

SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE in Lombardia



"Regolamento interno per i ricoverati del Sanatorio Morelli di Sondalo " (Anni '50)

Report - Luglio 2014



Regione Lombardia

Il presente report descrive il quadro della malattie infettive soggette a notifica relativo all'anno 2013 e fornisce alcuni approfondimenti relativi alla tubercolosi.

In allegato è riportato un estratto del documento "Interventi strategici per la prevenzione dell'infezione, la sorveglianza ed il controllo della malattia tubercolare in Regione Lombardia" di cui alla DGR 4489 del 13 dicembre 2012.

Quadro d'insieme

Le patologie più frequenti notificate sono le **malattie esantematiche infantili**, in particolare la varicella (243 casi per 100.000 abitanti) e la scarlattina (76 casi per 100.000 abitanti). La mononucleosi negli ultimi 5 anni ha una media di 302 casi/anno con un picco nell'ultimo anno di 391 casi.

Tab. 1. Frequenza di casi notificati di malattie esantematiche per anno (anno 2003-2013)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
MONONUCLEOSI INFETTIVA	385	370	257	230	262	329	266	279	300	276	391
PAROTITE EPIDEMICA	1.289	1.088	888	572	443	471	426	347	349	370	283
PERTOSSE	145	150	78	84	119	52	83	47	59	82	77
SCARLATTINA	8.040	6.366	6.270	6.597	6.406	7.076	6.295	6.219	7.815	8.900	7.713
VARICELLA	22.180	25.789	15.059	25.990	21.076	25.313	18.849	21.238	24.671	20.898	23.638

2

Attraverso il perseguimento degli obiettivi contenuti nel Piano Nazionale per l'Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015, tra cui l'offerta attiva di vaccinazione, si è assistito ad un netto decremento dei casi di morbillo con 703 segnalazioni nel 2013 di cui 431 casi confermati in laboratorio ed un tasso in Lombardia di 7,2 per 100.000 residenti (Italia 2013: 3,7 casi per 100.000¹).

Rispetto al contesto Europeo i Paesi che hanno riportato, tra il 1 Novembre 2012 e il 31 Ottobre 2013 il maggior numero di casi e anche le incidenze più elevate sono: Paesi Bassi, Regno Unito, Italia, Germania e Romania. Solo 11 Paesi hanno riferito meno di 1 caso di morbillo per milione di abitanti (soglia target di eliminazione).

In termini di frequenza seguono le **patologie gastrointestinali**: ai primi posti si attestano le salmonellosi non tifoidee (15 X 100.000 abitanti) e le diarree infettive (41 X 100.000 abitanti).

Le notifiche di listeriosi, in maniera simile al contesto epidemiologico europeo, sono andate aumentando negli anni con 67 casi nel 2013.

Dal 2005 si sono verificati meno di 200 casi anno di epatite A con due picchi nel 2009 e nel 2013. Nell'ultimo anno l'aumento dei casi è correlabile all'epidemia multistato che ha coinvolto diversi Paesi europei (Italia, Irlanda, Olanda, Francia, Gran Bretagna, Svezia), originatasi da frutti di bosco surgelati. A livello nazionale i dati delle notifiche pervenute al Ministero della Salute, integrati con i dati del Sistema Epidemiologico

¹ Fonte: Morbillo e Rosolia news, ISS

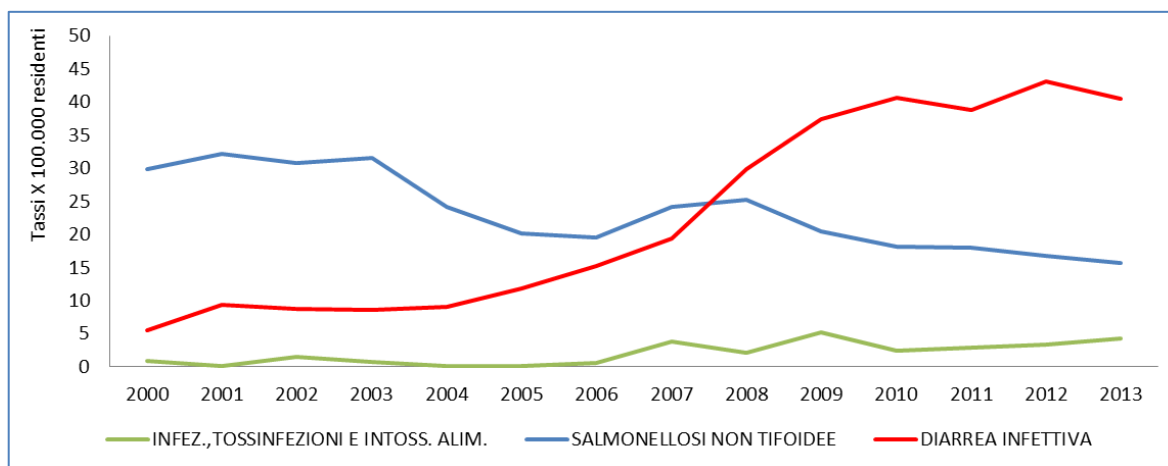
Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), aggiornato al 28 febbraio 2014, mostrano una riduzione del numero dei casi a partire da novembre 2013.

Tale flessione va considerata con cautela, in quanto il numero di casi negli ultimi mesi è comunque superiore a quello rilevato nello stesso periodo dei due anni precedenti. Per ulteriori approfondimenti si rimanda alle [pubblicazioni sul sito del Ministero della Salute](#).

Tab. 2. Frequenza casi di patologie ad interessamento prevalentemente gastrointestinale (anni 2003-2013)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
DIARREA INFETTIVA	795	842	1125	1456	1862	2883	3638	3996	3848	4185	3963
EPATITE A	512	247	138	197	153	182	396	169	147	144	342
GIARDIASI	45	37	48	33	48	41	35	36	56	49	49
LISTERIOSI	17	15	26	34	32	49	44	67	70	45	67
SALMONELLOSI NON TIFOIDEE	2.916	2.271	1.900	1.863	2.328	2.431	1.988	1.784	1.789	1.627	1.528
SHIGELLOSI				19	20	31	24	18	27	19	22

Figura 1. Trend tassi incidenza salmonellosi e diarree infettive (anni 2000-2013)



Le notifiche di salmonellosi, come visibile nel grafico sopra, continuano ad essere in diminuzione coerentemente al quadro europeo². I principali sierotipi circolanti in Lombardia sono illustrati nella Figura 2 a pagina 4.

Dopo un netto aumento dovuto anche al rafforzamento del sistema di sorveglianza, negli ultimi 5 anni le diarree infettive si attestano ad una media di 3926 casi. Gli agenti eziologici che sostengono le diarree infettive notificate sono nel 58% da *Clostridium difficile*, il 27% da enterovirus, il 14% da batteri (escluse le salmonelle) e il restante non noti. Negli ultimi cinque anni la media delle diarree sostenute da *Campylobacter* sono 524/anno con 687 casi verificatesi nel 2013 e colpiscono maggiormente i bambini al di sotto dei 4 anni. Le diarree infettive di origine virale notificate è a carico di bambini: il 60% delle diarree infettive da norovirus e il 90% di quelle da adenovirus si verificano al di sotto dei 9 anni.

² Fonte: Surveillance of six priority food- and waterborne diseases in the EU/EEA, ECDC, 9 Settembre 2013

Figura 2. Salmonellosi per sierotipi - anno 2013 (Fonte: Enternet Lombardia)

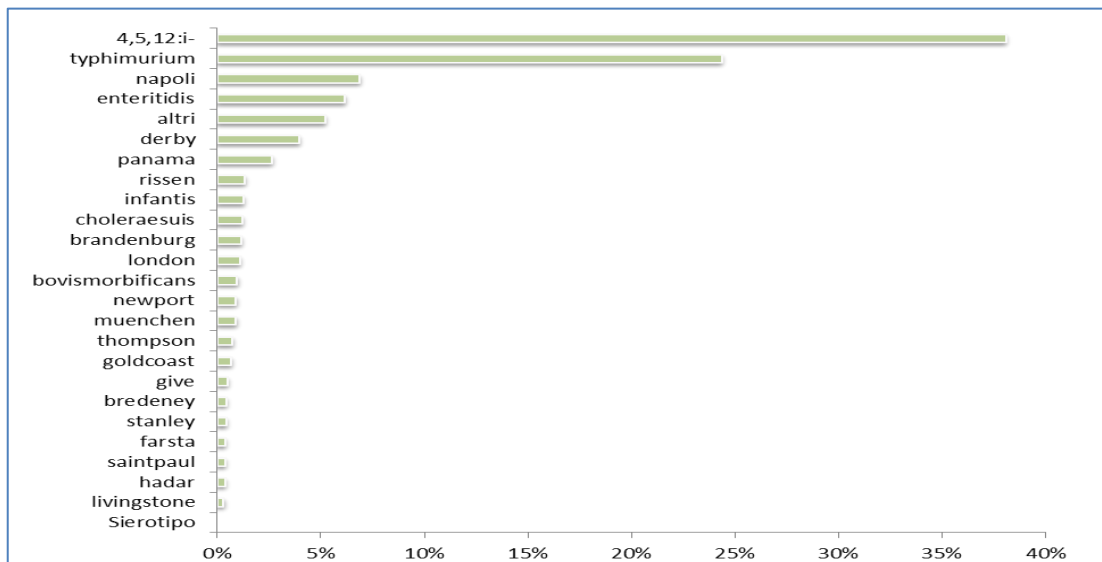


Figura 3. Frequenza diarree infettive per agente eziologico (anni: 2009-2013)

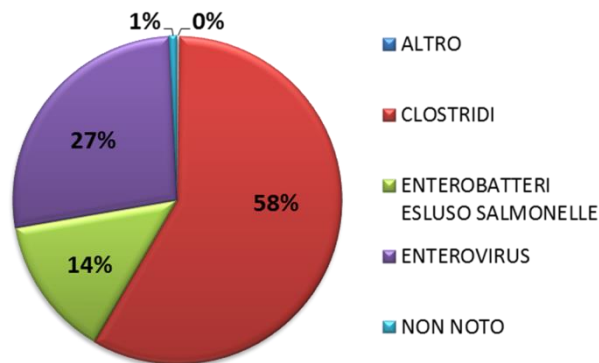


Figura 4. Frequenza diarree infettive batteriche per agente eziologico (anni: 2009-2013)

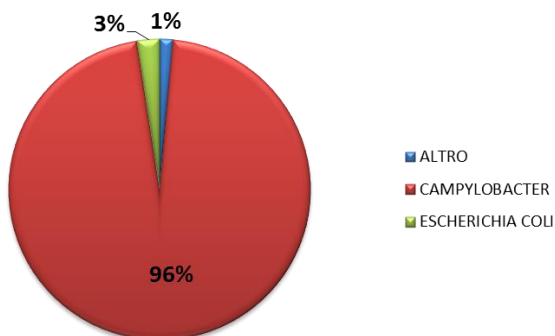
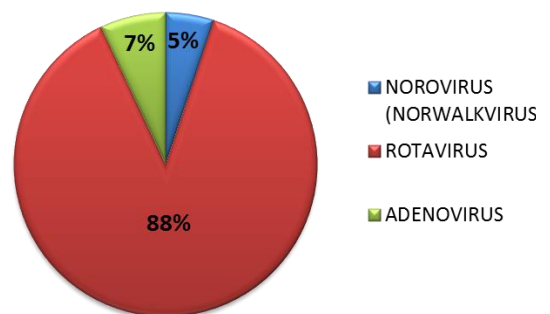


Figura 5. Frequenza diarree infettive virali per agente eziologico (anni: 2009-2013)



Tra le **malattie di interesse cutaneo**, il trend delle dermatofitosi si mantiene costante con 473 casi nel 2013. La notifiche per scabbia sono diminuite nell'ultimo decennio per arrivare ad una media di 1156 casi/anno (periodo di riferimento: 2009-2013).

L'andamento relativo alle patologie rilevanti in termini di gravità clinica, quali AIDS, epatite B e C, meningiti e malattie invasive batteriche è illustrato in Tabella 3.

Tab. 3. Frequenza di casi notificati per anno (anni 2003-2013)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
AIDS	489	472	442	337	353	310	307	274	257	245	259
EPATITE B	327	270	215	211	199	169	144	100	108	99	100
EPATITE C			3	30	50	31	23	29	31	33	40
LEGIONELLOSI	250	174	315	331	331	389	404	401	340	405	409
MALATTIA INVASIVA MENINGOCOCCICA	92	69	97	38	45	51	53	26	34	30	33
MALATTIA INVASIVA PNEUMOCOCCICA	77	82	62	97	143	170	213	269	302	296	322
MENINGITI BATTERICHE	89	67	103	86	71	63	73	68	76	68	62
MENINGO-ENCEFALITE VIRALE	108	81	115	118	133	158	128	103	127	119	127

Le malattie invasive pneumococcica hanno registrato in Lombardia 297 casi nel 2012 con un tasso di 3 X 100000 abitanti versus 1,32 a livello nazionale³ e le malattie invasive meningococciche si attestano a 33 casi nel 2013, dato assimilabile all'ultimo triennio.

Nel 2012 le nuove diagnosi di HIV segnalate in Lombardia sono state 1.062, di cui 1.023 a carico di soggetti residenti con un tasso d'incidenza del 10,5 per 100.000 abitanti (incidenza nuove diagnosi HIV in Italia 6,5 nuovi casi per 100.000 residenti). Il trend dei casi di AIDS è in costante diminuzione media di 278 casi/anno (periodo 2008-2012). Per ulteriori approfondimenti è possibile consultare il report 'Sorveglianza delle malattie infettive: focus HIV/AIDS'.

Tra le meningo-encefaliti di origine virale, in Lombardia nell'anno 2013 sono stati confermati 10 casi autoctoni da West Nile Virus, di cui 6 soggetti residenti nella provincia di Mantova, 2 in quella di Brescia e 1 nella provincia di Cremona; il decimo caso ha coinvolto due province in quanto il soggetto era residente a Lodi e trascorreva le sue giornate nell'area di Melegnano. Dal punto di vista temporale 8 casi si sono verificati in Agosto e 2 in Settembre. Il 30% dei casi ha un età compresa tra 45-65 anni e 9 su 10 sono di sesso maschile. Due pazienti, maschio di anni di 89 anni e maschio di 68 anni, portatori di altre patologie, sono deceduti per WND. Gli approfondimenti relativi ai risultati della sorveglianza di tipo veterinario e sui donatori sono consultabili sul report dedicato.

Rispetto alle altre Arbovirosi il quadro epidemiologico evidenzia che nel 2013 si sono verificati 42 casi importati di Dengue e due casi importati di Chikungunya. Negli ultimi anni si è rilevato un trend in aumento dei casi di importazione, soprattutto da Paesi che sono ad alta endemia di Dengue, quali il Sud-est asiatico e l'America del Sud (Brasile).

Le patologie meno frequentemente notificate per le quali non sono stati registrati casi nel 2012 sono: rabbia, epatiti virali non specificate, NANB, filariosi, lebbra, leishmaniosi cutanea, tifo esantematico, differite,

³ Fonte: ISS, Sistema di Sorveglianza MIB

tularemia, trichinosi e leishmaniosi cutanea. Sono stati riportati meno di 25 casi di: amebiasi, tetano, botulismo, malattia da CMV, leptospirosi, leishmaniosi viscerale, rickettsiosi, brucellosi, febbri tifoide.

Malattie infettive nelle diverse età

I tassi per le patologie infettive più comuni nei diversi gruppi d'età sono riportati in tabella 4. Nei bambini e giovani adulti le principali patologie sono di tipo esantematico e gastroenterico: ai primi posti si attestano varicella e scarlattina sotto i 5 anni, nei bambini e giovani adulti. Nei soggetti dai 25 ai 44 anni, sebbene i tassi siano drasticamente inferiori ai soggetti più giovani, le prime cause infettive sono la varicella, il morbillo, la scabbia e la tubercolosi.

Negli adulti dai 45 ai 64 anni i tassi si riducono ulteriormente: le principali patologie che colpiscono questi soggetti sono diarree infettive, tubercolosi e legionellosi.

I tassi di malattie infettive tornano a livelli rilevanti nei soggetti ultrasessantacinquenni, con diarree infettive, salmonellosi e legionellosi.

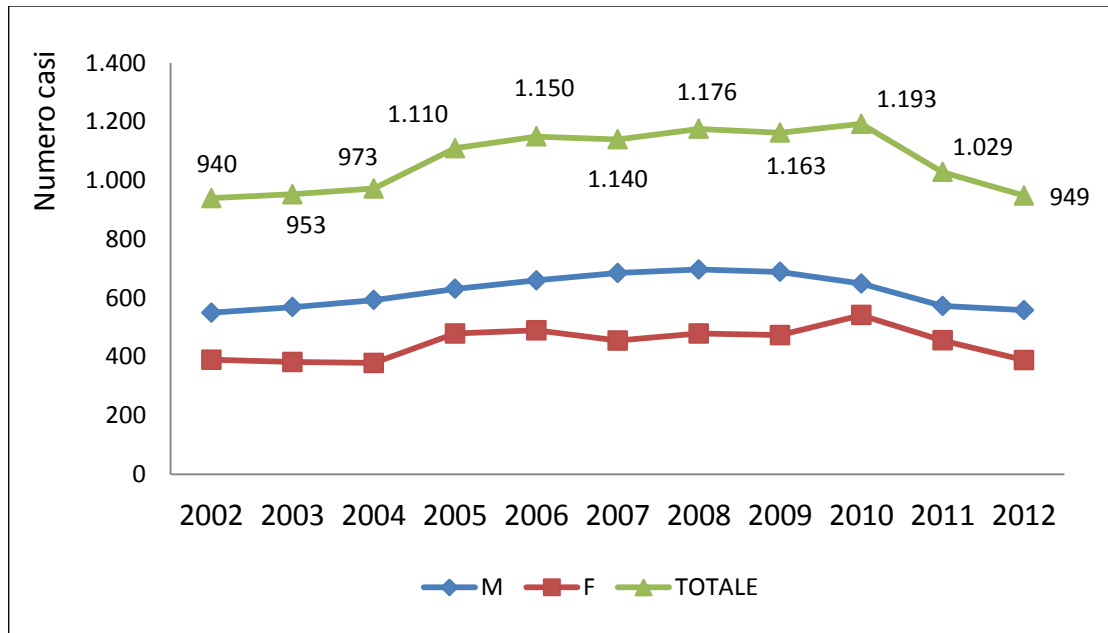
Tab. 4 Tassi per patologie infettive nelle classi di età

Classe d'età	Tassi età specifici x 100.000
Bambini sotto i 5 anni	
Varicella	3238
Scarlattina	1128
Diarrea infettiva	230
Salmonellosi non tifoidee	124
Scabbia	31
Bambini e giovani adulti (5-24 anni)	
Varicella	397
Scarlattina	130
Salmonellosi non tifoidee	21
Scabbia	20
Diarrea infettive	20
Adulti (25-44 anni)	
Varicella	34
Morbillo	14
Scabbia	13
Tubercolosi	11
Sifilide	9
Adulti (45-64 anni)	
Diarrea infettiva	9
Tubercolosi	6
Varicella	6
Scabbia	6
Legionellosi	5
Adulti anziani (>=65 anni)	
Diarrea infettiva	104
Salmonellosi non tifoidee	18
Legionellosi	11
Malattia invasiva pneumococcica	8
Tubercolosi	7

Tubercolosi

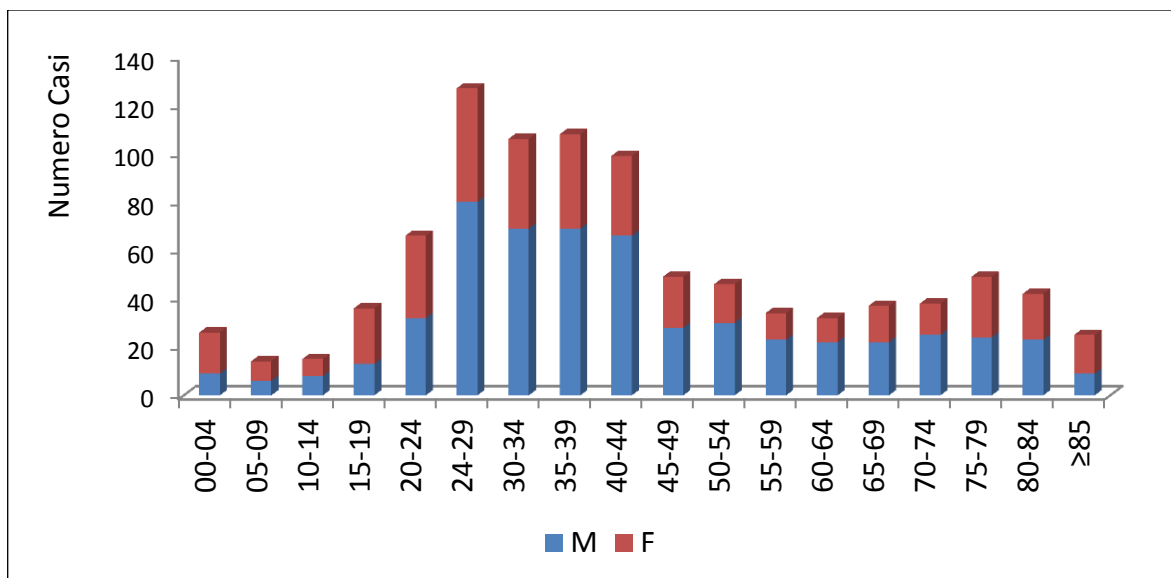
La tubercolosi in Lombardia ha un trend lievemente in diminuzione con un numero di notifiche in media di poco superiore a 1000 casi/anno per un tasso di 8,07 X 100000 abitanti che fa collocare la Lombardia e l'Italia tra i Paesi a bassa endemia⁴. Nell'anno 2013 sono state segnalate 889 nuovi casi di tubercolosi.

Figura 6. Trend dei casi di tubercolosi notificati per sesso e anno (anni 2002-2012)



La distribuzione per età evidenzia che le fasce più colpite sono i giovani adulti e adulti di sesso maschile.

