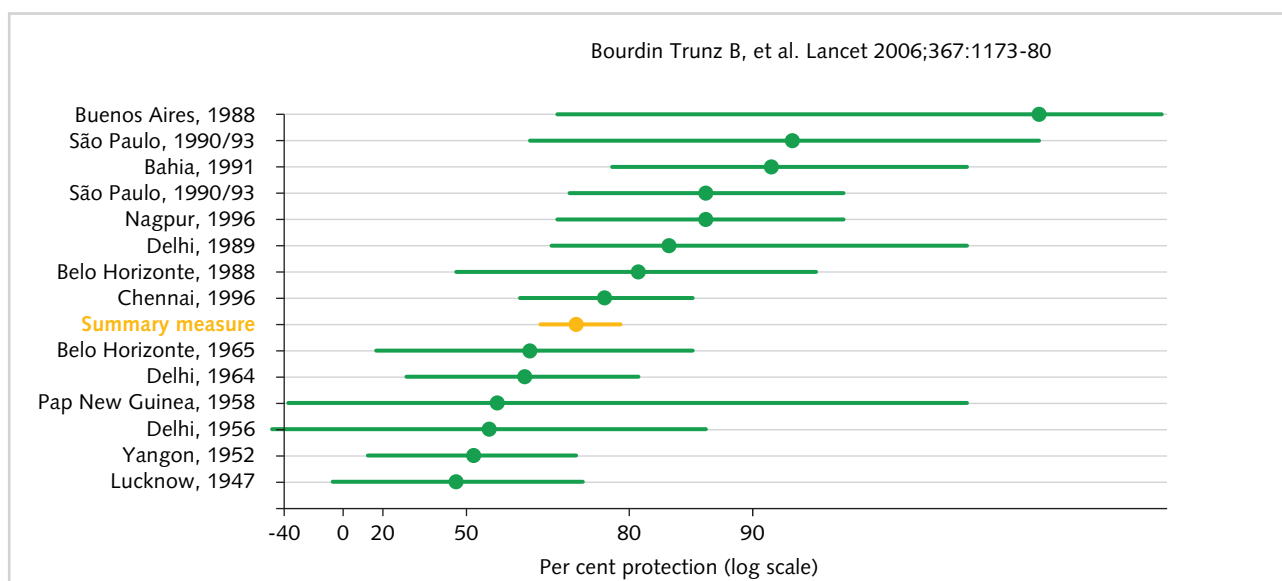


Figura 9-1. Protezione della vaccinazione con BCG contro la meningite tubercolare in studi retrospettivi.



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 di indagine ambientale, diagnosi e trattamento.

Il trattamento delle complicazioni da BCG può richiedere la consulenza di un esperto. 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 anche disseminata.

# 10 Tubercolosi e persone richiedenti l'asilo

## 10 Tubercolosi e persone richiedenti l'asilo

La stragrande maggioranza dei casi di tubercolosi in Svizzera è osservata nelle persone di origine straniera (capitolo 2). Dopo il 2005 e sino alla fine del 2017 i richiedenti l'asilo costituivano l'unico gruppo di popolazione soggetto a screening (in base a origine geografica, anamnesi e sintomi) per la tubercolosi al momento della richiesta di asilo. Una versione generica dello strumento di screening usato è disponibile al sito [www.tb-screen.ch](http://www.tb-screen.ch). Dal 2018, nei centri di accoglienza federali non è più obbligatorio alcuno screening sistematico, ma lo strumento (tb-screen), incluso in un questionario esaustivo, è applicato alla maggior parte dei richiedenti l'asilo nell'ambito di un consulto volontario da parte del personale infermieristico.

Il sistema di screening (tb-screen stesso o integrato in mmcheck) permette l'identificato di persone con prevalente tubercolosi sintomatica. Tuttavia, alcuni casi vengono rilevati prima dello screening, in caso di arrivo ai centri di accoglienza di soggetti con malattia conclamata. Tuttavia, la maggior parte dei casi che si verificano in questa popolazione sono scoperti nei mesi o anni seguenti all'ingresso. La più tardiva manifestazione di tubercolosi può essere attribuita a diversi possibili motivi: ulteriore progressione da uno stadio non rilevato allo screening iniziale, riattivazione di un'infezione latente da *M. tuberculosis* presente al momento dell'immigrazione o progressione di un'infezione recente contratta dopo l'arrivo, comunemente in seguito a trasmissione da un migrante all'altro. La vigilanza permanente rimane quindi di importanza fondamentale. Pertanto, è necessario mantenere di continuo un livello di guardia elevato, in particolare nei riguardi di qualsiasi persona originaria di paesi con incidenza di tubercolosi molto più elevata che in Svizzera. Se si rilevano sintomi, è necessario eseguire celermente un esame radiografico del torace, seguito da un esame dell'espettorato in caso di anomalie radiologiche indicative di tubercolosi.