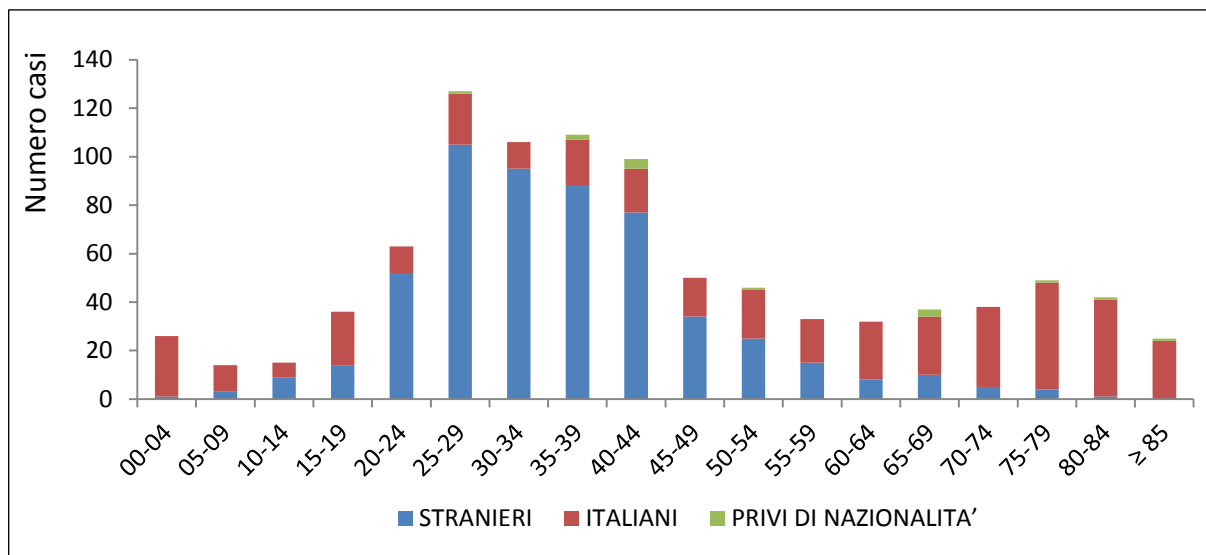
Figura 7. Numero di casi di TB notificati nel 2012, suddivisi per sesso e fasce d'età:



⁴ Fonte: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, ECDC Surveillance Report 2013

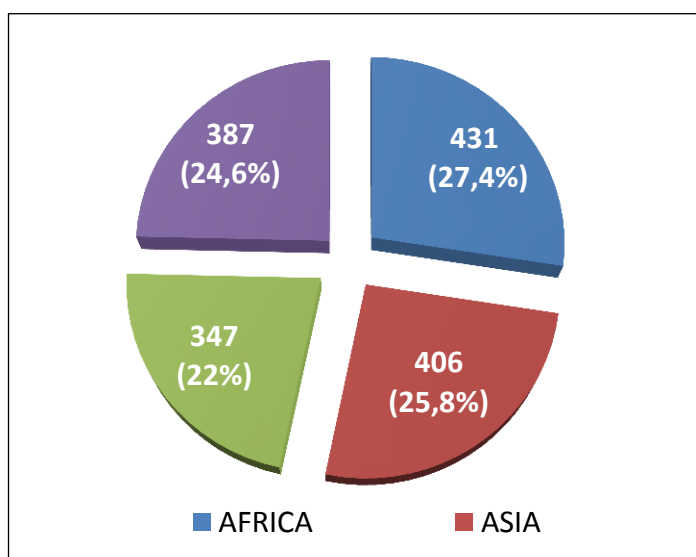
Come illustrato in figura 8, nel 2012 la diagnosi di tubercolosi in soggetti stranieri ha rappresentato il 58,6% dei casi. I bambini sotto i 10 anni che si sono ammalati sono prevalentemente italiani mentre i minori sopra i 10 anni e i giovani adulti sono soprattutto stranieri provenienti da Paesi ad alta endemia tubercolare.

Figura 8. Numero di casi di TB notificati nel 2012, suddivisi per nazionalità e fasce d'età



I casi notificati, suddivisi per area geografica di origine, nel quinquennio 2008 - 2012 sono illustrati in figura 9 con dettaglio in tabella 5.

Figura 9. Numero casi notificati per area geografica e paese, (anni 2008-2012)



Tab. 5 Paesi più rappresentati

Paesi	N°	%
Romania	261	16.6
Perù	212	13.4
Filippine	132	8.4
Marocco	106	6.7
Senegal	96	6.1
Pakistan	93	5.9
Ecuador	76	4.8
India	61	3.8
Cina	54	3.4

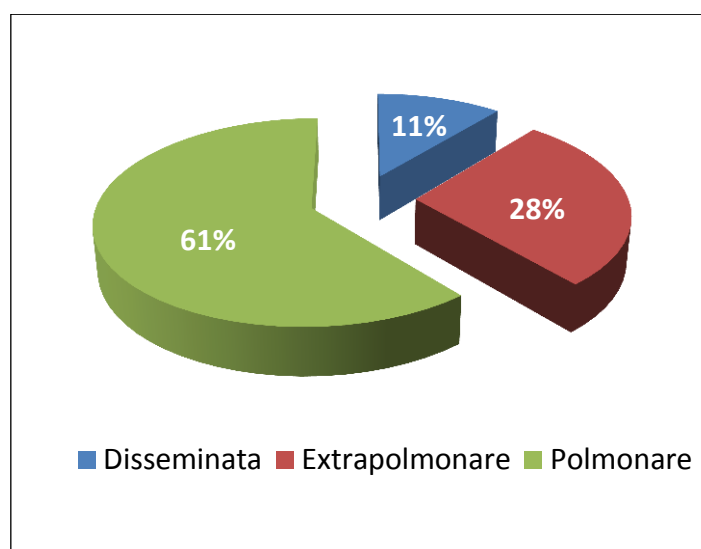
Tab. 6 Fattori di rischio individuali nei soggetti per i quali è stata fatta segnalazione di tubercolosi (periodo 2008 – 2012)

Fattori di rischio individuali	TOTALE casi	% sul n° segnalazioni TBC
AIDS	232	4,2
DIABETE	229	4,1
NEOPLASIE	270	4,9
IMMUNODEFICIENZA IDIOPATICA/IATROG.	80	1,4
IRC	71	1,2
ALTRE PATOLOGIE CONCOMITANTI	334	6,5
NON INDIVIDUATI	3314	60
SCHEDA NON COMPLETATA	980	17,7

E' da segnalare che il dato delle schede di notifica non completate nella variabile "fattori di rischio" si è molto ridotto negli ultimi anni, passando dal 36% ca del 2008 al 1% ca del 2012. Nello stesso periodo sono stati notificati 5 casi di tubercolosi in soggetti ospiti di istituti di pena.

Nel 2012 le tubercolosi con localizzazioni polmonari erano il 61% del totale dei casi notificati, quelle extrapulmonari il 28% e l'11% sono forme disseminate. Nelle maggior parte delle forme disseminate è presente il coinvolgimento delle vie respiratorie.

Figura 10. Presentazione clinica Tubercolosi



Nel quinquennio 2008/2012 la conferma di laboratorio della presenza del micobatterio tubercolare è stata ricercata in una quota pari al 93% dei casi segnalati.

Tab. 7 Conferme di laboratorio, anni 2008 - 2012

Anni	N° totale casi TBC	Isolamento MT
2008	1176	1014 (86,2%)
2009	1163	1019 (87,6%)
2010	1193	1057 (88,6%)
2011	1029	903 (87,7%)
2012	949	886 (93,3%)

Il sistema di sorveglianza permette di tracciare anche aspetti relativi alla presa in carico dei pazienti con tubercolosi; in tabella 8 sono illustrate le Unità Operativa che hanno preso in carico il paziente e in tabella 9 i motivi per le modifiche che sono subentrate nelle terapie dei pazienti seguiti dalle strutture.

Tab. 8 Unità Operativa che ha preso in carico il paziente (2706 dati non disponibili - Anni 2008-2012)

Unità operativa	N°	%
Malattie infettive	1183	42,1 %
Pediatria	94	3,35 %
Pneumologia	270	9,6 %
Villa Marelli*	1019	36,3 %
Altro	220	7,84 %
Fuori Regione	18	0,64 %
Totale	2804	100,0%

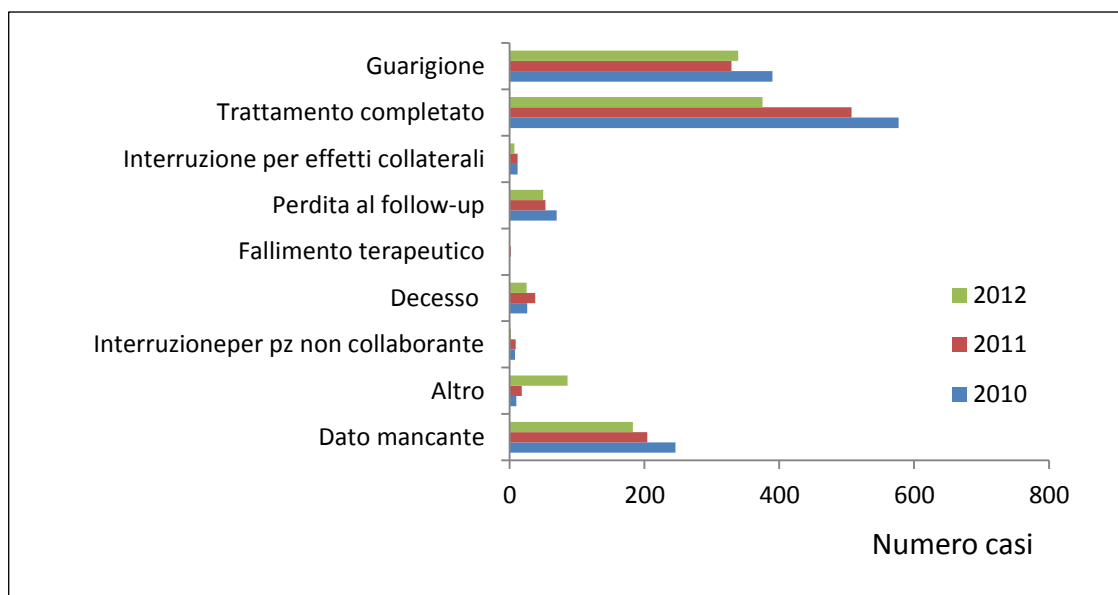
* Centro di Riferimento Regionale per la gestione clinica dei casi, afferente all'UO di Pneumologia dell'AO di Niguarda

Tab 9. Motivi per modifica terapia (2011/2012)

Motivi per la modifica della terapia	N°	%
Resistenza ai farmaci	17	25,3 %
Effetti collaterali	10	14,9 %
Sospeso/sostituito 1 farmaco	8	11,9 %
Aggiunto 1 farmaco	4	5,9 %
Risposta non soddisfacente alla cura	4	5,9 %
Non tubercolosi	5	7,4 %
Trasferimento	10	14,9 %
Bassa compliance	3	4,4%
Altro	6	8,9 %
Totale	67	100,0%

Come illustrato in figura 11, l'esito della terapia nel triennio 2010/2012 è la guarigione o il suo completamento in oltre il 70% dei pazienti. Tale dato riguarda tutte le forme tubercolari, anche quelle extrapulmonari, non infettive. In particolare, tra le forme con interessamento polmonare, quindi con caratteristiche di infettività, la percentuale di casi trattati con successo è del 63,4%. Questo dato, seppur in miglioramento negli ultimi anni di circa il 10%, è ancora lontano dall'obiettivo dell'OMS che prevede di trattare con successo l'85% dei casi di TBC polmonare. La quota mancante di schede di terapie non compilate, pari a circa il 17,6% dei pazienti, non consente di fornire un quadro completo dei pazienti realmente persi al follow-up (segnalati come tali sono il 4,8%).

Figura 11. Esito terapia (anni 2010-2012)



La quasi totalità delle tubercolosi osservate nella nostra regione è sensibile alle terapie convenzionali e pertanto caratterizzata da una buona risposta alla cura.

Negli ultimi anni sono circolanti nel mondo e in Europa micobatteri per i quali le comuni terapie non sono efficaci e necessitano l'utilizzo di farmaci detti di 'seconda linea', è stata pertanto rafforzata la sorveglianza prevedendo l'analisi sistematica di antibiotico resistenza dei ceppi isolati in Lombardia. Nella DGR n. IX/4489 del 13/12/2012 è stato sottolineato come tutti i ceppi di Micobatteri Tubercolari che giungono ai diversi laboratori debbano essere inviati presso il Laboratorio Regionale di Riferimento afferente alla S.C. di Microbiologia e Virologia dell'A.O. Niguarda di Milano, per l'allestimento della ceppoteca regionale.

Dai dati emersi dalle analisi di antibiotico resistenza effettuate nella ceppoteca regionale la percentuale di TB MDR (Multi Drug Resistant) è calcolata rispetto il numero di pazienti dei quali è stato inviato il ceppo al Laboratorio di Riferimento e si attesta attorno a valori tra il 4-6% negli ultimi 4 anni.

Inoltre sono disponibili i dati della tipizzazione degli isolati micobatterici da pazienti, utili su diversi versanti, in particolare in ambito clinico permettono di classificare il secondo episodio di tubercolosi come frutto di una riattivazione o di una reinfezione e di associare ai vari ceppi specifici pattern di farmaco- sensibilità.

Ai fini dei programmi di controllo della malattia, dopo l'inchiesta epidemiologica classica, la genotipizzazione ha dimostrato di essere uno strumento essenziale nelle indagini di contatto di caso di TB: in alcune epidemie che si sono avute nella nostra regione, negli ultimi anni, ha permesso di individuare la fonte di contagio e di descrivere l'evoluzione di un nuovo cluster epidemico.

Nel 2013 è stata effettuata la genotipizzazione con la tecnica MIRU-VNTR a 24 loci e i profili ottenuti sono stati inseriti nel database internazionale MIRU-VNTRplus che contiene 186 ceppi di riferimento.

Tra i ceppi analizzati, i più comuni in Lombardia sono:

28% quelli "indefiniti" nel loro complesso
22% Haarlem
12% LAM

I meno comuni sono il NEW-1, il Cameroon e il Ghana.

I ceppi "indefiniti" sono cosiddetti in quanto al momento non sono classificabili nel database internazionale probabilmente in quanto famiglie diversificatesi in tempi più recenti. E' interessante notare come alcuni ceppi circolino solo o principalmente nella popolazione straniera (Beijing, Cameroon, TUR, NEW-1, EAI e Delhi/CAS), altri sono presenti sia nella popolazione italiana che straniera, mentre il ceppo S è principalmente distribuito in quella italiana.

Tab. 10 Distribuzione dei ceppi (lineage) per tipologia di popolazione

Lineage	Italiani	Stranieri	Nazionalità non nota	Totale complessivo
Beijing		27		27
Cameroon		5		5
Delhi/CAS	1	47		48
EAI	3	37	1	41
Ghana	1	2		3
Harlem	37	71	2	110
LAM	25	35	4	64
NEW-1		2		2
H37Rv		1		1
S	27	8		35
TUR		9		9
Ugandal	1	5		6
URAL	2	5		7
X	2	7		9
Indefinito-1	31	32	1	64
Indefinito-2		1		1
Indefinito-3	11	24		35
Indefinito-4		2		2
Indefinito-5	2	2		4
Indefinito-6	7	3	1	11
Indefinito-7	1	1		2
Indefinito-8	2	6		8
Totale	153	332	9	494

Negli italiani (153) i ceppi principalmente presenti sono: Indefinito (35%), Harlem (24%), S (18%) e LAM (16%); rari sono EAI, Ugandal, URAL, X, Ghana e il Delhi/CAS. Negli stranieri (332), oltre al gruppo Indefinito (21%), prevalgono anche Harleem (20%), Delhi/CAS (14%), LAM (11%), EAI (11%) e Beijing (8%); meno comuni l'S e l'X (Tabella 10).

Considerando la suddivisione in macroaree geografiche dei ceppi presenti negli stranieri risulta che alcuni genotipi sono più presenti in popolazioni provenienti da alcune aree geografiche rispetto ad altre.

La tabella seguente evidenzia i ceppi suddivisi in macroaree di origine.

Tab. 11 Suddivisione ceppi in macroaree di origine

CEPPO/(n° ceppi totali)	ASIA	AFRICA	EST EUROPA	CENTRO E SUD AMERICA
Delhi/CAS (n°47)	44	3	-	-
EAI (n°37)	36	1	-	-
Beijing (n°27)	14	4	7	2
Haarlem (n°71)	2	25	29	14
LAM (n°35)	1	14	6	14
Indefinito (n°72)	3	17	34	14

Associando i diversi sistemi di classificazione basati sulle differenti tecniche di tipizzazione, i principali ceppi e le aree geografiche possono essere così raggruppati:

- ✓ la famiglia definita **Indo-Oceanic**, corrispondente al ceppo EAI, è diffusa nell'area dell'Oceano Indiano; analizzando i soggetti che hanno presentato questo ceppo, nella quasi totalità dei casi anche i nostri pazienti risultano di origine asiatica (34/40) e in particolare provenienti dalle Filippine (24/40), ma tra i restanti soggetti con medesimo ceppo abbiamo trovato tre italiani; la ricerca in MAINF di ulteriori dati anamnestici relativi a questi tre pazienti ha permesso in un caso di attribuire l'infezione ad un soggiorno in India, mentre per gli altri due casi non esistono ulteriori dati epidemiologici, in particolare non risultano segnalati contatti a rischio con stranieri.
- ✓ la famiglia **East Asian**, che include il Beijing, ceppo altamente prevalente in molti Paesi dell'Est e del Sud dell'Asia e che si sta diffondendo rapidamente, specialmente nell'Europa dell'Est. Anche dai dati regionali il ceppo Beijing si conferma presente prevalentemente nei pazienti di origine asiatica (14/27) e soprattutto in quelli provenienti dalla Cina (7/14). La seconda popolazione interessata da tale ceppo è tra i soggetti provenienti dall'Est Europa.
- ✓ la famiglia **East African-Indian**, che è prevalente nell'Africa dell'Est, nel Nord dell'India e in Pakistan, e include il Delhi/CAS; tale ceppo in Lombardia, nel 2013, è risultato presente nella quasi totalità dei casi in pazienti di origine asiatica, soprattutto provenienti dall'India e dal Pakistan (44/48); è stato individuato inoltre in un unico soggetto italiano che aveva peraltro soggiornato in Thailandia.
- ✓ la famiglia più recente dal punto di vista evolutivo **Euro-American**, che è la più frequente in Europa e nelle Americhe, si è anche diffusa in diversi Paesi dell'Africa e del Medio Oriente, e include i ceppi T, Haarlem, LAM, S e X . In particolare, attualmente in Lombardia, il ceppo Haarlem deve essere considerato autoctono.
- ✓ Un ulteriore dato significativo per quanto riguarda questa famiglia è la distribuzione al suo interno del ceppo S, che è sempre stato considerato autoctono in Italia - S per Sicilia e Sardegna - associato a soggetti originari, appunto, di Sicilia e Sardegna: l'analisi dei dati conferma infatti che questo ceppo è molto presente nei soggetti nati in Italia (18%) e quasi assente negli stranieri (2%).

Tra i ceppi (24/494) che all'analisi di antibiotico sensibilità si sono dimostrati resistenti a isoniazide e rifampicina (MDR) è presente in 6 soggetti il Beijing, noto per la frequente associazione a MDR e per l'elevata diffusibilità, mentre in altri 21 pazienti questo ceppo non è risultato associato ad alcuna resistenza agli antibiotici.

Sorveglianza delle malattie infettive in Lombardia - Report 2013

Luglio 2014

Redazione a cura di:

UO Governo della Prevenzione e tutela sanitaria

Struttura Tutela della persona, Promozione della Salute e Igiene degli alimenti

DG Salute - Regione Lombardia

www.sanita.regione.lombardia.it

Fonte Dati: Sistema di sorveglianza notifiche di malattie infettive, MAINF - Regione Lombardia

Si ringraziano per la collaborazione:

Giovanni Gesu, Ester Mazzola, S.C. di Microbiologia e Virologia dell'A.O. Niguarda di Milano (Laboratorio di riferimento regionale per la tubercolosi)

Lorella Cecconami, Direttore Sanitario, ASL di Sondrio

Francesca Bandozzi, Servizio Prevenzione Malattie Infettive, DPM, ASL di Lecco

Si ringrazia la Direzione Generale della Azienda Ospedaliera della Valtellina e della Valchiavenna per la gentile concessione all'utilizzo della immagine di copertina:

14

"Regolamento interno per i ricoverati del Sanatorio Morelli di Sondalo"

fotografia di Adriano Pecchio, tratta dal catalogo della mostra "Dal mal sottile alla tubercolosi resistente", promossa dalla AO della Valtellina e della Valchiavenna, a cura di Davide Del Curto, edito da grafiche Rusconi.

Allegato 1

Regione Lombardia DGR 4489 /2012 “Revisione ed aggiornamento degli interventi di sorveglianza, prevenzione, profilassi e controllo delle malattie infettive” - Estratto dell'ALLEGATO 2 “Interventi strategici per la prevenzione dell'infezione, la sorveglianza ed il controllo della malattia tubercolare in Regione Lombardia”

La **Tubercolosi** (TB) ancora oggi provoca ogni anno nel mondo circa 2 milioni di morti e 9,5 milioni di nuovi casi. Di questi, 440mila sono *resistenti ai farmaci*, provocando 150 mila decessi.

Dalla seconda metà del Novecento agli anni Ottanta si è assistito a una progressiva riduzione della frequenza della TB nella popolazione italiana, mentre negli ultimi venti anni la frequenza annuale di nuovi casi è stabile. I dati per l'Italia provengono dal sistema di notifica dei casi di tubercolosi del Ministero della Salute e costituiscono il flusso informativo ufficiale, cui si fa riferimento per il monitoraggio dell'andamento della malattia.

L'attuale situazione epidemiologica della TB nel nostro Paese è caratterizzata da una bassa incidenza nella popolazione generale, (nel 2009 sono stati notificati 4246 casi pari a 7,5 casi ogni 100 mila abitanti, quindi sotto la soglia dei 10 casi dei Paesi a bassa endemia), dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi di popolazione più a rischio (circa il 40% dei casi segnalati sono pazienti stranieri residenti in Italia) e in alcune classi di età, e dall'emergere di ceppi tubercolari multi - resistenti. L'84,5% dei decessi avviene in persone di età superiore ai 65 anni.

In particolare, nel rapporto del 2008 sulla TB in Italia, redatto dal Ministero della Salute, si afferma che 505 casi (11% del totale nazionale) sono stati registrati tra la popolazione proveniente dalla Romania, seguita da quella del Marocco (5%). Seguono Senegal, Perù, Pakistan. Il rischio di contrarre la malattia per la popolazione immigrata è di 10-15 volte superiore alla popolazione italiana.

In Lombardia l'andamento della malattia tubercolare indica un'incidenza bassa e stabile negli ultimi anni; interessa in prevalenza la popolazione straniera di età giovane-adulta, mentre gli italiani, in minor numero, si collocano nell'età anziana.

I dati dell'ultimo triennio evidenziano una percentuale ancora elevata di soggetti persi al follow-up che, secondo gli standard internazionali, non dovrebbe superare il 15%.

La prima strategia di controllo della TB è da sempre fondata sulla sorveglianza: in Lombardia essa si basa fondamentalmente sui criteri nazionali delineati dal DM 15/12/1990 (che definiva le caratteristiche del sistema di sorveglianza delle malattie infettive) ed aggiornati dal DM 29/7/1998, che ha introdotto una nuova scheda di notifica su base nazionale.

Le epidemie da coinfezione HIV-TB occorse a livello ospedaliero nel decennio 1985-1995 nella nostra regione, hanno avuto un forte impatto epidemiologico sul territorio. Questo ha portato all'elaborazione di diversi atti di indirizzo, assunti a vario titolo dalla Regione Lombardia, per il contenimento della malattia, per lo più con finalità procedurali ed organizzative:

Nel 1993 il "Protocollo operativo per il controllo e la prevenzione della TB"

Nel 1994 le "Linee guida per la prevenzione del rischio tubercolare negli operatori sanitari" ed il "Protocollo di valutazione del sistema di sorveglianza epidemiologica della TB"

Nel 1996, le "Linee guida per la diagnosi e la terapia della malattia tubercolare" e le "Linee guida per l'organizzazione dei laboratori per la diagnostica dei micobatteri"

Nel 2002 il "Piano regionale straordinario di controllo nei confronti della TB" di competenza veterinaria, ma con notevoli ricadute in ambito di salute umana, soprattutto per quanto riguarda il comparto dei lavoratori negli allevamenti di bovini.