In linea di principio, i richiedenti l'asilo affetti da tubercolosi sono autorizzati a portare a termine il loro trattamento in Svizzera, a condizione che il medico curante dichiari il caso in tempi rapidi alla Segreteria di Stato della migrazione (SEM) <sup>5</sup>.

Questo accordo tra UFSP e SEM non influenza la decisione sull'eventualità di concedere o no l'asilo, ma comporta il posticipo di qualsiasi misura di espulsione fino al termine del trattamento antitubercolare. L'accordo si applica solo alla tubercolosi e non all'infezione latente da *M. tuberculosis*. Esso può non essere applicato, qualora sia già stata stabilita la data di espulsione in un paese dell'Unione Europea ai sensi della Convenzione di Dublino. In tal caso, il medico 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 ritorno) <sup>6</sup>.

<sup>5</sup> <https://www.tbinfo.ch/it/formulari/rapporto-medico-sem.html>

<sup>6</sup> [www.sem.admin.ch/sem/it/home/publiservice/weisungen-kreis-schreiben/asylgesetz/rueckkehr\\_und\\_wiedereingliederung.html](http://www.sem.admin.ch/sem/it/home/publiservice/weisungen-kreis-schreiben/asylgesetz/rueckkehr_und_wiedereingliederung.html) e <https://www.sem.admin.ch/sem/it/home/rueckkehr/rueckkehrhilfe.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 usare 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 dal comune del luogo di residenza ai sensi della Costituzione federale (cfr. 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 latente 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 per l'infezione latente.

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, che non costituisce motivo di esenzione dalla loro condivisione. L'assicurazione malattie copre i costi che eccedono una franchigia definita (che è pari ad almeno CHF 300 all'anno, in funzione del profilo assicurativo scelto dall'assicurato). 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 e artt. 70 e seguenti OPI (Ordinanza sulla prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali) [8].

In genere, si può sospettare che l'infezione tubercolare latente (LTBI) o la tubercolosi siano correlate all'attività professionale solo dopo che è avvenuto un contatto con un caso di tubercolosi contagiosa sul luogo di lavoro. Tale sospetto deve essere dichiarato 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 LTBI).

Tubercolosi e LTBI causate da un'attività professionale in istituzioni sanitarie sono riconosciute come «malattie professionali» ai sensi dell'articolo 9, capoverso 1 della Legge federale sull'assicurazione contro gli infortuni (LAINF) e dell'allegato 1 dell'Ordinanza sull'assicurazione contro gli infortuni (OAINF). In queste situazioni, i costi del trattamento dopo conversione del risultato di un test per LTBI da negativo a positivo sono in genere coperti.

Tuttavia, anche i lavoratori al di fuori delle istituzioni sanitarie, per es. quelli occupati in servizi per l'immigrazione, prigionie o servizi sociali, possono contrarre la tubercolosi o la LTBI. Se sono soddisfatte le condizioni dell'art. 9 cpv. 2 LAINF, per questi lavoratori viene riconosciuta la «malattia professionale». 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 situazioni o lavori con un rischio tipicamente elevato di esposizione a *M. tuberculosis* sono normalmente coperti da queste disposizioni, altri casi sospetti di LTBI o tubercolosi di origine professionale senza però un rischio elevato di esposizione a *M. tuberculosis* specificamente associato alla professione richiedono un'argomentazione più convincente per poter avere il riconoscimento di «malattia professionale».

Se l'assicurazione contro gli infortuni riconosce un caso di tubercolosi o LTBI come «malattia professionale», essa coprirà i costi medici (esami e trattamento) sostenuti. Se il risultato degli esami per la tubercolosi o la LTBI è negativo, l'assicuratore coprirà analogamente i costi dei test, a condizione che il motivo per questi esami sia stato un sospetto legittimo di LTBI o tubercolosi e se la richiesta di indennizzo individuale sia riconosciuta ai sensi dei principi precedentemente esposti. Tuttavia, non saranno coperti i costi per i test iniziali (qualsiasi sia il risultato) e i test di controllo con risultati negativi che possono essere eseguiti in istituzioni con un rischio elevato di esposizione secondo quanto esposto al capitolo 4.2.

### 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 latente 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 Stranieri residenti illegalmente (sans-papiers)

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'articolo 3 cpv. 1 LAMal, ogni persona domiciliata in Svizzera deve assicurarsi o farsi assicurare dal proprio rappresentante legale per le cure medico-sanitarie entro tre mesi dall'acquisizione del domicilio o dalla nascita in Svizzera. Dal punto di vista legale questa disposizione si applica anche alle persone che soggiornano in Svizzera senza un permesso di dimora valido («sans papiers»). 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'articolo 12 della Costituzione federale, esiste un diritto costituzionale all'aiuto in situazioni di bisogno. Infatti, chiunque si trova nel bisogno e non è in grado di provvedere a sé stesso ha diritto d'essere aiutato e assistito e di ricevere i mezzi indispensabili per un'esistenza dignitosa. Questo diritto è valido anche per i «sans-papiers». In definitiva i costi sono coperti dal cantone e/o dal comune di residenza o di dimora.