La DGR N. VII/19767 del 10.12.2004 – Attuazione della D.G.R. 13 marzo 2002, n. VII/462 Piano Socio Sanitario Regionale 2002 – 2004: "Prevenzione, Sorveglianza e controllo della malattia tubercolare" con i successivi provvedimenti e circolari applicative, ha rivisto il sistema organizzativo della rete di prevenzione e controllo della TB in Regione Lombardia ed è intervenuta sul profilo organizzativo delle Strutture e Servizi che effettuano le attività di prevenzione e controllo della malattia tubercolare, e, non ultimo, definito ruoli e responsabilità dei diversi soggetti.

In seguito alla DGR n. VII / 008501 del 26.11.2008 sono state verificate e ridefinite le attività dei laboratori sul territorio regionale al fine di giungere all'attribuzione di ciascun laboratorio a uno dei tre livelli previsti dalla DGR VII/006117 con la specifica definizione delle attività da effettuarsi ai fini epidemiologici-preventivi e diagnostici per la TB.

A livello Ministeriale sono stati elaborati gli “Aggiornamenti delle raccomandazioni per le attività di controllo della TB in ambito assistenziale” (2009) e “nella popolazione immigrata” (2010). In esse, le azioni adottate a livello di Regione Lombardia con la DGR N. VII/19767 del 10.12.2004 trovano ulteriore conferma.

Non ultima, la Circolare Ministeriale del 23/08/2011 evidenzia alcuni dati epidemiologici caratteristici delle aree metropolitane e conferma l'importanza di rivolgere programmi di prevenzione specifica per le categorie riconosciute più a rischio.

Il controllo della TB in Lombardia, oltre che su interventi di prevenzione primaria, rivolti all'intera collettività, si basa sulle misure da porre in atto a fronte del *caso di malattia* segnalato dalle unità di diagnosi e cura delle strutture sanitarie, così da garantire che ogni caso di TB attivi il percorso di segnalazione e quello di terapia controllata.

Per gli aspetti tecnico-scientifici e operativi, si raccomanda di riferirsi al Centro di Riferimento regionale per la TB.

Si sottolinea tutt'ora l'importanza del ruolo centrale del **Dipartimento di Prevenzione Medico (DPM)** delle Aziende Sanitarie Locali nei programmi di controllo delle malattie infettive e diffuse che più interagiscono con i comportamenti sociali. In particolare, vista l'importanza della TB nell'odierno panorama socio sanitario lombardo, è necessario che i programmi di intervento posti in essere, continuino a garantire la definizione di precisi compiti e responsabilità degli attori impegnati nella lotta all'infezione tubercolare.

Vista l'analisi epidemiologica dei dati e alla luce dei mutamenti normativi, nonché di quelli tecnico scientifici per la diagnosi e il trattamento della TB, il presente Documento intende aggiornare gli interventi in materia di prevenzione e diagnosi della malattia tubercolare ed insieme, ridefinire i soggetti e le istituzioni coinvolti, con i rispettivi ruoli e responsabilità.

Ciò al fine di garantire una miglior aderenza e accessibilità alla rete dei diversi attori impegnati nella lotta alla TB e una miglior compliance da parte degli utenti.

L'adeguatezza del trattamento e l'aderenza ad esso da parte dei pazienti è infatti la misura più efficace per ridurre l'insorgenza di casi di TB resistente ai farmaci, in un periodo in cui l'OMS ha segnalato casi di TB super XDR o totalmente resistenti (notificati dal 2009 in Iran e India e recentemente anche in Europa).

La sorveglianza

Con il termine sorveglianza, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, si intende un processo di raccolta continua e sistematica di dati, seguita da una analisi, una interpretazione e una diffusione delle informazioni ottenute al fine di poter intraprendere delle azioni adeguate.

La sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive e, in particolare, della TB è elemento centrale del programma di controllo della malattia, permettendo di orientare efficacemente gli interventi e le risorse. Essa comporta:

- lo studio di incidenza della malattia, verificandone i trends temporali e spaziali;
- l'analisi dei singoli casi di malattia, secondo parametri quali l'età, la sussistenza di fattori favorevoli, l'andamento clinico e delle complicanze, i ceppi coinvolti e le caratteristiche di farmacoresistenza;
- la pronta individuazione dei focolai epidemici o comunque di casi secondari;
- la valutazione dell'infezione e della circolazione dell'agente patogeno, specie nei gruppi a maggior rischio.

La sorveglianza dei casi di malattia: segnalazione e notifica

La segnalazione e la notifica della malattia tubercolare in Lombardia si basa su criteri definiti dalla DGR 30.09.04 n.7/18853 che ha rivisto e adattato alle attuali caratteristiche epidemiologiche del territorio, i criteri nazionali delineati a partire dal DM 15/12/1990 (applicato in Lombardia mediante il "Protocollo operativo per il controllo e la prevenzione della TB in Lombardia" del 1993), successivamente aggiornati dal DM 29/7/1998, che ha introdotto una nuova scheda di notifica su base nazionale.

Il flusso informativo delle malattie infettive prevede il susseguirsi di fasi che sono, in seguito, brevemente sintetizzate.

3.1.1. La segnalazione

Costituisce il primo e indispensabile adempimento per dare avvio ad un efficace sistema di sorveglianza.

18

I casi di TB, secondo quanto indicato nel DM 15/12/90, sono soggetti a notifica obbligatoria entro 48 ore con scheda di sorveglianza ad hoc, aggiornata nel 1999, in occasione dell'emanazione di linee guida per il controllo della TB (Gazzetta Ufficiale n. 40 del 18-02-1999).

In Regione Lombardia, in base al piano di riordino delle malattie infettive, DGR 30.09.04 n. 7/18853, per la malattia tubercolare è stata prevista la segnalazione immediata con l'utilizzo della **SCHEDA DI SEGNALAZIONE**.

La scheda di segnalazione di TB, cartacea o per via informatica, viene compilata dal medico che pone diagnosi:

- Per ogni nuovo caso o recidiva
- In fase di sospetto, anche in assenza di accertamenti di laboratorio probanti
- Ogniqualevolta il quadro clinico induca ad iniziare un trattamento antitubercolare.

Il medico segnalatore, attraverso la Direzione Sanitaria (DS) della struttura di appartenenza, invia la scheda di segnalazione di caso al DPM dell'ASL del proprio territorio che provvede all'inserimento dei dati in MAINF.

E' importante, perciò, che i DPM attivino iniziative di informazione ed aggiornamento, rivolte alle strutture specialistiche di diagnosi e cura, finalizzate a sollecitare la segnalazione di malattia tubercolare e la corretta gestione dei flussi informativi che costituiscono momento fondamentale per il controllo della malattia.

In seguito alla ricezione della segnalazione, il DPM provvede all'inserimento dei dati in MAINF, il sistema informativo regionale, che è in grado di filtrare i casi, così da pervenire a dati qualificati ed escludere

doppioni legati a più segnalazioni che, visti i possibili differenti passaggi in cura, possono portare alla segnalazione multipla di uno stesso caso.

Oltre alla segnalazione di caso clinico, anche sospetto, la DGR VII/19767 del 10.12.2004 introduce due ulteriori flussi al fine di ridurre ulteriormente i casi di sottonotifica:

- La segnalazione di isolamento/identificazione micobatteri, da parte dei laboratori, alla propria DS che invierà al DPM della ASL di riferimento.
- L'invio della scheda inizio/fine trattamento, da parte del clinico che segue l'ammalato, alla propria DS che invierà al DPM della ASL di riferimento

3.1.2 Sorveglianza di laboratorio

In Lombardia è attivo un sistema di sorveglianza di laboratorio che integra quello di notifica, questo ha portato a una riduzione della sottostima dei casi di TB.

Il laboratorio pubblico o privato che effettui l'isolamento/ identificazione di micobatteri su campioni biologici è tenuto, **entro 3 giorni** a dare comunicazione, attraverso la Direzione Sanitaria della propria Azienda Ospedaliera (A.O.), al DPM dell'ASL di riferimento.

Ai fini della sorveglianza, il laboratorio **segnala** i risultati positivi delle **seguenti analisi**:

- dimostrazione di BAAR su esame diretto di escreato, broncoaspirato, aspirato gastrico.
- dimostrazione di micobatteri su qualunque campione biologico tramite PCR, amplificazione o sonde geniche, HPLC.
- isolamento di micobatteri del gruppo TB Complex o, in assenza di tipizzazione, di micobatteri tramite coltura su terreno solido o liquido, su qualunque campione biologico.

La segnalazione, utilizzando il modulo in Allegato B/1, deve avvenire per tutti gli isolamenti, anche se già segnalati in precedenza dal laboratorio stesso.

Il DPM:

- Provvederà alla classificazione e aggiornamento dei casi in base all'incrocio tra le informazioni provenienti dai laboratori e le segnalazioni di caso clinico provenienti dal medico che ha fatto la diagnosi di caso.
- Avvierà la ricerca attiva della segnalazione da parte del clinico nel caso questa non sia già stata fatta, informando l'ASL di residenza e di domicilio se il paziente è residente in altra ASL.

E' importante che la segnalazione di isolamento si associ quanto prima alla registrazione dell'andamento delle resistenze dei differenti ceppi: analogamente a quanto sopra, anche l'antibiogramma dovrà essere trasmesso al DPM, utilizzando il modulo di cui all'allegato B/1.

Sarà cura del DPM accertarsi quanto prima che tali accertamenti siano in possesso del clinico che ha in cura il caso indice perché possa verificare l'adeguatezza del trattamento, e comunicarli tempestivamente anche al Centro che ha in carico i contatti del caso, affinché possa essere impostata la terapia più appropriata dell'infezione.

Oltre ad elevare il livello di completezza della notifica, la sorveglianza dei laboratori ha, infatti, anche una valenza epidemiologica più complessiva, relativa al grado di circolazione dei micobatteri, dei ceppi prevalenti e relative resistenze.

E' necessario perciò che le procedure di laboratorio per l'isolamento, la tipizzazione e l'antibiogramma raggiungano elevati livelli di qualità e standardizzazione. Proprio in quest'ottica, in seguito alla DGR n. VII/008501 del 26.11.2008, è stata fatta una valutazione e successiva ridefinizione del livello di attribuzione di attività dei laboratori presenti sul territorio.

Non ultimo, per garantire la qualità e la completezza dell'osservatorio di livello regionale, i laboratori che eseguono colture per micobatteri sono tenuti ad inviare i ceppi isolati al Laboratorio del Centro di Riferimento presso l'A.O. di Niguarda.

Questo, a sua volta effettua le indagini di epidemiologia molecolare (MIRU) segnalandone i risultati alla D.S. dell'AO del laboratorio da cui è stato richiesto l'accertamento e, tramite l'inserimento dei dati in MAINF, alle ASL di competenza.

3.1.3 Segnalazione degli esiti di trattamento

Il trattamento antitubercolare costituisce una efficace misura di prevenzione primaria nei confronti della collettività perché: garantisce la guarigione del malato, interrompe il contagio e previene la selezione di ceppi resistenti.

Lo scopo principale della segnalazione degli esiti di trattamento è quello di permettere il recupero dei soggetti che lo interrompono.

La sorveglianza degli esiti del trattamento è condotta per tutti i casi di TB, qualora il trattamento sia prolungato rispetto quello preventivato, questo verrà segnalato nella sezione 2 della scheda di esito trattamento (All. B/2).

La competenza della compilazione della *scheda d'inizio/fine trattamento* è del medico che assume il paziente in trattamento, sia immediatamente dopo la diagnosi sia a causa di un trasferimento da altra struttura, e pertanto possono essere presenti più schede di esito trattamento per ogni singolo paziente.

Essa viene inviata al DPM dell'ASL di riferimento della struttura in cui è in carico il paziente. Tale flusso, sarà in forma cartacea fino all'implementazione del nuovo sistema informativo delle malattie infettive in elaborazione.

Ricevuta la scheda d'inizio trattamento, il DPM cui afferisce la struttura di cura, provvederà al suo caricamento, evitando l'invio cartaceo delle copie, come pure la trasmissione al DPM dell'ASL di residenza se l'ammalato proviene da un'altra ASL, questa, infatti, attingerà i dati direttamente dal sistema informativo MAINF.

La necessità di monitorare gli esiti del trattamento tubercolare è evidenziata da una serie di raccomandazioni internazionali già espresse nella DGR VII/19767 del 10.12.2004. Con l'introduzione della scheda di segnalazione degli esiti di trattamento, si avranno a disposizione dati più approfonditi sull'andamento della malattia tubercolare in Lombardia, monitorando nello specifico le terapie e i rispettivi esiti; le schede di esito trattamento debbono essere compilate in **tutti i casi di malattia tubercolare** polmonare ed extrapolmonare.

La scheda si compone, schematicamente, di tre sezioni:

- un'apertura (inizio della terapia)
- una dichiarazione di terapia in corso o perché è stata mutata o perché prosegue oltre il decimo mese.
- una chiusura (fine della terapia)

Possono configurarsi le seguenti situazioni:

- paziente in carico ad una struttura sino alla fine della terapia: è compilata un'unica scheda, nella prima e seconda sezione, che, a conclusione del trattamento va inviata al DPM dell'ASL di riferimento della struttura suddetta;
- paziente inizialmente in carico ad una struttura che prosegue e/o termina il trattamento presso un altro ospedale:
 - la struttura dove il paziente ha cominciato il trattamento compila la prima e la terza sezione della scheda segnalando dove è stato trasferito il paziente e ne invia copia al DPM dell'ASL di riferimento.
 - le strutture sanitarie successive compileranno un nuova scheda con la prima sezione e, in caso si concluda il trattamento, la seconda; in caso si effettui un nuovo trasferimento saranno compilate la prima e terza sezione.
 - ciascuna struttura invia al DPM dell'ASL di riferimento copia della scheda ogni qualvolta il paziente è dimesso/trasferito.

L'ASL che riceve le schede provvederà a:

- inviargli copia all'ASL di domicilio/residenza del paziente, che ha il compito di supervisionare la completezza del flusso informativo relativo a tale monitoraggio e quindi di acquisire la scheda compilata nella seconda sezione.
- Inviare copia delle schede compilate, anche all'ASL nella quale si trova la struttura cui il paziente è stato eventualmente trasferito (cosicché attenda o ricerchi la successiva scheda esiti).

Il DPM è tenuto a raccogliere attivamente le schede di fine trattamento e, ricevute le schede dalla struttura di cura, provvederà al loro inserimento sull'applicativo MAINF, evitando l'invio cartaceo delle copie. L'UO Governo della Prevenzione e tutela sanitaria della Regione attingerà i dati direttamente dal sistema.

La U.O. Governo della Prevenzione e tutela sanitaria della Regione verificherà, periodicamente, che siano raggiunti gli standard previsti dall'OMS con il completamento di almeno l'85% dei trattamenti in modo favorevole (guariti/completati). In caso di scostamento dai valori attesi, sarà colta l'opportunità di verificarne le motivazioni e, in collaborazione con i DPM interessati, individuare possibili interventi di miglioramento.

3.1.4. Segnalazione, inchiesta epidemiologica e validazione di caso

Segnalazione di caso

Al DPM di ciascuna ASL, può giungere una di queste schede:

- segnalazione di TB da parte del medico che ne sospetta o ne fa la diagnosi.
- isolamento da parte del laboratorio
- inizio trattamento da parte del medico che segue il malato

Nella tabella seguente sono riportati i flussi informativi e i tempi previsti dalla DGR VII/19767 del 10.12.2004.

Scheda	Soggetto segnalatore	Tempi Invio	Destinatario	Destinatario finale
Scheda di segnalazione malattia infettiva	Ogni medico che pone diagnosi o sospetto di TB	Immediato	DPM -ASL	Regione, UO Governo della Prevenzione e tutela sanitaria, tramite il flusso MAINF
Scheda di segnalazione isolamento/identificazione di micobatteri	Il laboratorio che esegue o ha commissionato l'esame	Entro 3 giorni dal riscontro di positività	DPM -ASL	Regione, UO Governo della Prevenzione e tutela sanitaria, tramite il flusso MAINF
Scheda di sorveglianza degli esiti del trattamento	Ogni centro che assume il paziente in trattamento o lo dimette/trasferisce	All'inizio del trattamento, con invio immediato. Al termine della terapia o per trasferimento ad altra struttura e comunque entro 10 mesi dalla segnalazione	DPM -ASL	Regione, UO Governo della Prevenzione e tutela sanitaria, tramite il flusso MAINF

Inchiesta epidemiologica.

In seguito alla ricezione delle schede di isolamento dai laboratori o di inizio/fine trattamento dai medici che seguono i pazienti, il DPM dovrà verificare innanzitutto la correlazione con una segnalazione di caso clinico che, se non ricevuta dovrà essere ricercata attivamente.

In tutti questi casi, in seguito alla segnalazione, deve essere attivata l'indagine epidemiologica: momento estremamente importante tra gli interventi di sanità pubblica per il controllo della malattia tubercolare, va avviata *il più celermente possibile* nei casi di malattia polmonare, bronchiale e laringea. Per le forme extrapulmonari non infettive, l'inchiesta va comunque condotta, ma in tali casi la finalità è la ricerca della fonte di contagio e non il controllo della diffusione.

Secondo il percorso proposto dalla DGR VII/19767 del 10.12.2004, attraverso la raccolta e l'approfondimento di tutti gli elementi epidemiologici riportati nella scheda di segnalazione e nell'intervista

al paziente, ove possibile, l'inchiesta epidemiologica ha come primo obiettivo la ricerca della possibile fonte di contagio attraverso:

- la definizione delle *caratteristiche del caso*,
- l'individuazione dei contatti, secondo le modalità descritte al punto 3.3.1, permettendo: **a)** di cogliere precocemente eventuali casi secondari e identificare, così, focolai epidemici; **b)** di riconoscere i soggetti con infezione tubercolare latente ad alto rischio di progressione.

La conduzione di una corretta indagine epidemiologica è di fondamentale importanza per la gestione dei contatti cui proporre la chemioterapia preventiva o da sottoporre a sorveglianza clinica. Può rivelarsi particolarmente critica, quando s'interviene in collettività ove siano presenti soggetti ad alto rischio, come per esempio in una comunità scolastica, dove gli alunni siano stati a contatto stretto di un caso di malattia tubercolare polmonare. In tali situazioni, occorre una valutazione ponderata del rischio, così da identificare i soggetti da sottoporre oltre che a controllo, alla profilassi specifica; in tali situazioni è opportuno che il DPM si avvalga del supporto tecnico del Centro di Riferimento Regionale.

Ciascuna ASL adotta un proprio Piano strategico locale aggiornato per la prevenzione dell'infezione, la sorveglianza e il controllo della malattia tubercolare, in coerenza con il presente documento; detti Piani saranno trasmessi per opportuna conoscenza alla Direzione Generale Sanità.

Per gli interventi di controllo e profilassi che non erogano direttamente, le ASL provvedono a stipulare apposite convenzioni con le strutture sanitarie accreditate. Tali convenzioni devono prevedere le modalità d'invio e l'identificazione di flussi preferenziali, per assicurare un'adeguata compliance degli utenti, per i quali tutte le prestazioni saranno gratuite.

Riguardo gli interventi di chemioprophilassi e relativi accertamenti, effettuati sui contatti, e alle prestazioni specialistiche ambulatoriali per i soggetti cui sia già stata diagnosticata la malattia tubercolare, le stesse saranno erogate secondo le abituali modalità e in regime di esenzione per patologia, fermo restando, in ogni caso, la completa gratuità per l'utente.

Validazione del caso

I **criteri diagnostici** per i casi di malattia tubercolare definiti nel DM del 29.07.1998 e condivisi dalla DGR N. VII/18853 del 30.9.2004 e dalla Circolare 42/SAN/2005, suddividono i casi di TB in ACCERTATO e SOSPETTO.

La Decisione aggiornata del 28/IV/2008 della Commissione Europea in materia di definizione di caso di malattia trasmissibile introduce, riguardo la TB, una novità : i casi infatti, vengono distinti in POSSIBILE, PROBABILE e CONFERMATO. Viene introdotto il caso POSSIBILE: qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici: "segni, sintomi e/o reperti radiologici compatibili con una TB attiva in qualsiasi sito e la decisione di un medico di curare il paziente con un ciclo completo di terapia antitubercolare".

Per ACCERTATO s'intende un caso di malattia tubercolare polmonare ed extrapolmonare attiva che risponda a uno dei criteri di seguito riportati:

A) ISOLAMENTO COLTURALE di M. T. complex (M. hominis, M. bovis, M. africanum, M. microti)

B) DIAGNOSI MICROSCOPICO-CLINICA con presenza di:

- Esame microscopico (diretto) di liquido biologico (ad es. escreato, liquor) con evidenza di bacilli alcool-acido resistenti (BAAR) **OPPURE** di preparato istologico (ad. es. biopsia linfonodale, epatica) con evidenza di bacilli alcool-acido resistenti (BAAR) e/o granulomi tubercolari

E

- Segni clinici/radiologici suggestivi di TB attiva e/o terapia antitubercolare in corso con due o più farmaci.

C) DIAGNOSI CLINICA

- Segni clinici suggestivi di TB attiva
 - **E ALMENO DUE** dei seguenti accertamenti
 - Indagini strumentali (ad. es. Rx torace, TAC, ecc.) suggestive di TB attiva
 - Risposta alla terapia antitubercolare con due o più farmaci (miglioramento clinico-radiologico) entro un limite massimo di 90 giorni
 - Test tubercolinico (Mantoux) positivo

D) DIAGNOSI AUTOPTICA:

evidenza autoptica di TB attiva NON DIAGNOSTICATA in vita.

Tali criteri possono essere riassunti nella tabella seguente, allegato 1 della DGR DGR VII/19767 del 10.12.2004 di seguito riportata e corretta nella Circ.n.27/SAN 2005.

Criteri diagnostici	Quadro clinico	Esame coltural e	Esame microsc. diretto	Test Mantoux	Esame strumental e	Esame istologico	Criterio ex adiuvantibus	Esame autoptico
Isolamento colturale		Pos						
Diagnosi microscopico-clinica	C		Pos					
			Pos		C			
	C					Pos / C		
					C	Pos / C		
			Pos				C	
Diagnosi clinica						Pos / C	C	
	C				C			
	C			Pos			C	
Diagnosi autoptica							Pos	

C: compatibile

Pos: positivo

Al fine di poter permettere un'adeguata rappresentazione delle diagnosi di forme linfoghiandolari, si è inserita anche la possibilità di un esame istologico compatibile.

Il software regionale MAINF effettua la notifica, secondo la normativa vigente, di tutti i nuovi casi e le recidive di TB ATTIVA polmonare ed extrapolmonare, indipendentemente dalla contagiosità, inclusi i casi di complesso primario attivo (cioè non calcifico), che soddisfino uno dei criteri diagnostici soprariportati.

Ai fini di garantire in tutti i casi di malattia tubercolare la corretta sorveglianza delle resistenze ai comuni antitubercolari, **è in ogni caso necessario ricorrere all'esame colturale**; solo in caso di riscontro negativo della coltura si potrà ricorrere agli altri criteri sopradescritti.

La notifica dei casi seguirà i criteri e le modalità previste dalla DGR 7/18853 e relativa circolare 42/SAN e quelli previsti dalla Commissione Europea nella Dec. aggiornata del 28/IV/2008.