Ulteriori informazioni dettagliate sulla sanità per i «sans-papiers» sono reperibili sulla «piattaforma nazionale dell'assistenza medica ai sans-papiers»:

[www.tbinfo.ch/it/centro-di-conoscenze/migrazione/sans-papiers.html](http://www.tbinfo.ch/it/centro-di-conoscenze/migrazione/sans-papiers.html)

### 11.6.3 Somministrazione di medicinali sotto controllo diretto (DOT)

In determinate circostanze (vedi sopra) è indicata la somministrazione di medicinali sotto controllo diretto (DOT).

Il medico cantonale può prescrivere questa misura. Nella maggior parte dei cantoni, la DOT viene attuata da un professionista della sanità della Lega polmonare cantonale. 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 mostri irregolarità o non si attenga alla terapia.

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 le due possibilità di fatturazione seguenti.

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 perché sia rimborsata dalla sua cassa malati. Questo è tuttavia possibile solo se l'organismo che provvede alla somministrazione dei medicinali è un medico o un fornitore di prestazioni riconosciuto ai sensi delle disposizioni della LAMal (personale infermieristico, personale ausiliario e organizzazioni che erogano prestazioni su incarico del medico, secondo quanto stabilito negli articoli 49 e 51 della OAMal). Per la somministrazione dei medicinali nello studio medico da parte di personale non medico (come attività delegata) si può applicare una posizione della tariffa Tarmed (00.0150; stato: 2019). 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).

# 12 Informazioni e indirizzi utili

12.1 Opuscoli e altre pubblicazioni

12.2 Internet

12.3 Hotline tubercolosi per il personale medico

## 12 Informazioni e indirizzi utili

### 12.1 Opuscoli e altre pubblicazioni

Di seguito viene riportata una lista delle pubblicazioni disponibili presso il Centro di competenza tubercolosi [www.tbinfo.ch/it/centro-di-conoscenze/pubblicazioni.html](http://www.tbinfo.ch/it/centro-di-conoscenze/pubblicazioni.html):

#### Per i professionisti della sanità

- La tubercolosi in Svizzera – Linee guida per i professionisti della sanità, aggiornamento 2019 (F/G/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)
- Scale per la lettura del test cutaneo (reazione intradermica alla tubercolina)

#### Per il pubblico

- Opuscolo informativo sulla tubercolosi (f/d/i) (disponibile anche in formato elettronico)
- Foglio informativo sulla tubercolosi in 19 lingue, intitolato «Le FAQ sulla tubercolosi: le risposte alle domande più frequenti sulla tubercolosi» (disponibile solo in formato elettronico).

### 12.2 Internet

Sul sito [www.tbinfo.ch](http://www.tbinfo.ch) si possono consultare le seguenti informazioni (aggiornate di continuo):

#### Elenco di indirizzi

[www.tbinfo.ch/it/indirizzi-utili.html](http://www.tbinfo.ch/it/indirizzi-utili.html)

- Servizi cantonali specializzati in tubercolosi
- Persone a contatto per le indagini ambientali sovracantonali
- Persone a contatto nei Centri federali d'asilo
- Elenco degli indirizzi dei medici cantonali

- Interpreti interculturali
- Punti di consultazione sanitaria e prestazione di assistenza sanitaria ai «sans-papiers»
- Punti di consultazione per la tubercolosi nei paesi dell'Unione Europea
- Laboratori che praticano test IGRA
- Elenco dei medicinali antitubercolari disponibili in Svizzera

#### Altri servizi offerti

[www.tbinfo.ch/it/centro-di-conoscenze.html](http://www.tbinfo.ch/it/centro-di-conoscenze.html)

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

### 12.3 Hotline tubercolosi per il personale medico

Al numero telefonico **0800 388 388** sono a disposizione esperti per rispondere a domande del personale medico sul trattamento della tubercolosi. 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).

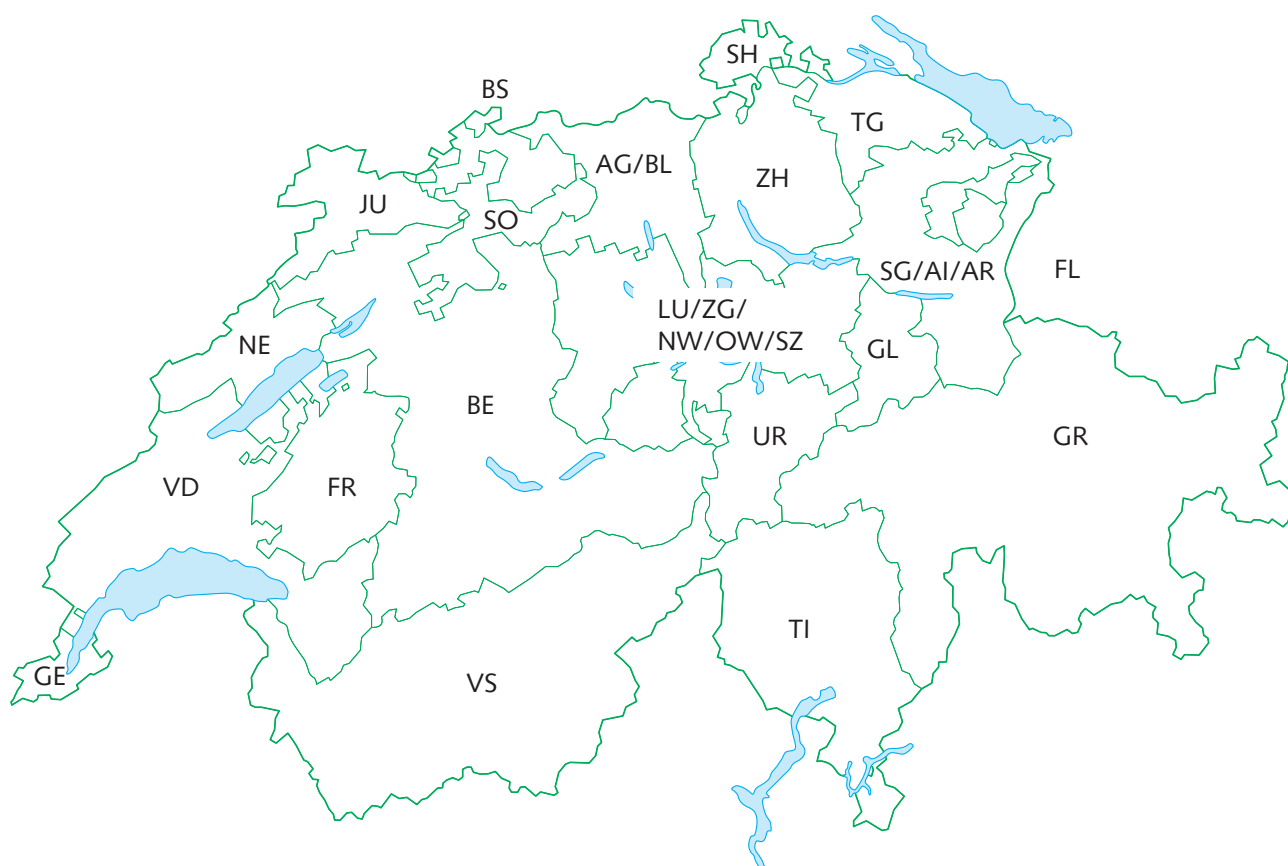
# 13 Bibliografia

## 13 Bibliografia

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization Document 2020; WHO/CDS/TB/2020.20
2. Bernhard S, Büttcher M, Heining 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
3. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36:925-49
4. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. WHO/HTM/TB/2017.05
5. 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;63:853-67
6. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). WHO/CDS/TB/2019.26
7. 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
8. Helbling P, Malli C, Tschannen M, Marty C, et al. La tubercolosi sul posto di lavoro – Rischi e prevenzione. Edizione rivista, Suva 2020, codice articolo 2869 / 35d (tedesco, francese, italiano)



# Servizi competenti tubercolosi



# Servizi competenti tubercolosi

## Aargau / Basel-Land

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

## Basel-Stadt

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

## Bern

Tel. 031 632 60 69  
tb.info@insel.ch  
www.infektiologie.insel.ch

## Fribourg

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

## Genève

Tél. 022 372 95 44  
cat.infirmieres@hcuge.ch  
www.hug-ge.ch/pneumologie/  
tuberculose

## Glarus

Tel. 055 640 50 15  
info@llgl.ch  
www.llgl.ch

## Graubünden

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

## Jura

Tél. 032 422 20 12  
tuberculose@liguepj.ch  
www.liguepj.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  
info@lpne.ch  
www.lpne.ch

## St. Gallen-Appenzell

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

## Schaffhausen

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

## Solothurn

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

## Thurgau

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

## Ticino

Tel. 091 825 60 25  
info@legapolm.ch  
www.legapolm.ch

## Uri

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

## Valais

Tél. 027 329 04 29  
liguepulmonaire@psvalais.ch

## Vaud

Tél. 021 623 38 00  
info@lpvd.ch  
www.lpvd.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.llv.li