3.1.5. Flusso dei dati

La Regione Lombardia ha investito molte risorse al fine di disporre di un sistema informativo efficace delle malattie infettive in grado di fornire dati epidemiologici utili alla programmazione dei servizi e alla verifica dei risultati. Dal 1996, aderendo al progetto nazionale d'informatizzazione delle malattie infettive, ha ridefinito le regole concernenti la sorveglianza di quelle soggette a notifica obbligatoria.

A partire dalla DGR VII/18853/2004 si è intervenuti in tre direzioni principali:

1. Migliorare la completezza e qualità dei dati epidemiologici, attraverso la messa a punto di un nuovo software e acquisizione di ulteriori variabili, quali l'agente eziologico, i fattori di rischio individuali, le modalità del contagio ecc.; e l'implementazione di accertamenti microbiologici a valenza epidemiologica presso laboratori di riferimento regionale;

2. Attuare interventi di provata efficacia, riducendo prassi inveterate ma prive di utilità e implementando misure di controllo fondate su dati epidemiologici certi;

3. Aumentare la comunicazione tra operatori sanitari attraverso i report periodici sulle principali malattie infettive e promuovere iniziative di formazione per gli operatori e d'informazione per i cittadini.

Anche per la TB si è informatizzata la scheda di notifica e quella epidemiologica mediante l'uso del sistema informativo MAINF.

Il software permette:

- l'inserimento dei dati in tempo reale, dinamico e completo (tutti i casi e tutti i dati)

- di avere un identificativo unico della persona, riducendo al minimo la duplicazione dei casi

- la validazione immediata del caso, sia secondo i criteri nazionali, come previsto dal DM 29.07.1998 del Ministero della Salute, che quelli previsti dalla Commissione Europea nell'ultima Dec. aggiornata del 28/IV/2008 che stabilisce la definizione dei casi ai fini della dichiarazione delle malattie trasmissibili alla rete di sorveglianza comunitaria istituita ai sensi della decisione n. 2119/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.

Dopo l'esperienza di questi anni si sta provvedendo a migliorare la qualità delle informazioni che possono essere utili nella gestione dei casi di tubercolosi. In particolare il sistema permetterà la registrazione:

- a. dei contatti individuati
- b. dell'esito dei test (Mantoux e IGRA) evidenziando le cuticonversioni
- c. dei soggetti sottoposti a profilassi
- d. della data di inizio e fine trattamento, eliminando l'automatismo nell'inserimento di quest'ultima
- e. dell'eventuale resistenza a farmaci con identificazione del farmaco stesso
- f. del centro che segue la sorveglianza del paziente e di eventuali suoi trasferimenti
- g. dei risultati di tipizzazione molecolare ottenuti su ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* complex.
- h. del tempo di permanenza in Italia degli stranieri attraverso la possibilità di estrarre la data di arrivo in Italia

1.2 La sorveglianza dell'infezione e circolazione del micobatterio tubercolare: gli indici tubercolinici nella popolazione generale e nei gruppi a rischio.

Il **test intradermico secondo Mantoux** rappresenta il test di elezione per lo screening dell'infezione.

Con la Legge 23 dicembre 2000, n° 388, art. 98 (legge finanziaria 2001), e con l'entrata in vigore del Regolamento relativo (Decreto Presidente della Repubblica 7 novembre 2001, n° 465), è stata abrogata la norma (art. 22, primo comma del D.P.R. 22 dicembre 1967, n° 1518) che prevedeva la rilevazione dell'Indice Tubercolinico (IT) nelle scuole elementari e medie inferiori, nonché quella (art. 49 del D.P.R. 22 dicembre 1967, n° 1518) che disponeva l'obbligo di controlli periodici nei confronti del personale scolastico.

Tuttavia l'andamento epidemiologico della TB in Lombardia evidenzia la costante presenza di malattia nella fascia di età pediatrica e per alcune realtà un notevole incremento di bambini provenienti da aree endemiche.

Ciascuna ASL, dopo un'attenta analisi epidemiologica della popolazione presente sul proprio territorio, identificherà i gruppi a più elevato rischio di ammalare di TB. Quindi, valutate le priorità, individuerà le risorse disponibili al fine di poter garantire un intervento appropriato per la prevenzione della malattia e a sostenere la compliance da parte dell'utente sia nell'indagine tubercolinica che nell'aderenza alla terapia preventiva o ad altri eventuali provvedimenti assunti.

Vi è consenso unanime per la conduzione di screening o altri interventi di sorveglianza attiva da effettuarsi nei confronti di **gruppi ad alto rischio**, quelli cioè in cui l'incidenza annuale di malattia sia superiore a 50 casi/100.000 abitanti.

Tutt'oggi, sono riconosciute come categorie di gruppi a rischio quelle descritte nel documento di Linee guida per il controllo della malattia tubercolare, su proposta del Ministro della Sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112:

- contatti di un caso di TB
- persone con infezione da HIV
- altri gruppi a rischio:
 - soggetti provenienti da Paesi ad alta endemia;
 - soggetti esposti a rischio professionale;
 - soggetti senza dimora, ospiti di ricoveri notturni, rifugiati, baraccati;
 - soggetti reclusi in istituti di correzione e di pena;
 - tossicodipendenti;
 - soggetti con esiti fibrotici, non trattati farmacologicamente;
 - soggetti con patologie o condizioni favorenti: diabete mellito scompensato, silicosi, terapia immunosoppressiva, gastrectomia, malnutrizione, alcoolismo e altro;
 - soggetti anziani ospiti di case di riposo e di lunga degenza.

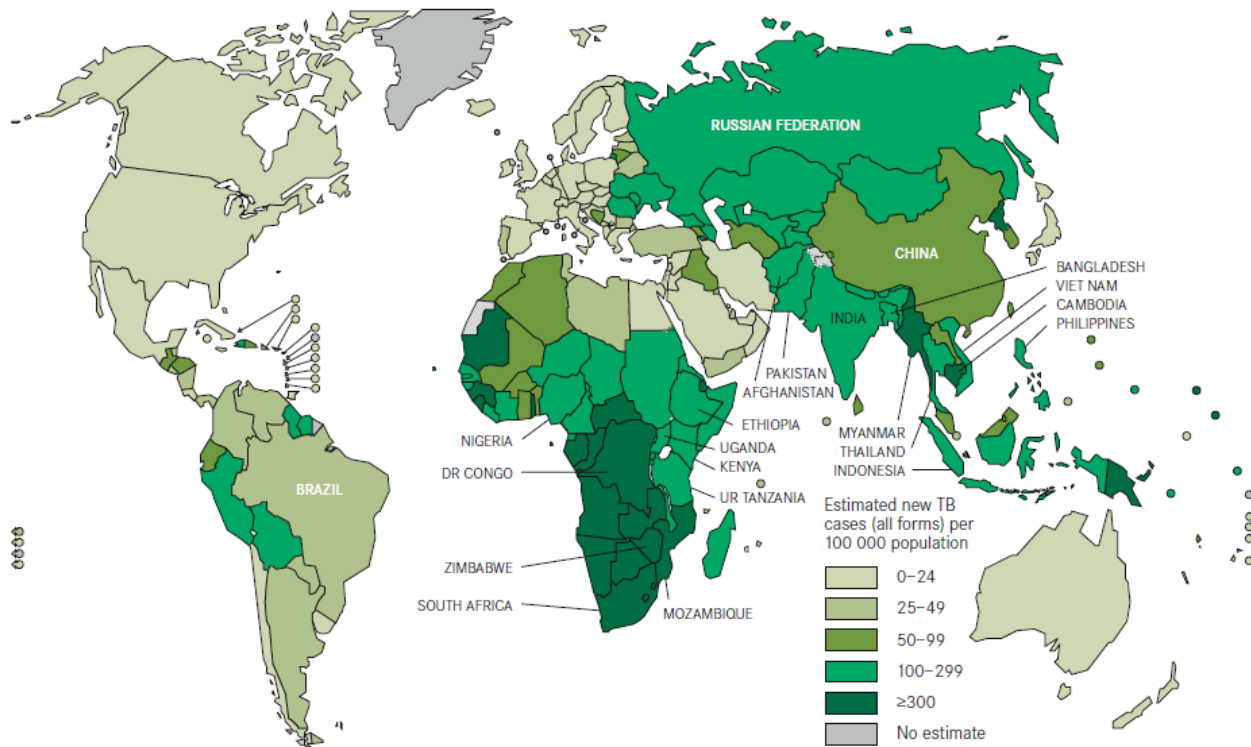
Per la gestione dei contatti di un caso di TB si veda il punto 3.3 del presente capitolo. Per i soggetti esposti a rischio professionale si veda il Capitolo 8 "Prevenzione, controllo e sorveglianza dell'infezione tubercolare negli operatori sanitari" e l'Aggiornamento del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali, delle "Raccomandazioni per le attività di controllo della TB in ambito assistenziale" (2009) .

Per gli altri gruppi a rischio rimane valido, in linea generale, quanto indicato nel documento di Linee guida per il controllo della malattia tubercolare, del Ministero della Salute con le integrazioni e specificazioni di seguito riportate.

Immigrati da paesi ad alta endemia tubercolare

Di seguito la mappa con i tassi di incidenza di TB nei vari Paesi del mondo (tratta dal WHO Report TB del 2011). Un Paese è definito ad alta endemia tubercolare quando l'incidenza di TB è stimata >100 casi / 100.000 abitanti.

Estimated TB incidence rates, 2010



L'Osservatorio Regionale per l'integrazione e la multiethnicità nel suo ultimo rapporto sugli immigrati in Lombardia, stima che la quota di stranieri (regolari e non) presenti sul nostro territorio sia pari a poco meno di $\frac{1}{4}$ del totale nazionale, evidenziando la tendenza ad accrescere la consistenza di tali presenze.

L'analisi delle notifiche di TB evidenzia che dal 1999 al 2008, i casi di TB registrati in "cittadini nati all'estero" hanno rappresentato, nel complesso, il 36,5% del totale dei casi notificati in Italia. Nel periodo esaminato si è verificato un costante aumento di tale proporzione (dal 22% del 1999 al 46% nel 2008). Nel 2008 sono stati notificati 2026 casi di TB in cittadini stranieri a fronte dei 2102 casi in italiani. Vi è stata pertanto una costante diminuzione del numero di casi tra i soggetti nati in Italia, mentre il numero dei casi in immigrati stranieri è progressivamente aumentato. In generale, nonostante l'incidenza si sia ridotta negli ultimi anni, la popolazione immigrata ha ancora un rischio relativo di andare incontro a TB che è 10-15 volte superiore rispetto alla popolazione italiana.

In Lombardia, negli ultimi anni, mentre sembra in costante diminuzione la proporzione di casi di TB in persone provenienti dall'Africa, sono in aumento i casi provenienti dall'Est europeo (in particolare la Romania) e dall'Asia, soggetti che, in molti casi, sono impiegati presso famiglie come badanti o collaboratori familiari e in strutture sanitarie e RSA come OSS o ASA.

La distribuzione dei casi tra soggetti provenienti da Paesi ad alta endemia, varia notevolmente tra le diverse ASL riflettendo gli andamenti dei flussi migratori, questo rende necessario lo sviluppo di programmi di controllo e prevenzione adeguati alle diverse realtà locali.

Le priorità del controllo della TB negli stranieri sono le stesse della popolazione italiana e cioè l'identificazione precoce del maggior numero di casi possibile ed il loro trattamento completo, l'identificazione ed il management dei contatti, lo screening dei gruppi a maggior rischio.

Tali azioni devono essere garantite sia per gli stranieri iscritti al Servizio Sanitario Nazionale che per quelli non iscritti considerato che la profilassi, la diagnosi e la cura delle malattie infettive, ed eventualmente bonifica dei relativi focolai, rientrano tra le prestazioni elencate dal D.Lgs 25 luglio 1998, n. 286 (Titolo V, art. 35) da erogare senza oneri a carico dei richiedenti qualora privi di risorse economiche sufficienti.

Il PSSN 2003-2005 evidenzia tra le azioni prioritarie, rivolte alla popolazione immigrata, la riduzione della TB, unitamente alle malattie sessualmente trasmesse, tramite interventi di prevenzione mirata.

Ciascuna ASL, in attuazione di quanto sopra indicato, in relazione al proprio contesto e quindi alla presenza di popolazione straniera, favorirà l'effettuazione di screening in gruppi di persone provenienti da Paesi ad alta endemia, anche utilizzando i momenti di accesso al SSR per altre motivazioni o, ancora, coinvolgendo il mondo dell'associazionismo nella realizzazione di screening sia all'interno delle strutture di volontariato che di centri di aggregazione. E' consigliabile, in tal caso, favorire momenti di formazione e aggiornamento scientifico anche attraverso il confronto tra gli operatori sanitari e la rete delle Associazioni. Si sottolinea inoltre, l'importanza di azioni atte a garantire pari opportunità di accesso ai servizi con l'obiettivo di ridurre barriere sia linguistiche che culturali che limitano la fruibilità dei servizi da parte degli immigrati.

Ove possibile, va ricercata anche la collaborazione con le amministrazioni locali per la gestione di casi con problematiche sociali, ciò al fine di favorire condizioni di continuità nella gestione di un corretto trattamento terapeutico.

3.2.2. Soggetti senza fissa dimora

Premessa la necessità che anche queste fasce di popolazione così deboli possano usufruire delle stesse opportunità di diagnosi, cura e di prevenzione previste per ogni altro cittadino, è evidente la necessità di favorire, dove possibile, collaborazioni con associazioni o enti di volontariato che possano concorrere a garantire il completamento degli accertamenti e/o delle cure.

Si ritiene prioritario il controllo dei soggetti senza fissa dimora che affluiscono agli istituti di prima accoglienza, ai centri di volontariato e ai dormitori.

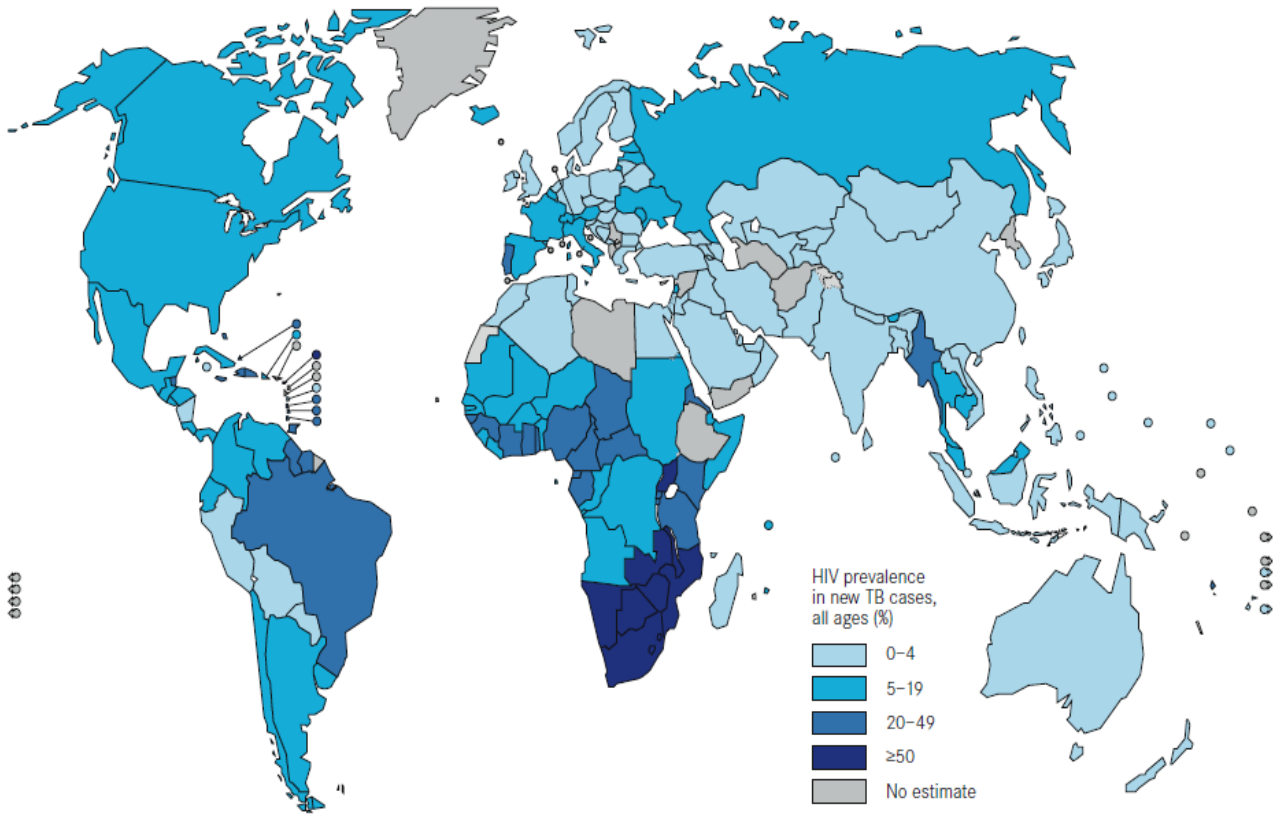
Per tali soggetti si prevede l'esecuzione del test tubercolinico all'ingresso, attraverso la segnalazione dell'avvenuto accesso dell'ospite all'ASL di riferimento, secondo le modalità concordate. Quando ciò è difficoltoso e dove possibile, può essere prevista da parte degli operatori o mediatori culturali dell'ente di volontariato, la somministrazione di un questionario per la rilevazione di dati anamnestici e sintomi suggestivi di TB (All. B/3). Così che, qualora il completamento dell'indagine tubercolinica fosse difficoltoso, oppure il questionario desse esito positivo, cioè fosse suggestivo per TB, l'ospite sia accompagnato o indirizzato presso gli ambulatori specialistici di riferimento per gli opportuni approfondimenti diagnostici e l'eventuale terapia.

Tali accertamenti non devono essere eseguiti come un filtro volto ad impedire l'ingresso in comunità ma un'opportunità per gli ospiti e per la comunità di verificare il loro stato di benessere e non contagiosità.

3.2.3. Soggetti con infezione da HIV

Secondo i dati forniti dal Centro operativo AIDS (Coa), dell'ISS, in Italia, dal 1993 si è osservato un aumento costante dei casi di TB in pazienti con AIDS: dal 6,8% nel 1993 si è passati al 11% nel 2010. Dal 1993 al 2010 sono stati notificati 4075 casi di TB in pazienti con AIDS: il 34,1% sono stranieri; di questi poco più della metà proviene dall'Africa, mentre i restanti provengono per lo più dall'America del Sud e dall'Europa dell'Est; di seguito la cartografia tratta dal WHO Report TB del 2011.

Estimated HIV prevalence in new TB cases, 2010



Per la sorveglianza e il controllo della TB nei soggetti con infezione da HIV fanno da riferimento:

- le "Linee guida per la chemioterapia preventiva della TB nelle persone con infezione da HIV in Italia" predisposte dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS - Ministero della Sanità così come stabilito nel Documento di Linee guida per il controllo della malattia tubercolare, su proposta del Ministro della Sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112.
- il documento ministeriale di "Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della TB: gestione dei contatti e della TB in ambito assistenziale" (2009).
- le "Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1" (luglio 2012) del Ministero della Salute, Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS, la Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS e SIMIT.

L'infezione da HIV incrementa significativamente il rischio di progressione da infezione tubercolare latente (ITL) a malattia tubercolare attiva; infatti, mentre un soggetto con la sola ITL ha la probabilità di ammalare di TB del 5-10 % nel corso della vita, una persona che presenti anche infezione da HIV ha la probabilità di ammalare del 10% ogni anno.

In tutti i soggetti con infezione da HIV di primo riscontro, è indicata la ricerca di una possibile infezione da MT. La diagnosi di ITL può essere basata sulla positività del TST (≥ 5 mm) oppure del test IGRA. Per i soggetti con CD4 <200 si raccomanda l'esecuzione sia del TST sia del test IGRA. Coloro che risultano negativi ad entrambi, li ripeteranno a distanza di 12 settimane; soggetti positivi ad uno o ad entrambe i test verranno sottoposti a radiografia del torace, se quest'ultima sarà negativa seguiranno la profilassi. Persone con infezione da HIV e CD4 <200 che siano state esposte a casi affetti da TB polmonare contagiosa dovrebbero iniziare un ciclo di trattamento per ITL indipendentemente dal risultato dei test diagnostici per ITL.

Soggetti con test negativo per ITL ma appartenenti a gruppi a rischio per esposizione a M. Tuberculosis, dovrebbero essere sottoposti a test per ITL con cadenza annuale.

Persone con infezione da HIV e ITL che non abbiano in precedenza completato un ciclo di trattamento per TB o per ITL devono essere sottoposte a radiografia del torace ed esame clinico per escludere una malattia tubercolare attiva e, se esclusa, iniziare un ciclo di trattamento per ITL con Isoniazide 300 mg/die per sei mesi.

In persone in cui l'Isoniazide non può essere somministrata o che siano intolleranti al farmaco, può essere impiegato il regime alternativo Rifampicina 600 mg/die per quattro mesi oppure Rifabutina 300 mg/die per quattro mesi.

Infine in considerazione dell'incremento della prevalenza d'infezione da HIV tra i soggetti con TB, il test per HIV dovrebbe essere offerto a tutti i soggetti al momento della diagnosi di TB.

Il documento redatto dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS è annualmente aggiornato ed è disponibile nel sito del Ministero della Salute nel settore Prevenzione, titolo " HIV e AIDS".

3.2.4. Soggetti reclusi in istituti di correzione e pena

L'articolo 1 del decreto legislativo del 22 giugno 1999, n. 230, stabilisce che i detenuti e gli internati, al pari dei cittadini in stato di libertà, hanno diritto alla erogazione delle prestazioni di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione previste nei livelli essenziali e uniformi di assistenza individuati nel Piano sanitario nazionale, nei piani sanitari regionali e in quelli locali.

Il PSSR 2002-2004, nelle linee strategiche per l'area penale, identificava tra gli obiettivi prioritari per l'area adulta la tutela della salute dei soggetti detenuti. Ulteriori applicazioni si trovano nella DGR n. 3040 del 26.03.2010 : "Protocollo operativo per l'attuazione delle attività di prevenzione in ambito penitenziario".

Tutti i detenuti, con pregressa prova tubercolinica non nota o non eseguita al momento del loro ingresso nell'Istituto Penitenziario, devono essere sottoposti allo screening tubercolinico mediante intradermoreazione di Mantoux.

Il test viene effettuato dal personale sanitario della Struttura Penitenziaria, nell'ambito della visita d'ingresso di cui all'art. 23 DPR 230/00. L'esito è registrato sulla cartella sanitaria del detenuto. Il test si considera positivo quando, alla lettura effettuata a 72 ore dall'esecuzione, si rileva un infiltrato con diametro maggiore ≥ 10 mm.; nel caso in cui il valore sia inferiore viene programmata la sorveglianza periodica mediante ripetizione della Mantoux. Una periodicità biennale può ritenersi congrua, fatti salvi intervalli minori per situazioni particolari che si dovessero verificare, quale l'esposizione ad un caso di malattia.

Il riscontro di un valore ≥ 10 mm prevede l'effettuazione di RX torace con esame clinico; l'esito negativo di questi determina la prescrizione della terapia preventiva antitubercolare là dove non vi siano controindicazioni specifiche.

Nei soggetti con pregressa prova tubercolinica nota occorre valutarne la data di esecuzione e l'esito. Se è stato riscontrato un valore della Mantoux < 10 mm, si programma il controllo periodico sulla base della data di esecuzione del test; nel caso in cui fosse stato riscontrato un valore della Mantoux ≥ 10 mm si procede a una verifica della documentazione clinica e agli eventuali accertamenti.

L'individuazione di casi sospetti e/o accertati deve essere immediatamente segnalata ai DPM delle ASL dove è ubicato il carcere, utilizzando l'apposita scheda di segnalazione di malattia infettiva.

La terapia sarà sempre supervisionata e devono essere applicate le stesse norme di isolamento valide per altri pazienti; in ogni caso dovrà essere attivata anche la sorveglianza degli esiti della terapia, così come indicato al Cap 3.1.3.

Prima del rilascio del paziente, dovrà essere ricercata la struttura di riferimento cui indirizzare l'ammalato perché possa continuare ad essere seguito fino al termine del trattamento supervisionato.

3.2.5. Soggetti anziani ospiti di case di riposo e di lunga degenza

Al momento dell'accoglienza nella casa di riposo o nella struttura di lunga degenza, gli ospiti, devono essere sottoposti a colloquio al fine di raccogliere l'anamnesi relativa a precedente malattia tubercolare e alla concomitante presenza di patologie o condizioni favorevoli. Successivamente, per consentire una tempestiva diagnosi, deve essere effettuata la sorveglianza dei sintomi suggestivi di malattia tubercolare. Se un ospite è affetto da TB, devono essere avviate le procedure di segnalazione del caso, per permettere l'identificazione rapida dei contatti ed il loro screening, e di sorveglianza degli esiti di terapia. I soggetti affetti devono essere posti in stanze singole e comunque in isolamento respiratorio fintanto che sono in forma contagiosa.

Non è dunque indicata l'esecuzione routinaria di screening tubercolinici, né all'ingresso né durante la degenza.

3.3. La sorveglianza dei contatti

I contatti di una persona affetta da TB contagiosa sono ad alto rischio di infezione e di malattia tubercolare. Tale rischio dipende da alcuni "fattore chiave" tra cui principalmente si distinguono:

- il grado di infettività dell'ammalato
- le caratteristiche della persona che è stata a contatto con l'ammalato
- l'ambiente in cui si è verificato il contatto.

La trasmissione interumana della TB avviene attraverso particelle infettanti espulse da soggetto malato chiamate droplet nuclei. I droplet nuclei hanno una traiettoria di abbattimento molto rapida e quindi la trasmissione del micobatterio è molto efficace in caso di contatti stretti. Per tali motivi, **non appena c'è il sospetto di un caso di TB** sia attraverso la sorveglianza di laboratorio che quella clinica **deve essere immediatamente attivata la ricerca dei contatti**. Tale ricerca comporta una stretta collaborazione tra i centri di diagnosi e cura e le unità territoriali di prevenzione in modo da garantire tempestive informazioni sia sul versante clinico del caso, che su quello epidemiologico (identificazione di cluster, coinvolgimento collettività a rischio). In tal senso va rilevato che le interviste per la ricerca dei contatti devono essere iniziate indipendentemente dall'esito colturale degli esami di laboratorio se l'anamnesi e altri riscontri sono compatibili con la definizione di caso sospetto di TB contagioso.

Il D.M. sulla "Gestione dei contatti e della TB in ambito assistenziale" (2009) definisce che per ogni paziente cui è diagnosticata una forma di TB respiratoria, va determinato **il grado di contagiosità** della malattia in base alla sede anatomica (polmone, laringe), ai reperti microbiologici (positività dell'espettorato per bacilli alcol-acido resistenti -BAAR- all'esame microscopico) e radiologici (presenza di cavitazioni) e altri elementi che favoriscano la contagiosità (tosse frequente, canto, contatti sociali frequenti in spazi confinati).

Inoltre, segnala che, secondo le LG CDC 2005 (LIV 2) il **periodo di contagiosità** raccomandato per la ricerca dei contatti è da mettersi in relazione alle caratteristiche della malattia tubercolare:

- Se l'ammalato presenta sintomi, positività all'escreato e cavitazioni al Rx torace, la ricerca dei contatti va fatta fino a 3 mesi antecedenti l'insorgenza dei sintomi o del primo riscontro di malattia compatibile con TB. Questo non esclude, tuttavia, che in circostanze particolari, debba essere considerato un periodo di contagiosità più lungo.

- Qualora non vi siano sintomi, né positività dell'escreato o cavitazioni radiologiche, la ricerca dei contatti va fatta fino a 4 settimane antecedenti la sospetta diagnosi.

La **trasmissione da parte di bambini** di età <10 anni è infrequente; la ricerca dei contatti in casi pediatrici ha fondamentalmente lo scopo di rintracciare l'adulto ammalato che ha infettato il bambino. La ricerca di soggetti infettati da parte del bambino deve essere intrapresa solo in circostanze particolari, perché i bambini e i giovani adulti con TB primaria sono raramente contagiosi; saranno considerati tali se dovessero presentare caratteristiche di malattia "di tipo adulto" (ad es. tosse produttiva e lesioni cavitari e lesioni estese del lobo superiore alla RX del torace).

In generale la ricerca attiva dei contatti tende ad individuare, attraverso poche tappe, i soggetti con malattia ed i soggetti con infezione; inoltre, in considerazione della rapida progressione a malattia nei contatti HIV positivi, la conoscenza di tale coinfezione comporta un immediato cambiamento nella gestione dell'inchiesta e nell'impostazione di una chemioprophilassi.

La trasmissione di bacilli tubercolari avviene principalmente attraverso il **volume di aria condivisa** tra paziente e contatto; se questo volume è ridotto (ad es. piccole stanze) la trasmissione è elevata. Analogamente il grado di rinnovo o di ricircolo dell'aria in comune tra paziente e contatto influenza la trasmissione, quindi, la probabilità di infezione del contatto.

In generale si devono considerare contatti *potenzialmente infetti* tutte le persone che abbiano condiviso volumi di aria con un soggetto affetto da TB contagiosa. Tuttavia le caratteristiche del contatto modificano le probabilità di infezione sia aumentandole che diminuendole.

Generalmente la stretta convivenza aumenta le possibilità di trasmettere il bacillo tubercolare, ma una precedente infezione tubercolare (dimostrata da una precedente positività al TST) riduce il rischio di infezione.

Fattori propri dell'ospite quali il grado di suscettibilità del soggetto determinata da cause plausibilmente genetiche o immunologiche quali: razza, età avanzata e stato immunologico, possono invece aumentare le probabilità del rischio di infezione.

Il **periodo di contagiosità del caso indice** potrà essere considerato chiuso quando siano soddisfatti i seguenti criteri:

- somministrazione di un trattamento efficace per un tempo uguale o maggiore a due settimane (l'efficacia essendo dimostrata dai test di farmaco sensibilità sul M. Tuberculosis)
- riduzione dei sintomi
- risposta microbiologica (riduzione della carica bacillare sull'esame diretto dell'espettorato).

Nel caso che il paziente torni a convivere con soggetti suscettibili all'infezione dovrà presentare almeno tre espettorati negativi per BAAR effettuati consecutivamente, ad un minimo di 8 ore di distanza, di cui almeno uno raccolto al mattino.

Le azioni per l'identificazione dei casi d'infezione e il loro trattamento sono coordinate dalle Aziende Sanitarie Locali.

Va inoltre precisato che, trattandosi di interventi riguardanti la tutela della salute della collettività, tutti gli interventi devono essere erogati in regime di gratuità; quando gli accertamenti non siano erogati direttamente dall'ASL, la loro prescrizione sarà eseguita da medici di strutture specialistiche convenzionate con il DPM.

A tal fine le ASL individuano le strutture sanitarie con le quali stipulano apposite convenzioni per la fornitura delle prestazioni, che saranno rendicontate nel flusso della Circolare 28/SAN, solo ai fini della quantificazione delle prestazioni ma non della loro remunerazione.

Le richieste (accertamenti radiologici, visite pneumotisiologiche, somministrazione di chemioprolassi e relativi esami) saranno redatte su ricettario ad hoc e dovranno obbligatoriamente riportare il timbro del medico igienista prescrittore completo di codice fiscale.

L'organizzazione (prescrizione e prenotazione-accesso, effettuazione dell'esame, consegna del referto) e la rendicontazione saranno definite in un protocollo redatto dal DPM in accordo con le strutture erogatrici e terranno in considerazione la duplice necessità di favorire la compliance dell'utente e garantire la tempestività della risposta.

3.3.2. Classificazione dei contatti

Sulla base di quanto sopra descritto i contatti di un caso di TB contagioso vengono suddivisi:

1. In relazione alla durata e modalità del contatto: stretti, regolari e occasionali

Un contatto stretto è definito come una persona che abbia condiviso con il paziente, per un tempo sufficientemente lungo, un volume di aria ristretto. In tale categoria si classificano:

- membri della stessa famiglia convivente nella medesima abitazione;
- soggetti che hanno condiviso con il paziente un ambiente di vita, lavoro o svago per un periodo prolungato, ad es.: coabitanti, compagni di classe, colleghi quotidiani di lavoro in ambienti poco areati o con basso riciclo, reclusi nella stessa cella.

Un contatto regolare è definito come una persona che abbia condiviso spazi anche ristretti ma per periodi brevi, per esempio:

- compagni abituali di pendolarismo (auto, bus o treno);
- o che condividono il momento del pasto.

Un contatto occasionale è definito come una persona che abbia condiviso un volume di aria anche relativamente elevato, ma per periodi saltuari. In tale categoria si classificano:

- membri allargati della famiglia (familiari non conviventi);

- soggetti che temporaneamente hanno condiviso un ambiente (visitatori, amici, compagni di scuola, colleghi di lavoro che non condividono lo stesso ambiente).

2. In relazione alle caratteristiche individuali: basso o alto rischio

I soggetti che rientrano nella categoria ad alto rischio sono:

- soggetti HIV positivi noti, persone che assumano cronicamente farmaci immunosoppressori (chemioterapia antitumorale, farmaci contro il rigetto d'organo, antagonisti del TNF alfa), tossicodipendenti per via IV, soggetti affetti da neoplasia maligna (solida o ematologica)
- soggetti affetti da altre patologie favorenti: silicosi, malnutrizione, alcolismo, diabete mellito, gastrectomia, bypass digiuno ileale, soggetti sottopeso, IRC o emodializzati.
- soggetti di età inferiore a 16 anni.

3. In relazione alla fonte di contagio: elevata o bassa esposizione

La valutazione del rischio di disseminazione dei bacilli tubercolari da parte del paziente deriva da considerazioni inerenti:

- le caratteristiche della malattia: polmonare o extrapolmonare
- la positività o meno per micobatteri nell'escreato (esame diretto o coltura), ottenuto direttamente, per induzione o durante broncoscopia
- la durata dei sintomi respiratori a partire dall'esordio della malattia

3.3.3. Gestione dei contatti

Verificando gli elementi sopra indicati è possibile suddividere i contatti sulla base del rischio di avvenuto contagio e, in caso positivo, di suscettibilità a sviluppare l'infezione.

Sulla base della rilevazione effettuata, devono dunque essere definiti i livelli di priorità di intervento.

I contatti verranno suddivisi per livello di esposizione e in relazione al rischio di progressione della malattia secondo il **modello dei cerchi concentrici**, tenendo in considerazione la durata dell'esposizione durante il periodo di contagiosità e la cubatura dell'ambiente condiviso. Inoltre, in tale valutazione, quale che sia il tipo di contatto, andrà data priorità ai soggetti maggiormente suscettibili al rischio di progressione della malattia.

La ricerca dei contatti pertanto, andrà iniziata in primo luogo tra i contatti familiari e soggetti assimilabili, collocati nella porzione più centrale. Essi devono essere contattati il più presto possibile e sottoposti a screening attraverso intradermoreazione di Mantoux, per valutare la presenza di infezione. L'intradermoreazione va eseguita solo se il soggetto risulta in modo certo anamnesticamente negativo o debolmente positivo (< 10 mm); in caso contrario i soggetti di questo cerchio vanno sottoposti a sorveglianza clinica con esecuzione di Rx torace da ripetere dopo 2-4 mesi.

In questo cerchio il cut off di cuticonversione è stabilito a 5 mm del diametro trasverso dell'infiltrato.

In caso di **Mantoux negativa** (<5mm): si ripeterà il test dopo 10 – 12 settimane, durante le quali, solo se si tratta di soggetto con età inferiore a 5 anni, sarà iniziata la chemioprophilassi antitubercolare che verrà interrotta qual'ora il secondo test avesse esito negativo.

In caso di **Mantoux positiva** (≥5 mm), sia di primo accertamento (tempo 0) che al riesame (tempo 10 – 12 sett.), al contatto dovrà essere eseguito un Rx torace.

Se la Mantoux eseguita in un adulto precedentemente negativo al test, ha una positività tra 5 e 10 mm, si consiglia l'esecuzione di test IGRA a conferma dell'avvenuta infezione.

Se il **radiogramma toracico** sarà **negativo**, dopo un'accurata anamnesi volta ad escludere eventuali controindicazioni, verrà proposta profilassi antitubercolare.

Coloro i quali *non accettano il trattamento* o hanno controindicazioni ad effettuarlo devono essere sottoposti a sorveglianza sanitaria per 2 anni con visita pneumotisiologica ogni 6 mesi e Rx torace effettuato secondo indicazioni dello specialista.

In caso di radiogramma toracico **positivo**, cioè con segni di malattia, si dovrà iniziare al più presto il trattamento antitubercolare.

Nei soggetti **vaccinati con BCG**, se l'intradermoreazione di Mantoux ha dato esito positivo, si consiglia di utilizzare il test **IGRA**, basato sul rilascio dell'interferon-gamma: se sarà positivo confermerà l'infezione tubercolare, se negativo indicherà che la positività della Mantoux è legata alla vaccinazione. Nel primo

caso, confermata l'infezione, dopo l'esecuzione del radiogramma toracico, ed escluse eventuali controindicazioni, verrà proposta la profilassi.

Nei soggetti con **infezione da HIV** e bassa conta di linfociti CD4+(<200) e negli altri pazienti con **grave compromissione immunitaria**, in caso di Mantoux negativa è raccomandato l'uso del test IGRA. Se questo avrà esito positivo si proporrà la profilassi antitubercolare. Quando l'ammalato presenti alta infettività e il contatto abbia una importante immunodepressione, è consigliabile proporre comunque la profilassi dopo aver escluso eventuali controindicazioni.

Esistono pochi dati scientifici riguardanti la performance dei test IGRA nei bambini, soprattutto se di età inferiore a 5 anni. Per questa ragione e poiché il tasso di progressione da infezione latente a malattia attiva sono più elevate nei neonati e nei bambini, si suggerisce cautela e si raccomanda di consultarsi con il Centri di Riferimento per l'utilizzo di tale test, ma soprattutto di iniziare quanto prima la profilassi.

La ricerca dei contatti andrà quindi estesa al cerchio successivo: cioè ai contatti regolari e, in seguito, ai contatti occasionali qualora si rilevi, tra i contatti già valutati, un tasso di prevalenza dell'infezione TB superiore a quello atteso nella popolazione generale di riferimento, oppure qualora il caso indice abbia elevata contagiosità. Tali soggetti saranno sottoposti alla medesima procedura.

I soggetti riconosciuti tra i contatti più periferici (contatti occasionali con bassa infettività del caso indice) sono soggetti alla stessa sorveglianza con l'unica eccezione che il cut – off di cuticonversione per gli adulti è fissato a 10 mm e che non devono essere sottoposti a test se tra i contatti più prossimi non si sono registrati casi di cuticonversione.

Nei **contatti di TB MDR** non cambiano le raccomandazioni per l'assegnazione delle priorità dei contatti. Speciali considerazioni vanno fatte quando la resistenza si acquisisce durante il trattamento in quanto questi pazienti possono avere avuto prolungati periodi di contagiosità. Non esiste, al momento, alcun trattamento di provata efficacia preventiva per i contatti di persone affette da TB MDR anche se recenti studi pubblicati dai CDC di Atlanta hanno dimostrato l'efficacia di regimi alternativi, questi però necessitano di una più ampia validazione internazionale. I contatti di persone affette da TB MDR dovranno, pertanto, essere sottoposti a sorveglianza clinica per almeno due anni.

In tutti questi casi è opportuno consultarsi con il Centro di Riferimento Regionale per affrontare le diverse problematiche nel modo più adeguato.

Premesso che i **conviventi sono sempre classificati come contatti stretti**, a titolo indicativo, ci si può riferire alla seguente tabella per la pianificazione delle attività di screening:

	Scuola	Luogo di lavoro	Collettività
Contatto Stretto	Studenti e insegnanti della stessa classe	Dividono lo stesso ufficio	Compagni di camera, di stanza di degenza
Contatto Regolare	Frequentano regolarmente spazi comuni (palestra, mensa, laboratori, mezzi di trasporto ecc.)	Dividono regolarmente i pasti con il caso	Frequentano regolarmente spazi comuni (mensa, luoghi di relax, laboratori, ecc.)
Contatto Occasionale	Altri (es. aule della stessa sezione o piano)	Altri (es. uffici dello stesso piano)	Altri (es. stesso reparto)

4. Diagnosi e terapia della malattia tubercolare

L'evoluzione della malattia tubercolare, dal punto di vista epidemiologico, microbiologico e clinico, impone la revisione e l'aggiornamento anche delle strategie diagnostiche e terapeutiche.

In tal senso, più che per gli aspetti strettamente tecnico-scientifici, il ruolo della Regione va esercitato nell'implementare iniziative che migliorino complessivamente la qualità delle prestazioni, standardizzino i

principali interventi, a garanzia del cittadino che possa così ricevere, indipendentemente dall'erogatore, assistenza di elevato livello, ed infine nell'accrescere l'appropriatezza degli interventi di diagnosi e cura. Lo strumento maggiormente adottato in ambito clinico è costituito da protocolli diagnostico-terapeutici, così da definire, classificate le diverse condizioni patologiche, quali siano gli strumenti di diagnosi – per tipologia e periodicità –, di terapia e di assetto assistenziale – ricovero, day hospital o ambulatoriale – che routinariamente debbano essere adottati. Anche per la malattia tubercolare c'è già una tradizione in questo senso, sia a livello regionale che nazionale e internazionale; in situazioni particolari, come per esempio di fronte a forme di resistenza farmacologica, per l'adozione di protocolli terapeutici è opportuno riferirsi agli specialisti del Centro di Riferimento Regionale.

4.1. Diagnosi dei casi di malattia

I sintomi più comuni di TB polmonare sono tosse persistente con o senza produzione di espettorato, per più di due settimane, raramente associata ad emottisi (sangue nel muco). I sintomi respiratori possono essere associati a febbre (generalmente febbricola serale), sudorazione profusa notturna, astenia, perdita d'appetito e di peso. Questi segni e sintomi sono comuni a una vasta gamma di patologie respiratorie, quali le infezioni respiratorie acute, le riacutizzazioni di BPCO, etc. Vi sono pazienti che non lamentano alcuna sintomatologia e il riscontro è casuale.

Nelle forme extrapolmonari la sintomatologia è quella caratteristica dell'organo colpito.

E' importante perciò, anche per il clinico, indagare la storia del paziente, sia nel contesto familiare sia riguardo precedenti contatti con persone ammalate di TB e riguardo alla presenza di eventuali fattori di rischio (Vedi 3.2.)

Pertanto tutte le persone che presentano segni o sintomi, storia o fattori di rischio compatibili con la malattia tubercolare, devono essere sottoposte ad accertamenti quanto più tempestivamente possibile per giungere alla diagnosi di TB e così garantire, quanto prima, un trattamento efficace e quindi il controllo dell'infezione nella popolazione.

La ricerca dell'agente eziologico è il fattore decisivo nella diagnosi di malattia tubercolare ma anche uno dei punti più critici giacché, in Italia, ad oggi, solo il 40% dei casi diagnosticati presenta una coltura positiva. In appendice D sono descritte le indicazioni, anche di carattere operativo, per una corretta utilizzazione degli strumenti attualmente a disposizione, con l'attualizzazione della classificazione dei laboratori di primo, secondo e terzo livello di cui alla dgr 11154/2010.

Le strutture ospedaliere che non fossero in possesso dei requisiti minimi per l'effettuazione delle differenti tipologie degli esami microbiologici dovranno riferirsi al Centro di Riferimento Regionale di Niguarda o altre strutture adeguate.

Nei pazienti con sospetta TB-MDR deve essere richiesta l'esecuzione dei test molecolari per la resistenza a farmaci antitubercolari di prima linea (Rifampicina, Rifampicina e Isoniazide) su campioni di espettorato e, in caso di forte sospetto, le resistenze molecolari di seconda linea. Ove non disponibili, si raccomanda comunque l'esecuzione in tempi rapidi dei test di sensibilità su terreno liquido e il riferimento al Centro di Riferimento Regionale di Villa Marelli.

4.2. Terapia della malattia tubercolare

La terapia antitubercolare ha come obiettivo la guarigione delle persone trattate permettendo contestualmente la riduzione delle fonti di infezione. La terapia antitubercolare è, infatti, prevenzione primaria della malattia. La prescrizione di uno schema terapeutico corretto e l'assunzione regolare dei farmaci da parte del paziente, per tutto il periodo della terapia, sono le basi perché la cura sia efficace, limitando così l'insorgenza e la diffusione di nuovi casi di malattia e di resistenze a farmaci antimicrobici.

La terapia prevede l'utilizzo di **più farmaci in associazione**, secondo quanto previsto dalle linee guida stilate da diverse società scientifiche nazionali e internazionali (OMS, CDC di Atlanta, etc.). Tali linee guida sono periodicamente aggiornate al fine di standardizzare i regimi terapeutici di provata efficacia.

In tutti i nuovi casi di TB, la terapia breve a 6 mesi - che prevede nei primi due mesi la prescrizione di Rifampicina, Isoniazide, Pirazinamide ed Etambutolo - è generalmente in grado di curare la malattia con successo. Dopo i primi due mesi, con 4 farmaci, ottenuta la negativizzazione dell'escreato, segue la fase di mantenimento condotta solitamente per un minimo di 4 mesi, con Isoniazide e Rifampicina.

L'OMS prevede la possibilità di una variante che è il trattamento intermittente là dove insorgano effetti collaterali e di tossicità da accumulo; va quindi considerato come una modifica al trattamento

standardizzato. In questi casi è opportuno riferirsi al Centro di Riferimento per la TB cui, oltre che per la diagnosi, la Regione Lombardia demanda la stesura e la revisione periodica delle raccomandazioni tecniche per la terapia, anche preventiva, della malattia tubercolare.

Il successo degli schemi terapeutici proposti è incrementato dal fattore epidemiologico - la bassa incidenza di resistenze primarie nel territorio - e dall'azione coordinata dei diversi operatori:

- servizi ambulatoriali ben strutturati
- educazione sanitaria dei pazienti
- supervisione dei trattamenti.

Il successo della terapia è indubbiamente condizionato dall'aderenza del paziente al trattamento prescritto. In base al grado di collaborazione del paziente, dovranno essere adottati comportamenti differenziati, secondo le seguenti indicazioni:

- **soggetto collaborante:** trattamento ambulatoriale o in regime di ricovero, secondo la gravità della malattia
- **soggetto con dubbia aderenza:** trattamento in regime di ricovero per la fase iniziale e, successivamente, terapia ambulatoriale strettamente monitorata, con controlli ambulatoriali frequenti.
- **soggetto non collaborante:** da trattare esclusivamente con DOT o in regime di ricovero, per tutto il periodo di terapia.

In situazioni particolari, come è il caso di pazienti contagiosi che rifiutino qualsiasi forma di trattamento, tanto più se sono affetti da una TB resistente ai comuni farmaci antitubercolari, potrà essere attivata la procedura di ricovero coatto ("trattamento sanitario obbligatorio") tramite l'emissione di Ordinanza del Sindaco, ai sensi degli artt. 253 e succ.vi, e 280 del T.U.LL.SS, nonché dell' art. 33 della Legge 833/78.

Tutti i pazienti che nel corso del trattamento ambulatoriale vengono persi al follow - up devono essere attivamente ricercati e inviati alla terapia supervisionata.

Vengono di seguito dati alcuni suggerimenti che possono aumentare la collaborazione dei pazienti al trattamento:

- programma rigido di appuntamenti, onde evidenziare tempestivamente se un paziente non si presenta al controllo previsto, con una ragionevole flessibilità.
- consegna di un prospetto terapeutico di semplice comprensione che contenga, oltre ai farmaci e alla loro posologia, alcune indicazioni generali sulla malattia, sulla possibilità di guarigione, sui rischi legati alla scorretta assunzione della terapia, sugli effetti collaterali più frequenti; detto prospetto dovrà recare anche il recapito telefonico per le urgenze
- moduli tradotti per gli immigrati
- utilizzo, dov'è possibile, di associazioni di farmaci che rendano più accettabile la terapia riducendo il numero delle assunzioni
- distribuzione diretta e gratuita dei farmaci
- avviso al paziente che la mancata aderenza al trattamento comporta anche la sospensione del sussidio previsto dalla normativa vigente (R.D. 27.12.27 n.2055, L. 14.12.70 n. 1088, L. 6.8.75 n 419).
- ricerca attiva dei pazienti che non si presentano ai controlli.
- ove possibile, coinvolgimento dei familiari del paziente, attraverso un counseling adeguato, al fine di costruire una rete di protezione familiare.

Le misure indicate nel presente documento per migliorare l'aderenza al trattamento, sono decise dal medico dell'ambulatorio specialistico accreditato che ha in cura il caso il quale deve comunicare, alla ASL competente per territorio, l'inizio ed il termine della terapia.

4.3. La terapia supervisionata

La terapia supervisionata (DOT = directly observed therapy, cioè osservazione diretta da parte del personale dell'assunzione della terapia prescritta) è altamente raccomandata dall'OMS come elemento indispensabile per il conseguimento della corretta collaborazione al trattamento antitubercolare.

Recenti studi hanno dimostrato una riduzione dei tassi di incidenza di TB e un decremento nell'isolamento di ceppi resistenti con un significativo aumento della percentuale di guarigione nei paesi che hanno adottato programmi di DOT.

²⁵Trend opposti sono stati osservati nei Paesi a bassa endemia tubercolare, cioè in realtà simili a quella italiana ove la DOT non è al momento utilizzata. Si raccomanda, a tale riguardo, il coinvolgimento dei familiari del paziente, attraverso un counseling adeguato, al fine di costruire una rete di protezione familiare.

In regime di ricovero deve essere sempre eseguita la terapia supervisionata, con utilizzo dello schema quotidiano di somministrazione.

I farmaci indicati nella terapia supervisionata possono anche essere somministrati in regime ambulatoriale. Ogni ASL definisce, tramite protocolli di intesa con le Aziende Ospedaliere, la rete dei servizi in grado di effettuare la terapia supervisionata dandone comunicazione alla Regione Lombardia, Unità Organizzativa Governo di Prevenzione e Tutela Sanitaria.

4.4. Monitoraggio del trattamento

Il monitoraggio del trattamento antitubercolare ha tre obiettivi principali:

- individuare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati
- valutare l'aderenza al trattamento
- verificare i risultati della terapia.

A tal fine, è stata individuata una serie di accertamenti da effettuarsi periodicamente nel corso del trattamento.

1. *Inizio terapia*

Prima di avviare la terapia, oltre agli esami effettuati per l'accertamento diagnostico, devono essere eseguiti:

- visita e colloquio (sottolineando l'importanza dell'aderenza al trattamento ed i principali effetti collaterali possibili)
- esami ematici (emocromo, piastrine, funzionalità renale ed epatica, acido urico)
- ricerca anticorpi anti-HIV

2. *Dopo un mese di terapia*

- visita e colloquio (valutazione aderenza ed eventuali effetti collaterali)
- esame microscopico e colturale dell'espettorato
- esami ematici come al punto 1.

3. *Dopo 2 mesi di terapia*

- visita e colloquio
- indagine radiologica
- esame microscopico e colturale dell'espettorato. Nei casi ancora positivi all'esame microscopico è opportuno ripetere gli stessi accertamenti al terzo mese, valutando il ricorso al ricovero o alla terapia ambulatoriale strettamente supervisionata
- esami ematici come al punto 1.

4. *Dopo 3 mesi di terapia e mensilmente fino alla fine del trattamento*

- visita e colloquio

5. *Dopo 4 mesi di terapia ed ogni 2 mesi fino alla fine del trattamento*

- visita e colloquio
- esami ematici come al punto 1
- indagine radiologica (su giudizio clinico)
- esame microscopico e colturale dell'espettorato (su giudizio clinico)

Dopo la fine del trattamento e la registrazione del suo esito, si raccomanda l'invio della scheda di fine trattamento; non sono da prevedere ulteriori controlli radiologici salvo per i pazienti con decorso clinico radiologico non ottimale o con presenza di multiresistenza a farmaci.

4.5. Termine della terapia

Gli esiti del trattamento antitubercolare sono classificati in base alle indicazioni dell'OMS in:

- **Guarito:** un paziente viene considerato guarito quando ha completato il trattamento antitubercolare e
 - a) se la diagnosi era stata fatta sulla base della coltura esiste almeno una conversione documentata (coltura negativa) in almeno una occasione durante la fase di proseguimento oppure
 - b) se la diagnosi era basata sull'esame microscopico, vi è documentazione di due microscopici negativi durante la fase di proseguimento.
- **Trattamento completato:** un paziente viene definito come trattamento completato se il trattamento prescritto è stato completato e l'episodio assistenziale è stato ufficialmente dichiarato concluso dal medico curante, ma nel quale
 - a) la diagnosi era stata posta su base clinica e radiologica,
 - b) la diagnosi era basata sulla coltura, ma non è stata documentata la conversione batteriologica, oppure
 - c) la diagnosi era basata sull'esame microscopico, ma non sono disponibili risultati dell'esame microscopico al termine del trattamento.
- **Fallimento terapeutico:** paziente con esami batteriologici ancora positivi dopo 5 mesi dall'inizio del trattamento eseguito correttamente o che, dopo conversione, diventa nuovamente coltura o diretto positivo.
- **Trattamento interrotto:** paziente che interrompe il trattamento per qualunque motivo per un periodo di almeno due mesi.
- **Paziente perso al follow-up:** paziente che non ha avuto più contatti con il centro per almeno due mesi.
- **Trasferito:** paziente inviato ad altra struttura per prosecuzione della terapia.
- **Deceduto:** paziente che muore per qualsiasi causa nel corso del trattamento antitubercolare.

Per ogni paziente trattato verrà compilata la scheda di inizio e di esito del trattamento così come indicato nel Cap. 3.1.3.

4.6. Ospedalizzazione

Esiste ampia evidenza scientifica che la TB possa essere trattata con successo ambulatorialmente anche nella fase intensiva e con paziente escreato positivo.

Oggi l'ospedalizzazione del paziente con malattia tubercolare è quindi riservata a casi particolari:

- condizioni cliniche gravi
- scarsa compliance alla terapia
- fallimento terapeutico
- patologie associate gravi
- effetti collaterali gravi
- presenza di multiresistenza
- presenza di neonati, bambini o persone immunocompromesse al domicilio
- condizioni socio-economiche scadute

Il malato infettivo in caso di ospedalizzazione deve essere ricoverato in isolamento respiratorio occupando camere singole o al massimo a due letti con pazienti ammalati solo di TB (per i quali siano esclusi l'infezione da HIV e/o resistenze all'antibiogramma) e provviste di adeguata ventilazione.

Il paziente posto in isolamento va adeguatamente informato e incoraggiato rispetto alle finalità di questa pratica e sulle modalità di attuazione: per esempio sull'utilità di utilizzare fazzoletti di carta per coprire la bocca quando tossisce. Egli, inoltre, non deve lasciare la camera di degenza se non per l'esecuzione di procedure diagnostiche o terapeutiche non differibili e non eseguibili nella stessa stanza.

Il personale sanitario dovrà indossare i dispositivi di protezione individuale (DPI) previsti dalle norme per la tutela dei lavoratori; il malato dovrà utilizzare una maschera chirurgica quando dovrà spostarsi fuori dalla camera e in ogni caso in presenza di altre persone.

L'individuo a contatto con il malato ha maggiore probabilità di contrarre la malattia se ha un deficit delle difese immunitarie, in particolare il paziente HIV positivo, soprattutto se in fase di AIDS conclamato, e il paziente in terapia immunosoppressiva, è quindi necessario evitare il contatto tra questi pazienti e il malato contagioso.

Così come per i criteri di ospedalizzazione, la positività all'espettorato non controindica di per sé la dimissione del paziente.

Essa potrà avvenire anche in presenza di espettorato positivo a condizione che il paziente:

- dia garanzia di aderenza al trattamento
- non abbia multiresistenze documentate o l'evoluzione clinico-radiologica non ne faccia sospettare l'esistenza
- non conviva con neonati o bambini
- non conviva con persone immunodepresse
- non risieda in comunità.

La garanzia di aderenza al trattamento è fondamentale soprattutto nella fase intensiva. Si raccomanda l'estensione del ricovero fino a due mesi qualora non esistano condizioni di garanzia. La terapia eseguita in regime di ricovero è convenzionalmente supervisionata.

4.7. Trattamento a domicilio

Nel caso di trattamento senza ospedalizzazione, devono essere osservate le indicazioni previste per l'isolamento respiratorio che si realizzano mediante:

- l' utilizzo di una stanza singola almeno di notte;
- la frequente ventilazione naturale del locale;
- l'utilizzo da parte del paziente di mascherine chirurgiche o fazzoletti nel caso di tosse e starnuti al fine di diminuire la dispersione dei droplet nuclei nell'aria;
- nei primi venti giorni di trattamento ridurre al minimo i contatti con i conviventi ed evitare nuovi contatti.

4.8. TB MDR e XDR

La crescente resistenza del M. Tuberculosis è attualmente un'importante fonte di preoccupazione. Essa può insorgere in due modi:

- Per infezione recente da ceppi di TB altamente resistenti: rara nella maggior parte delle regioni europee.
- A causa della mancata aderenza alla terapia da parte del paziente, per prescrizioni insufficienti, sistemi sanitari inadeguati, mancanza di farmaci, trattamento interrotto, ecc. E' la causa più frequente e, in Europa, è molto frequente nei Paesi dell'Est.

Tutti i soggetti riconosciuti affetti da TB MDR o XDR **devono essere ricoverati** fino a quando non venga definita la terapia più adeguata e il paziente non sia più contagioso. Nei casi di TB XDR il paziente deve essere indirizzato presso il Centro di Riferimento dell'UO di Tisiologia Sondalo afferente all'A.O. della Valtellina e Valchiavenna, ente referente per il trattamento e la cura di questi pazienti.

I pazienti affetti da TB MDR, saranno ricoverati in strutture che possano fornire farmaci di seconda linea sia durante il ricovero che nei successivi controlli ambulatoriali. E' bene che lo specialista, nel decidere la terapia, abbia cura di confrontarsi con il Centro di Riferimento della struttura di Villa Marelli afferente all'U.O. di Pneumologia dell'A.O. Niguarda di Milano .

Ove possibile, il ricovero deve avvenire in camere a pressione negativa, così come raccomanda anche l'aggiornamento ministeriale sulla "Gestione dei contatti e della TB in ambito assistenziale" (2009) che afferma che "Tutti i pazienti nei quali possa essere sospettata una infezione da TB MDR dovrebbero essere accolti in locali a pressione negativa". Tali locali devono rispondere alle seguenti caratteristiche:

- mantenimento di una pressione negativa continua (2.5 Pa) rispetto alla pressione a livello del corridoio con controlli seriati della pressione o continui attraverso dispositivi automatici
- le stanze dovranno essere ben sigillate all'esterno e dotate di dispositivi che facciano chiudere automaticamente le porte
- la ventilazione dovrà assicurare ≥ 12 ricambi d'aria per ora per le stanze di nuova costruzione e ≥ 6 ricambi d'aria per ora per quelle già esistenti.
- l'aria dovrà essere emessa direttamente all'esterno e lontano da riprese d'aria. Se ciò non fosse possibile e se l'aria sarà fatta ricircolare, sarà necessario filtrarla attraverso filtri HEPA

Il corretto funzionamento delle stanze a pressione negativa va verificato con controlli periodici. Ai pazienti ricoverati in isolamento respiratorio per TB contagiosa, accertata o sospetta, deve essere richiesto, con spiegazioni adeguate, di indossare una maschera chirurgica ogni qualvolta escano dalla stanza. E' auspicabile che i pazienti con TB MDR sospetta o accertata non lascino la stanza se non per motivi strettamente assistenziali.

E' assolutamente necessario che la **dimissione** avvenga in modo **protetto**, cioè che la struttura ospedaliera di ricovero e diagnosi, dopo aver impostato il piano terapeutico provveda ad avvisare il DPM dell'ASL di residenza della prossima dimissione, in modo che gli operatori dell'ASL possano verificare l'idoneità di permanenza al domicilio del paziente e la situazione familiare.

Inoltre, qualora la struttura di diagnosi non sia nella stessa ASL di residenza del paziente, è necessario che provveda a segnalare al presidio del territorio di competenza dove risiede l'ammalato, la prossima dimissione e il piano terapeutico affinché sia garantita la continuità erogativa dei farmaci.

5. Terapia preventiva dell'infezione

La terapia preventiva dell'infezione ha lo scopo di evitare la progressione da infezione a malattia tubercolare, attraverso la somministrazione di farmaci antitubercolari per un periodo di tempo definito. È stato dimostrato che essa è efficace nel prevenire la progressione dall'infezione alla malattia conclamata nel 60-88% dei casi trattati.

La persona con infezione tubercolare può presentare una o più di queste caratteristiche:

- Mantoux positiva oltre il valore soglia specifico della categoria di rischio di appartenenza
- Test IGRA positivo
- Anamnesi e clinica tali per cui il clinico ritiene l'infezione altamente probabile.

La chemioprolassi antitubercolare è particolarmente indicata in questi soggetti, tanto più se vi è il riscontro di una cuticonversione tubercolinica recente, o presentino Mantoux positiva e condizioni che possono facilitare la riattivazione dell'infezione tubercolare (infezione da HIV, diabete, silicosi, immunodepressione, etc.).

Il farmaco utilizzato per la chemioterapia preventiva è l'**Isoniazide**.

Esistono anche regimi alternativi, in caso di resistenza o intolleranza all'Isoniazide, per i quali si raccomanda di consultare il Centro di Riferimento.

Nei contatti di forme MDR o XDR solitamente l'unico provvedimento da intraprendere è il controllo clinico periodico per almeno due anni con radiografia del torace a tempo 0 e ogni volta che compaiono sintomi sospetti per TB attiva.

L'isoniazide deve essere somministrata alla dose di 5 mg/Kg/die negli adulti e 10 mg/kg/die nei bambini (massimo 300 mg/die). La durata minima del trattamento è di 6 mesi. Interruzioni brevi dell'assunzione non inficiano sostanzialmente il trattamento, ma una sospensione di almeno due mesi richiede l'inizio di un nuovo ciclo completo.

Prima di cominciare la chemioterapia preventiva è indispensabile eseguire una radiografia del torace ed ogni altro esame ritenuto necessario, per escludere la presenza di una TB attiva ed eventuali controindicazioni alla profilassi. Esami ematochimici di funzionalità epatorenale, indici infiammatori, emocromo, etc

Un'accurata anamnesi verificherà la presenza di:

- Malattie neuropsichiatriche che, di per sé o per le terapie effettuate, possono controindicare la chemioprolassi, soprattutto se basata sull'uso di Isoniazide.
- Epatopatie gravi o comunque di un'elevazione di ALT maggiore di 3-5 volte rispetto al valore normale.
- Assunzione di farmaci quali gli anticoagulanti orali che possono veder ridotta la loro efficacia dai farmaci antitubercolari.

Particolare cautela andrà inoltre prestata nella seguenti condizioni:

- a. età superiore a 35 anni;
- b. assunzione di elevate quantità di alcolici;
- c. preesistente epatopatia;
- d. assunzione di farmaci quali fenitoina, disulfiram, carbamazepina, anticoagulanti orali, benzodiazepine e vitamina D;
- e. malnutrizione, diabete, insufficienza renale cronica o sono in terapia con anticonvulsivanti.

Infatti le condizioni di cui ai punti a), b) e c) comportano un aumentato rischio di epatite fulminante da Isoniazide, i farmaci di cui al punto d) interferiscono con il metabolismo dell'Isoniazide; le condizioni di cui al punto b) ed e) sono associate ad un rischio aumentato di neuropatia periferica da Isoniazide.

La terapia preventiva può essere proposta ai soggetti con età maggiore di 35 anni se:

- Contatti di casi contagiosi.
- HIV positivi.
- Presentino fibrosi post tubercolare (se non trattata).
- Soggetti in terapia con farmaci o affetti da patologie che provochino immunosoppressione.

I **bambini** di età > di 6 mesi e ≤ a 5 anni con intradermoreazione di Mantoux negativa a tempo zero, che sono stati a stretto contatto di casi di TB contagiosa, dovranno essere considerati potenzialmente infetti.

- Inizieranno pertanto profilassi antitubercolare in attesa del secondo test intradermico fatto a 12 settimane dal contatto.
- Qualora anche il secondo test sia negativo e non vi siano segni o sintomi sospetti per TB polmonare attiva o extrapolmonare, la profilassi verrà sospesa.
- Se il secondo test Mantoux sarà positivo, il bambino verrà sottoposto a indagini clinico-radiologiche per escludere la presenza di malattia tubercolare attiva e, in caso di negatività, proseguirà la profilassi come da protocollo.

Nei bambini di età < 6 mesi, considerati potenzialmente infetti, è opportuno, dopo aver effettuato il TST, indipendentemente dall' esito, iniziare subito la profilassi. Per essi il trattamento preventivo durerà sei mesi. In coloro i quali il TST precedente era negativo verrà ripetuto al termine del trattamento preventivo; in caso di cuticonversione il bambino verrà sottoposto a radiografia del torace per escludere la malattia.

In **gravidanza**, per le difficoltà a distinguere la nausea gravidica con i primi segni dell'intolleranza epatica, si preferisce posticipare a dopo il parto l'inizio della profilassi, raccomandando alla paziente di presentarsi qualora insorga sintomatologia sospetta per TB attiva. La gravidanza non è comunque controindicazione alla profilassi.

Nell'**allattamento** la quantità di Isoniazide che passa nel latte materno è modesta e non garantisce la protezione del neonato che dovrà comunque assumere la profilassi se necessario.

Le persone che assumono la chemioterapia preventiva con Isoniazide vanno informate sul rischio di epatite tossica istruite sulla necessità d'interrompere immediatamente l'assunzione del farmaco e di contattare il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta.

La contemporanea somministrazione di vitamina B6 riduce il rischio di neuropatia periferica.

Il **monitoraggio della terapia preventiva** effettuato a 1 mese di distanza e poi con cadenza bimestrale, con controlli clinici ed eventuali esami ematochimici periodici, oltre che essere utile per escludere l'insorgenza di effetti collaterali, si è dimostrato essere correlato ad una maggior aderenza al trattamento e portare a una buona percentuale di completamento dello stesso.

Nel caso si osservi un'epatite acuta la chemioterapia andrà definitivamente interrotta. Qualora si rilevi un aumento asintomatico delle transaminasi maggiore di tre volte rispetto ai valori normali, la chemioterapia andrà sospesa e l'opportunità di riprenderla, dopo la normalizzazione di tale dato, andrà valutata caso per caso.

Sono descritte, in letteratura, terapie preventive alternative con:

- Rifampicina per 4 mesi,
- Rifampicina e Isoniazide per tre mesi
- Rifapentina e Isoniazide 900 mg/die, una volta la settimana per 12 settimane in regime DOT.

6. Altre misure di prevenzione e controllo

6.1 La vaccinazione con BCG

La vaccinazione antitubercolare attualmente in uso è costituita dal Bacillo di Calmette Guerin (BCG), a partire da un ceppo vivo attenuato di *Mycobacterium bovis*. Viene somministrato per via intradermica.

La vaccinazione obbligatoria per le categorie individuate dal D.P.R. 7 novembre 2001, n° 465 "Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare" è di fatto implicitamente abrogata dall'art. 304, comma 1, lettera d) del D.Lgs. 81/2008.

Il BCG infatti, è un presidio a bassa efficacia, dando una protezione che può variare dal 40 all'80% per non oltre 10 anni e la cui ripetizione non è stato dimostrato essere utile. Sarebbe opportuno, ove possibile, evitarne l'uso ricorrendo a provvedimenti alternativi più efficaci: allontanando dal caso indice, attribuendo il personale a reparti a minor rischio, etc.

Nell'attuale situazione epidemiologica e di rischio, essa può essere considerata essenzialmente come una misura di protezione individuale, limitandone l'indicazione solo alle sotto elencate particolari situazioni:

- neonati e bambini di età inferiore 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o contatti stretti di persone con TB in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio;
- personale sanitario, studenti di medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti, oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

La vaccinazione è assolutamente controindicata nei bambini HIV positivi e comunque sconsigliata anche negli adulti con infezione da HIV.

6.2. Disinfezione

Di norma non sono necessari particolari interventi di disinfezione degli ambienti di vita e di lavoro; è invece importante attuare una corretta e frequente aerazione dei locali (5-10 minuti ogni ora).

Il trattamento di disinfezione degli ambienti dove ha soggiornato un soggetto malato di TB mediante nebulizzazione deve essere considerato inutile per la prevenzione della malattia.

Viene fatta salva la necessità di trattare opportunamente superfici, oggetti, effetti personali, ecc., che siano stati contaminati da materiale organico.

7. Aspetti organizzativi: soggetti coinvolti e relativi ruoli

L'attuale situazione epidemiologica presenta una relativa stabilizzazione dell'incidenza della malattia e dei fattori di rischio e favorevoli, che risultano per lo più circoscritti ad alcune categorie e gruppi di persone.

Per questo, secondo quanto previsto dalla DGR VII/19767 del 10.12.2004, la rete di servizi che si occupano della malattia tubercolare, rientra nella gestione ordinaria delle malattie infettive e diffuse ma, pur non essendo istituite strutture specifiche e separate, è necessario vengano mantenute e valorizzate le competenze professionali acquisite e le esperienze maturate.

E' esperienza comune che è necessario vengano potenziate la collaborazione, la comunicazione ed il coordinamento tra i diversi servizi ed operatori delle ASL e le strutture di diagnosi e cura, anche attraverso il comune raccordo con la Direzione Generale Sanità regionale.

L' innegabile particolarità della patologia tubercolare, comporta che il livello regionale, con compiti di programmazione ed indirizzo, sia supportato sotto il profilo tecnico-scientifico dal Centro Regionale di riferimento, che svolge altresì un ruolo di supporto operativo al livello locale, delle strutture di erogazione e dei DPM.

Di seguito vengono pertanto riassunti i compiti e le funzioni minime richieste per la prevenzione, diagnosi, cura e controllo della TB, relazionandoli agli ambiti nei quali gli stessi dovrebbero essere ricondotti, ferma restando comunque l'autonomia organizzativa delle ASL e la possibile individuazione di modelli consoni alle diverse realtà territoriali.

A tutti i diversi livelli, l'esperienza di questi anni dimostra che, là dove vi sia il rapporto con l'utente, sia esso l'ammalato che il suo contatto o il soggetto da sottoporre a screening, è necessario si interfacci personale particolarmente motivato sull'utilità dei provvedimenti da prendere, in grado perciò di avere un atteggiamento incoraggiante nei confronti del cittadino. Non di meno, buona parte del tempo con l'utente è necessario per renderlo edotto rispetto il significato e il vantaggio che derivano dalle indicazioni date.

7.1. Direzione Generale Sanità: programmazione ed indirizzo

La Direzione Generale Sanità, principalmente attraverso l'Unità Organizzativa Governo della Prevenzione e tutela sanitaria, svolge un ruolo di programmazione ed indirizzo .

In particolare:

- predispone aggiornamenti del presente Documento “Interventi strategici per la prevenzione dell'infezione, la sorveglianza ed il controllo della malattia tubercolare in Regione Lombardia”, di linee-guida e protocolli-percorsi diagnostico terapeutici;
- analizza i dati delle notifiche pervenute dalle ASL
- predispone report annuali sull'epidemiologia della TB in Lombardia, in collaborazione e con il supporto del Centro di Riferimento regionale per la TB: in aggiunta quindi alle attività previste dal Sistema Informativo delle Malattie Infettive attivo in Lombardia, annualmente si provvede a diffondere un rapporto epidemiologico analitico teso a descrivere l'andamento della patologia e i principali determinanti della diffusione dell'infezione
- facilita la formazione e aggiornamento degli operatori, tramite iniziative proprie

7.2. Aziende Sanitarie Locali

Il ruolo principale nella prevenzione e controllo della malattia tubercolare è assunto dai Dipartimenti di Prevenzione Medici, che, tramite le proprie articolazioni di servizio e distrettuali, in base ai differenti modelli organizzativi, ed in integrazione con le strutture specialistiche afferenti al proprio territorio svolge compiti di:

- Inchiesta epidemiologica e validazione delle segnalazioni di malattia infettiva ed analisi dei dati pervenuti dai Laboratori (ceppi ed antibiogramma)
- Inserimento dei dati nel programma MAINF
- Individuazione e valutazione dei contatti e loro gestione, compreso l'eventuale invio alle strutture specialistiche per accertamenti di secondo livello o chemioprolassi
- Raccolta e ricerca attiva delle schede di inizio/esito della terapia
- Ricerca dei soggetti persi al follow-up per il recupero
- Definizione degli screening di popolazione eventualmente necessari e pianificazione degli screening sui gruppi a rischio
- Elaborazione periodica dei dati e invio per comunicazione ai diversi Enti territoriali e di riferimento

Di particolare delicatezza risulta la gestione dei contatti e dunque gli operatori cui tale compito è assegnato dovranno altresì assicurare:

- la corretta esecuzione delle intradermoreazioni secondo Mantoux
- il rispetto della tempistica di lettura delle intradermoreazioni
- la disponibilità dello specialista ambulatoriale che possa valutare le indagini radiografiche e stabilire le corrette profilassi o terapie
- gli eventuali raccordi in caso di trasferimento del soggetto
- la rintracciabilità del soggetto in caso di rifiuto o controindicazioni alla chemioprolassi o alla chemioterapia.

A tal fine è evidente la necessità che all'interno del DPM vi siano persone specificatamente individuate che possano fungere da punti di riferimento anche per l'utenza, facilitando la compliance degli afferenti.

7.3. Aziende ospedaliere e strutture sanitarie accreditate

Le strutture sanitarie pubbliche e private accreditate o autorizzate che effettuano diagnosi e cura della malattia tubercolare sono tenute a mantenere gli standard qualitativi ed ad osservare le indicazioni operative previste dalla vigente normativa e dal presente atto.

Al fine di favorire il perseguimento comune degli obiettivi previsti nel presente documento e nell'ottica dell'integrazione tra ASL e strutture specialistiche, queste ultime provvederanno a:

- segnalare immediatamente tutti i casi di TB sospetti, polmonari e non, nuovi o recidive
- somministrazione e monitoraggio della terapia
- invio delle schede di inizio ed esito della terapia all'ASL di riferimento
- effettuazione degli esami radiologici, visite nei contatti inviati dalle ASL o positivi in corso di screening
- prescrizione, somministrazione e monitoraggio della chemioprolifassi
- istruttoria delle pratiche pensionistiche e di indennità per malattia tubercolare

I laboratori che effettuino attività diagnostica specifica³², tramite la Direzione Sanitaria, provvedono a:

- invio della scheda di isolamento di M.T. e dei risultati degli antibiogrammi alla ASL
- invio dei ceppi isolati da coltura alla ceppoteca del Centro di Riferimento regionale per la TB

7.4. Centro di riferimento regionale per la TB

La particolarità della patologia infettiva tubercolare richiede il supporto continuativo di riferimenti tecnico-scientifici ed anche operativi per particolari aspetti e problematiche diagnostico-terapeutiche.

Fermo restando che ogni ASL ha individuato un centro per la gestione ordinaria dei casi di tubercolosi afferenti al proprio territorio, attualmente i tre Centri di Riferimento individuati dalla Regione Lombardia sono costituiti, **per la gestione dei casi clinici**, dalla Struttura di Villa Marelli ³³, afferente all'U.O. di Pneumologia dell'A.O. Niguarda di Milano e dall'UO di Tisiologia di Sondalo, afferente dall'UO di Tisiologia di Sondalo, afferente all'A.O. della Valtellina e Valchiavenna e, **per gli aspetti laboratoristici**, dal Laboratorio Regionale di Riferimento afferente alla S.C. Microbiologia e Virologia dell'A.O. Niguarda di Milano.

Ai centri di riferimento sopracitati è assicurata la necessaria autonomia strutturale e funzionale, pur nel rispetto dei modelli organizzativi propri delle rispettive Aziende di appartenenza.

L'Unità Operativa di Broncopneumotisiologia dell'ospedale di Sondalo è il centro di riferimento per la diagnosi e terapia delle forme multiresistenti.

I Centri di Riferimento Regionale per la TB, in accordo con la Direzione Generale Sanità, devono essere in grado di:

- Elaborare percorsi diagnostico-terapeutici per la malattia tubercolare;
- Garantire consulenza alle strutture sanitarie pubbliche e private per la gestione dei casi di malattia di particolare rilevanza o difficoltà;
- Fornire supporto nella gestione dei contatti in particolari situazioni e in caso di epidemia;
- Elaborare i dati epidemiologici trasmessi dalle ASL, con particolare riguardo ai ceppi isolati ed alle antibiotico resistenze;
- Conservare i ceppi inviati dai laboratori (ceppoteca regionale) e provvedere alla genotipizzazione dei ceppi ricevuti, alla comunicazione di eventuali cluster epidemici sospettati sulla base dei dati molecolari ed a indagini supplementari sui ceppi ricevuti quando richiesta da altri laboratori o dalle ASL;
- Supportare l'U.O. Governo della Prevenzione e tutela sanitaria nella definizione e aggiornamento dei requisiti dei laboratori, che ne garantiscano la qualità diagnostica ai diversi livelli.
- Formazione ed aggiornamento degli operatori in collaborazione con l'U.O. Governo della Prevenzione e tutela sanitaria - Direzione Generale Sanità – Regione Lombardia.

³² Vedi APPENDICE C "Requisiti ed organizzazione dei laboratori per la diagnostica dei micobatteri"

³³ Villa Marelli è, inoltre, sede dell'Associazione Stop TB Italia, organizzazione di volontariato che, in collaborazione con Stop TB Partnership di Ginevra, si propone di coordinare e fornire consulenza ai progetti italiani di collaborazione internazionale sulla TB e sede anche del Centro di Formazione permanente sulla TB.

8. Prevenzione, controllo e sorveglianza dell'infezione tubercolare negli operatori sanitari

Numerosi studi internazionali documentano come gli operatori sanitari siano tra i soggetti che corrono il maggior rischio di contrarre l'infezione e la malattia tubercolare.

Nel corso del 2010 i ricoveri per Tubercolosi negli ospedali lombardi sono stati 1537. La maggior parte erano tubercolosi infettive. L'operatore sanitario svolgendo la propria attività può venire a contatto sia con il soggetto ammalato che con i materiali potenzialmente contaminati. Tuttavia c'è anche la possibilità che contragga una malattia contagiosa al di fuori dell'ambito lavorativo, rappresentando poi un fattore di rischio per i colleghi e ancor di più per gli assistiti che possono presentare patologie che li rendono particolarmente suscettibili all'infezione.

L'attuale normativa (DPR 7/11/01 n. 465), sulla base dei dati di letteratura internazionale che ridimensionano l'utilità della vaccinazione nei contesti a rischio ridotto come quello del nostro Paese, abolisce in modo estensivo l'obbligatorietà della vaccinazione antitubercolare al personale sanitario, mantenendola solo per alcune categorie a particolare rischio (vedi punto 6.1).

La gestione della riduzione del rischio di contrarre infezioni in ambito lavorativo da parte degli operatori sanitari e dei soggetti ad essi equiparati, è compito specifico del datore di lavoro e dei suoi delegati, ai sensi del Decreto Legislativo 81/08 e successive modifiche ed integrazioni; ai sensi dell'allegato XLVI, il micobatterio tubercolare è classificato tra gli agenti biologici del gruppo 3 ("un agente che può causare malattie gravi in soggetti umani e costituisce un serio rischio per i lavoratori; l'agente biologico può propagarsi nella comunità, ma di norma sono disponibili efficaci misure profilattiche o terapeutiche").

Il Medico Competente che operi in una struttura con adeguato supporto e abbia competenze mediche adeguate, si ritiene possa evitare il sistematico supporto dello specialista e gestire autonomamente il percorso diagnostico terapeutico dell'infezione tubercolare.

In questa revisione sono inoltre inserite anche le indicazioni del documento di Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della Tubercolosi in ambito assistenziale, prodotto dal Ministero della Salute e delle Politiche Sociali nel 2009.

8.1. Valutazione della suscettibilità individuale e criteri per l' idoneità del personale esposto.

Secondo il Piano di Sorveglianza Sanitario definito dal Medico Competente, tutti gli operatori destinati a mansioni di carattere sanitario (*) all'atto dell'assunzione o in caso di trasferimento in ambiente di lavoro a rischio intermedio-alto di infezione tubercolare, devono essere sottoposti a valutazione dello stato di suscettibilità individuale nell'ambito dell'effettuazione della **visita medica preventiva** prevista dal D.Lgs 81/08 e s.m.i.. Tale valutazione specifica ha lo scopo di identificare eventuali fattori predisponenti all'infezione tubercolare o alla malattia (diabete, HIV+, immunodepressione di altro tipo) o che comportino limitazioni all'adozione di eventuali misure protettive (uso di DPI, terapia preventiva post esposizione). Nello stesso decreto, per l'esposizione ad agenti biologici, test di riferimento per la diagnosi di infezione tubercolare negli operatori sanitari è il test secondo Mantoux (TST). Pertanto in occasione della visita medica preventiva è necessario acquisire l'esito del TST o del test IGRA.

Non sono da utilizzare i test eseguiti con dispositivi multipuntura (Test TINE) in quanto non permettono una valutazione quantitativa della risposta.

Per l'esecuzione dei test tubercolinici quando non sia presente personale adeguatamente preparato, la struttura potrà stilare delle convenzioni con Aziende Sanitarie o Ospedaliere che abbiano personale adeguatamente formato e che li effettuino con regolarità.

(*) ELENCO, NON ESAUSTIVO, DEGLI OPERATORI ADDETTI A MANSIONI' SANITARIE: Ausiliario, ASA, OSS, Biologo anatomia patologica/medicina di laboratorio, Chimico medicina di laboratorio, Fisioterapista, Infermiere, Medico, Ostetrica, Puericultrice, Tecnico di laboratorio anatomia patologica/medicina di laboratorio, Tecnico di medicina nucleare/radiologo, Animatore, Educatore.

NON sono da considerarsi mansioni di carattere sanitario le seguenti: amministrativi, addetti reception, bar, call center, lavanderia, guardaroba, piegatura, mensa, cuoco, aiuto cuoco, farmacista, operaio manutentore, ed, in generale, tutti gli operatori che svolgono attività che non prevedono il contatto abituale con pazienti.

Al momento della visita medica dovrà essere raccolta anche l'informazione di una pregressa vaccinazione BCG, possibilmente confermandola con la certificazione o l'esame della cicatrice. Nei Paesi ad alta endemia (Vedi paragrafo 3.2.1) la vaccinazione BCG è prevista dai calendari vaccinali, alla nascita.

L'esame della cicatrice da BCG a volte prevede la diagnosi differenziale con quella da vaccino contro il vaiolo. Si tenga presente che la vaccinazione antivaiolosa è stata sospesa, nei diversi Paesi del mondo tra il 1970 e il 1980, in Italia nel 1977.

La cicatrice da vaccino BCG è, di norma, effettuata sulla parte superiore del braccio sinistro, sopra il deltoide. Ha diametro generalmente inferiore al cm, con la parte centrale più sollevata. La cicatrice data dal vaccino contro il vaiolo, solitamente è anch'essa posta sul braccio sinistro ma ha quasi sempre un diametro maggiore, intorno al cm o poco più, appare depressa e presenta linee che dal centro vanno verso l'esterno.

Nel caso il lavoratore provenga da altra Azienda Sanitaria, ove lavorava in area a rischio per forme tubercolari, verrà richiesta la certificazione del TST recente, cioè non anteriore al periodo previsto sulla base del rischio presente per l'attività di provenienza .

Nella visita preventiva si effettua **intradermoreazione di Mantoux** agli operatori che:

- non presentino una documentata o riferita pregressa positività al test ($\geq 10\text{mm}$)
 - non siano mai stati ammalati di TB
- in caso di negatività del test i soggetti immunocompetenti terminano gli accertamenti relativi al rischio TB nell'ambito della prima visita.
Per i soggetti portatori di malattie o condizioni che aumentino la possibilità di ammalare (diabete, HIV+, immunodepressione, etc.), dopo TST, quando questa è negativa, verrà effettuato *il test IGRA*. Questo perché il TST potrebbe aver esito negativo a causa dell'immunodepressione.
In seguito, in occasione dei controlli periodici previsti, i lavoratori immunodepressi con IGRA *negativo*, ripeteranno il test IGRA ad ogni controllo periodico.
Se il test IGRA sarà *positivo* dovrà essere esclusa la malattia mediante visita specialistica pneumologica/infettivologica ed eventuale radiografia del torace; lo stesso specialista darà indicazioni in merito all'opportunità di sottoporre il lavoratore a chemiopprofilassi antitubercolare.
- in caso di positività del TST (con infiltrato dermico di diametro $\geq 10\text{ mm}$ a 72 ore dall'inoculo) dovrà essere esclusa la malattia mediante visita specialistica pneumologica/infettivologica ed eventuale radiografia del torace; lo stesso specialista darà indicazioni in merito all'opportunità di sottoporre il lavoratore a chemiopprofilassi antitubercolare. Nel caso in cui la cutipositività si associ ad anamnesi positiva per contatto con un soggetto ammalato nei 24 mesi immediatamente antecedenti la visita, la formulazione del giudizio di idoneità specifica a mansione è subordinata all'esito della valutazione specialistica.

Nei soggetti **vaccinati con BCG** (vaccinazione documentata o cicatrice), verrà comunque eseguito TST e in caso di positività al test, verrà eseguito test IGRA.

- Se il test *IGRA* sarà *negativo*, la positività del TST è da riferire alla vaccinazione. In tal caso, il lavoratore dovrà essere sottoposto allo stesso test IGRA in occasione di ogni controllo periodico previsto dal piano di sorveglianza sanitario.
- Se il test *IGRA* sarà *positivo*, la positività del TST è da riferire ad una pregressa infezione; dovrà quindi essere esclusa la malattia tubercolare mediante visita specialistica pneumologica/infettivologica ed eventuale radiografia del torace; lo stesso specialista darà indicazioni in merito all'opportunità di sottoporre il lavoratore a chemiopprofilassi antitubercolare.
- Quando il test IGRA ha un esito indeterminato o dubbio (cioè con risposta inclusa in un range di valori intorno al *cut off* di positività), esso dovrà essere ripetuto. Qualora il valore si mantenga indeterminato, dovrà essere valutato il contesto clinico.

Nella visita preventiva **NON si effettua il TST** agli operatori che, non essendo mai stati vaccinati, presentino una documentata pregressa positività al test.

In questi casi, qualora non sia mai stato effettuato, potrà essere prevista l'esecuzione del test IGRA per confermare l'infezione e successivamente, esclusa la malattia attiva, eventualmente proposta la terapia dell'infezione a cura dello specialista pneumologo/infettivologo.

Il lavoratore che sarà sottoposto a profilassi antitubercolare effettuerà controlli periodici clinici a cura del medico specialista pneumologo/infettivologo che lo prende in carico.

Il lavoratore che non potrà o non vorrà sottoporsi a chemiopprofilassi seguirà le indicazioni date dallo specialista pneumologo. Il medico competente in collaborazione con lo specialista pneumologo adotterà le decisioni conseguenti in merito all'idoneità lavorativa.

I lavoratori portatori di malattie o soggetti a stati che aumentino la possibilità di ammalare quali diabete insulinodipendente, HIV+, immunodepressione, etc. non devono di norma essere adibiti a mansioni presso le U.O. a rischio elevato.

Analoghe limitazioni vanno applicate a soggetti affetti da patologie che aumentano in misura non accettabile i rischi del trattamento preventivo/terapeutico (epatopatie gravi, etc.).

La gravidanza è criterio di esclusione dalle attività a rischio elevato.

Precedenti affezioni TB o altre affezioni respiratorie non costituiscono criterio di esclusione.

8.2. La vaccinazione con BCG

Negli operatori sanitari la vaccinazione è disposta, ai sensi del DPR 465/01, al momento dell'assunzione nei soggetti cutinegativi (TST effettuato da non oltre 30 giorni) che si trovino ad operare in ambiente ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti, oppure che operino in ambiente ad alto rischio e non possano, in caso di cuticonversione, essere sottoposti a terapia preventiva perché presentano controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

In adesione a quanto già espresso con la Circ. Reg.le 13.03.02 – pr. H1.2002.0015986, si ribadisce che la vaccinazione è da considerarsi quale estrema misura di contenimento della malattia, da utilizzare nella impossibilità di utilizzare altri mezzi, di pari o superiore efficacia, di tipo amministrativo, strutturale e personale.

L'obbligo della vaccinazione, è stato implicitamente abrogato dall'art. 304, *comma 1 let. d-)* del D.lgs. n.81/2008.

Il risultato della vaccinazione deve essere controllato a distanza di 3 mesi dell'inoculo del vaccino mediante nuovo accertamento tubercolinico.

Non devono essere sottoposti a rivaccinazione i soggetti che risultassero cutinegativi dopo la prima vaccinazione.

8.3. La sorveglianza periodica del personale sanitario in funzione del rischio

Lo screening tubercolinico, con intervalli di frequenza diversi a seconda del livello di rischio (vedi gestione dei contatti), consente di sorvegliare attivamente il contagio tubercolare tra gli operatori sanitari e di intervenire, ove necessario, con chemioterapia preventiva.

Nei **controlli periodici ordinari**, gli operatori da sorvegliare con il test tubercolinico (TST) e visita medica sono:

- soggetti cutinegativi (<10 mm), anche se vaccinati.
 - a. Se il TST è negativo si continua secondo i controlli programmati.
 - b. Se il TST si positivizza in un soggetto *non vaccinato*, è segno di un'infezione recente. In questo caso sarà approfondita l'anamnesi e verificata l'adeguatezza delle misure protettive in atto nell'ambiente di lavoro. Verrà esclusa la malattia mediante visita specialistica pneumologica/infettivologica ed eventuale radiografia del torace; lo stesso specialista darà indicazioni in merito all'opportunità di sottoporre il lavoratore a chemiopprofilassi antitubercolare. Nell'impossibilità di seguire la profilassi o in caso di rifiuto, il medico competente in accordo con lo specialista, adotterà le decisioni conseguenti riguardo l'idoneità lavorativa e sulla necessità di ricorrere alla sorveglianza sanitaria, con controlli clinici più frequenti nei primi due anni, perché è questo il periodo a maggior probabilità di ammalare dopo un' infezione recente.

- c. Se il TST si positivizza in un soggetto *vaccinato*, si esegue il test IGRA. Qualora quest'ultimo fosse negativo, attesterebbe che la positività del TST è legata alla vaccinazione e il lavoratore continuerà ad effettuare il test IGRA nei controlli periodici ordinari. Se il test IGRA è positivo confermerebbe l'infezione tubercolare e ci si comporterà come al punto b.
- Quando il test IGRA ha un esito indeterminato o dubbio (cioè con risposta inclusa in un range di valori intorno al *cut off* di positività), se ne consiglia la ripetizione dopo 2 o 3 mesi e se il valore si mantenesse indeterminato, dovrà essere valutato il contesto clinico.

Nei controlli periodici ordinari sono **esclusi dagli screening** con test tubercolinico o test IGRA:

- I soggetti con pregressa positività, vaccinati o meno.
- I soggetti con pregressa malattia polmonare documentata.

Per questi soggetti è previsto un controllo clinico periodico con anamnesi approfondita.

Visita del Medico Competente su richiesta del lavoratore

Ai sensi del D. Lgs. 81/08 e s.m.i., qualora la richiesta del lavoratore sia ritenuta dal medico competente correlata ai rischi professionali o alle sue condizioni di salute, suscettibili di peggioramento a causa dell'attività lavorativa, è previsto che il Medico Competente effettui la visita medica richiesta dal lavoratore.

La DGR N. VII/19767 del 10/12/2004 nel definire la periodicità della valutazione con screening tubercolinico in funzione del livello di rischio, aveva suddiviso in tre classi il tipo di rischio che qui vengono proposte aggiornate. Il livello di rischio viene determinato in base al verificarsi anche di una sola delle condizioni indicate :

Rischio elevato

Sono da considerare esposti a rischio elevato gli operatori che lavorano in U.O. (Unità Operative) nelle quali nei 12 mesi precedenti si sia realizzata una delle seguenti condizioni:

- siano stati diagnosticati 3 o più casi di TB polmonare contagiosa;
- presenza di un caso di trasmissione nosocomiale (paziente-paziente o paziente-operatore);
- presenza di malattia in un operatore;
- presenza di un cluster di cuticonversione tra operatori (due o più).

Si considera **cuticonversione**, il superamento della soglia di positività della reazione cutanea ≥ 10 mm (per la categoria di appartenenza) rispetto a un dato negativo rilevato nei 2 anni precedenti.

La sorveglianza periodica prevede che gli operatori ad alto rischio siano sottoposti *annualmente* a visita medica e a controllo tubercolinico.

Rischio intermedio

Sono da considerare esposti a rischio intermedio gli operatori che lavorano in U.O. per le quali nei 12 mesi precedenti siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- non vi siano stati cluster di cuticonversione tra operatori;
- non sia stata rilevata trasmissione nosocomiale tra pazienti o tra paziente ed operatore;
- siano stati diagnosticati 1 - 2 casi di TB polmonare contagiosa.

La sorveglianza periodica prevede che gli operatori a rischio intermedio siano sottoposti con cadenza biennale a visita medica e a controllo tubercolinico (soggetti con infiltrato < 10 mm).

Rischio basso

Sono da considerare esposti a basso rischio gli operatori che lavorano in U.O. nelle quali nei 12 mesi precedenti siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- non vi siano stati cluster di cuticonversione tra operatori
- non sia stata rilevata trasmissione nosocomiale tra pazienti o tra paziente ed operatore;
- non siano stati diagnosticati casi di TB polmonare contagiosa.

La sorveglianza periodica prevede che gli operatori a basso rischio siano sottoposti a visita medica e controllo tubercolinico (soggetti con infiltrato < 10 mm.) esclusivamente in caso di contatto con forme di TB polmonare o laringea contagiosa, nell'ambito della sorveglianza sanitaria straordinaria prevista per questi casi.

Gli "Aggiornamenti delle raccomandazioni per le attività di controllo della Tuberculosis in ambito assistenziale" prodotti dal Ministero della salute e delle politiche sociali nel 2009, coerentemente con gli indirizzi forniti nella DGR N. VII/19767 del 10/12/2004, raccomandano di procedere a una **periodica revisione** della valutazione dei rischi di contrarre TB per gli operatori, prendendo in considerazione, come già ribadito:

- il numero dei pazienti con TB contagiosa ricoverati;
- i risultati dei programmi di sorveglianza sanitaria degli operatori (tasso d'incidenza di infezione);
- gli eventuali cluster o casi di trasmissione agli operatori e/o tra i pazienti;

Tale revisione deve essere finalizzata a produrre indicazioni aggiornate, sulla base di specifiche valutazioni di rischio per le singole aree e i singoli profili professionali, circa la necessità di ulteriore effettuazione del test per TB e la relativa cadenza periodica .

Qualora nella struttura sanitaria non siano disponibili le informazioni sopra specificate, indispensabili per procedere alla graduazione del rischio nelle fasce elevato – intermedio – basso sulla base di riscontri epidemiologici propri della struttura, si potrà effettuare la classificazione sulla base del livello di rischio presunto. Schematizzando ed esemplificando, possono così essere classificate come mansioni/reparti a rischio elevato – intermedio – basso i seguenti contesti di lavoro:

RISCHIO ELEVATO	RISCHIO INTERMEDIO	RISCHIO BASSO
Addetti endoscopia e broncoscopia Malattie Infettive Pneumotisiologie	Pneumologia Chirurgia toracica Fisioterapia e fisiopatologia respiratoria Addetti laboratori microbiologia (tecnici/biologi) Anatomia Patologica : attività autoptica. Addetti Medicina Generale Addetti Terapia intensiva	Addetti Laboratori (esclusa la microbiologia) Anatomia Patologica (non autoptica) Addetti sale operatorie Addetti Radiologia e diagnostica per immagini Restanti reparti Operatori RSA

Tutti i lavoratori dipendenti che vengono trasferiti ad operare in reparti "a rischio elevato o intermedio", devono essere immediatamente segnalati, da parte delle Direzioni Sanitarie/Servizi Risorse Umane, al Medico Competente perché vengano inseriti nello screening periodico.

8.4. Esposizione professionale al Mycobacterium tuberculosis

In caso di esposizione professionale saranno attivate le seguenti procedure:

- inchiesta epidemiologica e valutazione dell'entità del rischio dei soggetti esposti;
- sorveglianza attiva degli operatori esposti a caso di TB polmonare contagiosa;
- informazioni per il personale ed i pazienti.

L'inchiesta epidemiologica e la valutazione dell'entità del rischio dei soggetti esposti in ambito ospedaliero, è compito della Direzione Sanitaria del presidio / struttura di ricovero, in particolare avendo cura di:

- identificare tutti gli spostamenti che il paziente ha effettuato e loro durata (reparti di degenza con relativi periodi di permanenza, stanze e letti compreso l'elenco dei degenti compagni di camera; spostamenti e permanenza in eventuali servizi diagnostici)
- identificare tutte le manovre a rischio di trasmissione diretta (broncoscopia, aerosol, autopsia, etc.) effettuate sul paziente e loro durata
- richiedere al Laboratorio di segnalare in modo semiquantitativo (da 1+ a 4+) i micobatteri eliminati nell'espettorato, presumendo che il rischio di trasmissione aumenti con l'aumentare del numero di micobatteri presenti nel vetrino; per contro, si conviene che un microscopico negativo con colturale o altre indagini positivi abbia un basso rischio di trasmissione
- compilare l'elenco dei "contatti stretti"; vengono considerati contatti stretti quelli intercorsi tra il personale e il paziente a seguito di assistenza continuativa, a seguito di effettuazione di manovre particolarmente a rischio, a seguito di permanenza in uno stesso ambiente confinato (ad esempio durante la degenza ospedaliera).

CLASSIFICAZIONE DEI CONTATTI DI CASO IN RELAZIONE ALLA DURATA ED ALLE MODALITÀ DI ESPOSIZIONE

	CONTATTO STRETTO	CONTATTO REGOLARE	CONTATTO OCCASIONALE	NESSUN CONTATTO
CONDIVISIONE DELL'AMBIENTE PER PERIODI PROLUNGATI > 4 ore/die	Operatori Sanitari che hanno assistito in modo diretto e continuativo il paziente ⁽²⁾ senza corretto utilizzo di adeguati DPI ⁽¹⁾			Operatori Sanitari che hanno assistito il paziente utilizzando sempre e correttamente gli adeguati DPI ⁽¹⁾
CONDIVISIONE DELL'AMBIENTE PER PERIODI BREVI < 4 ore/die	Operatori Sanitari che hanno effettuato manovre a rischio di trasmissione diretta senza corretto utilizzo di adeguati DPI ⁽¹⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • manovre di rianimazione cardiorespiratoria • indagini invasive sull'apparato respiratorio (broncoscopia, broncoaspirazione, intubazione) • fisiochinesiterapia respiratoria • espettorazione indotta • procedure invasive che producono aerosol (manovre di irrigazione o drenaggio di ascessi e cavità tubercolari) • manovre atte ad indurre tosse • indagini autoptiche • indagini microbiologiche 	Operatori Sanitari che hanno effettuato, durante il ricovero del paziente, almeno tre turni di lavoro in cui si siano verificate occasioni di contatto ⁽²⁾ senza corretto utilizzo di adeguati DPI ⁽¹⁾	Operatori Sanitari che hanno effettuato, durante il ricovero del paziente, meno di tre turni di lavoro in cui si siano verificate occasioni di contatto ⁽²⁾ senza corretto utilizzo di adeguati DPI ⁽¹⁾	Operatori Sanitari che hanno effettuato turni di lavoro durante il ricovero del paziente ma senza occasioni di contatto

(1) Mascherine facciali filtranti di classe FFP2. I dispositivi della classe FFP3 dovranno invece essere utilizzati esclusivamente durante le procedure ad elevato rischio.

(2) igiene della persona, rifacimento letti, assistenza al pasto, visita medica, medicazioni complesse, ecc.

I fattori integranti la valutazione del rischio di contagio sono:

- carica microbica nell'espettorato
- esposizione diretta (a colpi di tosse, a broncoscopia o altri aerosol)
- durata del tempo di esposizione a "droplet nuclei" infetti
- volume dell'ambiente in cui si è confinati
- fattori di rischio personali.

La Sorveglianza Attiva si attua per tutti gli operatori vaccinati e non, senza escludere i soggetti con storia documentata di tubercolosi trattata, in quanto possono essere andati incontro a una reinfezione. Per questi soggetti si applica la stessa procedura prevista per i soggetti con TST positivo.

La sorveglianza attiva prevede:

- Nei soggetti con infiltrato noto in anamnesi < 10 mm:
 - Controllo tubercolinico al tempo 0 (entro 15 - 30 giorni dall'esposizione). In caso di negatività del test (<10mm) questo dovrà essere ripetuto dopo 12 settimane dall'esposizione.
 - Se il TST a tempo zero o al secondo controllo si positivizza (≥10mm), il lavoratore che non era mai stato vaccinato con BCG, dovrà essere sottoposto a visita specialistica pneumologica/infettivologica ed eventuale radiografia del torace per la valutazione di eventuale

chemioprolifassi o terapia e successivamente inviato al Medico Competente per le cautele prevenzionistiche in riferimento all'idoneità specifica a mansione.

- Se il lavoratore era stato vaccinato con BCG, qualora il TST sia positivo a tempo 0 oppure si positivizzi al secondo controllo, dovrà seguire l'esecuzione del test IGRA. Nel caso sia confermata la positività, il lavoratore dovrà essere sottoposto a visita specialistica pneumologica/infettivologica ed eventuale radiografia del torace per la valutazione di eventuale chemioprolifassi o terapia e successivamente inviato al Medico Competente per le cautele prevenzionistiche in riferimento all'idoneità specifica a mansione.
- Quando il test IGRA fosse negativo a tempo 0, verrà ripetuto alla dodicesima settimana dal contatto. Se fosse negativo anche al secondo controllo, il lavoratore terminerà la sorveglianza relativa al contatto avuto con l'ammalato e nei controlli di sorveglianza periodica successivi verrà sottoposto a IGRA test.

- Nei soggetti cutipositivi con infiltrato anamnesticamente noto ≥ 10 mm.: visita medica da parte del medico competente che valuterà la necessità o meno di procedere ad ulteriori accertamenti clinico-strumentali.

Informazioni per il personale ed il paziente

Quando si identifica un caso di tubercolosi aperta, si può avere una corretta gestione del rischio solo se personale, pazienti e visitatori sono informati dei rischi potenziali. Le principali indicazioni sono le seguenti:

- Personale del reparto
 - Informare il personale del reparto che vi è stato un caso di TB contagiosa;
 - Ricordare le modalità di trasmissione dell'infezione tubercolare;
 - Ricordare tutte le norme da rispettare (isolamento del paziente in ambiente areato e ben illuminato; uso di tutti i DPI necessari; avvisare il personale delle pulizie. Se il paziente deve essere trasportato altrove fargli indossare una mascherina chirurgica.

- Personale dei reparti/servizi dove il paziente è trasferito

Il personale addetto al trasporto e quello dell'unità presso cui il paziente viene trasferito deve essere avvisato del potenziale rischio e deve attivare le norme di comportamento richieste.

- Paziente

Istruire il paziente sulle norme igieniche da osservare per non diffondere goccioline di saliva infette (es. rimanere in stanza; tenere la porta chiusa; coprire naso e bocca con un fazzoletto durante gli accessi di tosse; usare la mascherina chirurgica quando deve uscire di stanza).

- Compagni di stanza

Se ancora ricoverati devono essere informati del problema e sottoposti ad una valutazione clinica e tubercolinica. Alla loro dimissione il problema deve essere segnalato al medico curante e, attraverso la Direzione Medica dell'Ospedale, all'ASL di residenza che si prenderà carico della continuazione della sorveglianza.

Se già dimessi devono essere segnalati alla Direzione Sanitaria dell'A.O. che avviserà l'ASL di riferimento che provvederà agli adempimenti di competenza.

- Visitatori e familiari

Regolamentare l'accesso dei visitatori riducendone il numero e informarli sulle norme igieniche da osservare durante la visita (uso della mascherina, lavaggio delle mani).

Qualora siano segnalati come contatti del caso indice a rischio di infezione, i loro nominativi saranno segnalati attraverso la Direzione Medica dell'Ospedale, all'ASL di residenza per tutti gli adempimenti necessari.

8.5. Sicurezza degli operatori: interventi di prevenzione della trasmissione nosocomiale

Gli interventi di prevenzione della trasmissione nosocomiale devono basarsi contemporaneamente su quattro diversi approcci:

1. Prevenzione della formazione di droplet nuclei infetti attraverso:
 - la *diagnosi precoce*
 - il *trattamento appropriato* dei soggetti con tubercolosi attiva.

2. Prevenzione della *diffusione* dei droplet nuclei infetti nell'ambiente:
 - *l'isolamento respiratorio* di ogni paziente con tubercolosi sospetta o accertata è il provvedimento principale.

I soggetti con TB accertata o sospetta dell'apparato respiratorio che non abbiano iniziato, o abbiano iniziato da meno di venti giorni una terapia antitubercolare, o che non rispondano alla terapia, vanno considerati potenzialmente contagiosi; i pazienti con TB localizzata in altre sedi non sono considerati contagiosi ad eccezione della localizzazione laringea. La contagiosità è più elevata in presenza di tosse, lesioni polmonari escavate e di positività della ricerca di bacillo alcool-acido resistenti (BAAR) nell'esame diretto dell'espettorato.

Il paziente non deve mai lasciare la stanza di degenza se non per l'esecuzione di procedure diagnostiche non eseguibili nella stanza medesima. In tal caso il paziente dovrà indossare una mascherina chirurgica.

E' opportuno che la Direzione Sanitaria predisponga opportuni protocolli che definiscano criteri, modalità dell'isolamento e norme comportamentali per il personale ed il paziente. La gestione degli esami broncoscopici, dei test di fisiopatologia respiratoria e degli aerosol terapeutici deve avvenire in locali con caratteristiche adeguate di ventilazione.

Tutti gli operatori che entrano nella stanza di isolamento o che entrano in contatto con il paziente devono indossare adeguati DPI (vedi oltre).

L'isolamento del paziente che presentava BAAR positivo, deve protrarsi sino a quando la ricerca di BAAR su 3 esami consecutivi diretti dell'espettorato non dia esito negativo. Nei pazienti in cui il BAAR era negativo, l'isolamento permane fino a quando non abbiano completato almeno due settimane di trattamento appropriato.

I pazienti con TB MDR sospetta o accertata dovrebbero proseguire l'isolamento finché non si sia ottenuto un esame colturale negativo di campioni respiratori ovvero si dimostri che la TB è causata da un ceppo non MDR e ricorrano le condizioni sopradescritte per la sospensione dell'isolamento.

Per i pazienti con TB MDR può essere comunque presa in considerazione la dimissione ove sia presente un chiaro miglioramento clinico e si siano ottenuti tre espettorati consecutivi negativi all'esame microscopico per BAAR, raccolti in giorni diversi.

3. Riduzione della contaminazione microbica dell'aria mediante appropriata ventilazione

- La riduzione dei "droplet nuclei" è in funzione della ventilazione dell'ambiente; i locali di degenza devono pertanto disporre di adeguati livelli di aerazione naturale.
- In particolare, il documento "Aggiornamenti delle raccomandazioni per le attività di controllo della Tubercolosi in ambito assistenziale" prodotto dal Ministero della salute e delle politiche sociali nel 2009, afferma che tutti i pazienti con sospetta TB siano accolti in locali a pressione negativa, se disponibili, ma per le persone a cui possa essere sospettata una infezione da TB MDR si afferma che dovrebbero essere accolti in locali con pressione negativa.
- La nebulizzazione di disinfettanti a questo proposito è inutile.
- La pulizia della stanza non richiede procedure particolari; le superfici contaminate con materiale organico devono essere decontaminate e il materiale rimosso ed eliminato come potenzialmente infetto. Gli effetti letterecchi devono essere inviati al lavaggio separatamente.
- Per tutti gli altri ambienti, dotati di sistemi di aerazione forzata, possono essere utilizzati i parametri di cui alla tabella seguente.

Tempo di rimozione dei contaminanti aerei in funzione della ventilazione

Ricambi/h	Minuti per 90% di efficienza rimozione	Minuti per 99% di efficienza rimozione	Minuti per 99.9% di efficienza rimozione
1	138'	276'	414'
2	69'	138'	207'
4	35'	69'	104'
6	23'	46'	69'
9	15'	31'	46'
12	12'	23'	35'
15	9'	18'	28'
20	7'	14'	21'

4. Protezione degli esposti con DPI

L'uso dei DPI può offrire una valida riduzione del rischio di contagio per le persone che si trovano a contatto con pazienti con TB accertata o sospetta o che operino in U.O. a rischio elevato di contagio aereo (servizi di broncoscopia e fisiopatologia respiratoria).

Ogni Azienda Sanitaria dovrebbe definire, in accordo con Servizio di Prevenzione, medico competente e Comitato per la lotta alle Infezioni Ospedaliere (CIO), un protocollo per l'uso dei DPI.

Dispositivi di protezione respiratoria individuale (DIPR)

In termini generali il loro utilizzo dovrebbe essere raccomandato per gli operatori sanitari o altre persone che entrino in contatto con pazienti sospetti per TBC attiva o che operino in U.O. a rischio elevato.

Sulla base delle indicazioni formulate da Agenzie di Sanità Pubblica nazionali ed internazionali si ritiene che vadano utilizzati DIPR certificati per uso industriale. In linea generale quindi i DIPR da usarsi in ambiente sanitario dovranno essere scelti tra i facciali filtranti per particelle.

In caso di contatto con pazienti affetti da sospetta TB, un livello minimo accettabile di protezione può essere ottenuto con l'utilizzo di facciali filtranti di classe FFP2. L'impiego di facciali filtranti a protezione maggiore, di classe FFP3, è comunque consigliato solo per le situazioni con rischio più elevato.

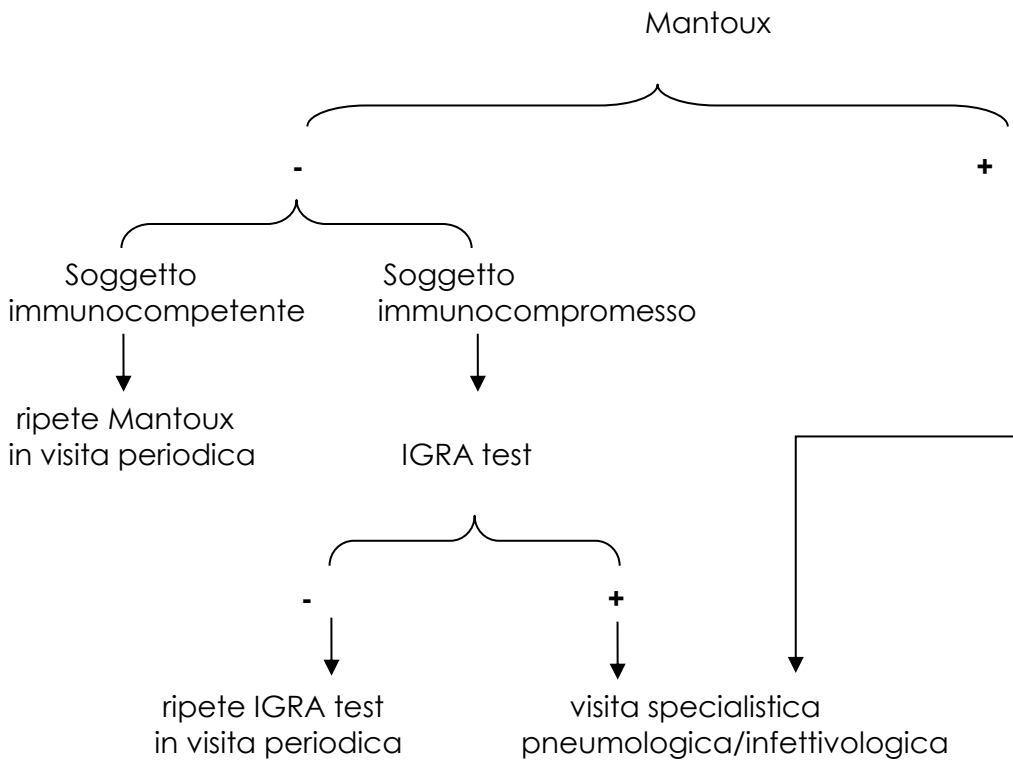
I reparti individuati quindi come "più a rischio", saranno dotati abitualmente di mascherine facciali filtranti di classe FFP2. I dispositivi della classe FFP3 dovranno invece essere utilizzati dal personale operante nei reparti su indicati, esclusivamente durante le procedure ad elevato rischio (es. broncoscopia, broncolavaggio, induzione dell'espettorato).

Pur non essendo indicato esplicitamente nella nota tecnica allegata alla confezione, per quanto tempo possa essere utilizzato un facciale filtrante, si ritiene ragionevole un utilizzo per tutto un turno lavorativo di 8 ore od un cumulo di utilizzo di 8 ore su più turni, a meno che non sia chiaramente contaminato da materiali biologici o visibilmente danneggiato.

Va infine ricordato che qualunque DIPR venga scelto, è indispensabile che il personale venga adeguatamente istruito ed addestrato all'uso corretto di esso, in particolare ad indossare il DIPR in modo tale da ridurre al minimo la perdita dal bordo di tenuta, e alla corretta conservazione nei momenti di non utilizzo.

Gli operatori che prestano assistenza al paziente con TB accertata o sospetta dovranno anche indossare sovracamice, guanti ed eventualmente gli occhiali protettivi per le manovre più a rischio.

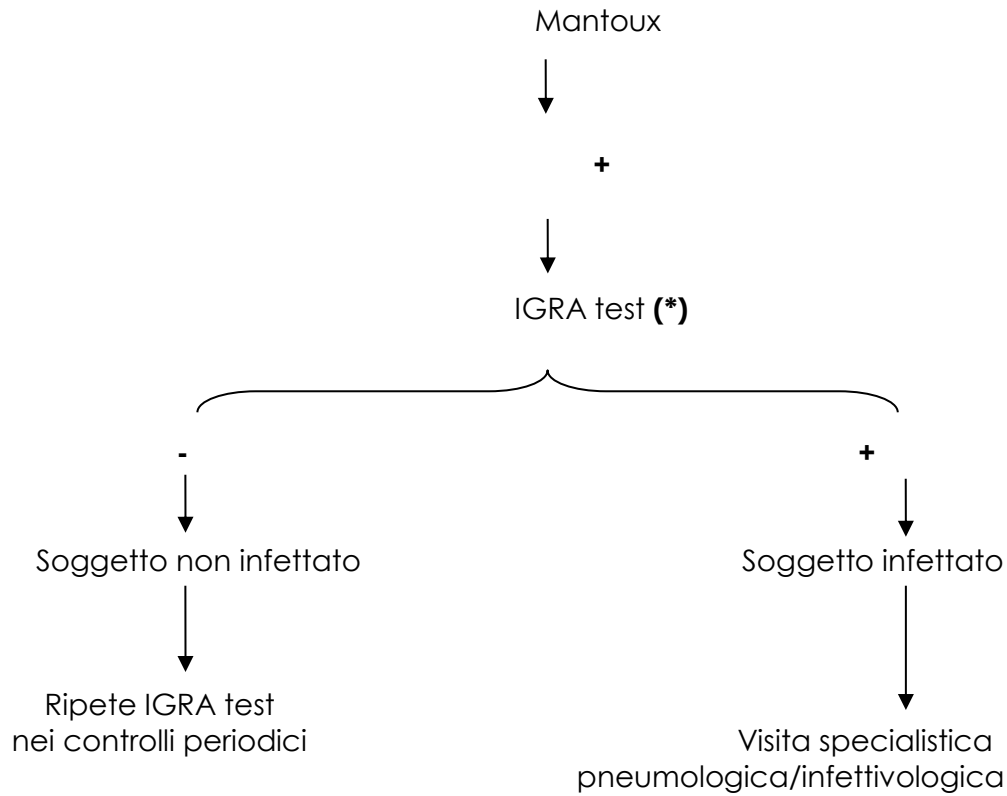
Visita preventiva in soggetti Mantoux negativi



Visita preventiva in soggetti con pregressa Mantoux positiva

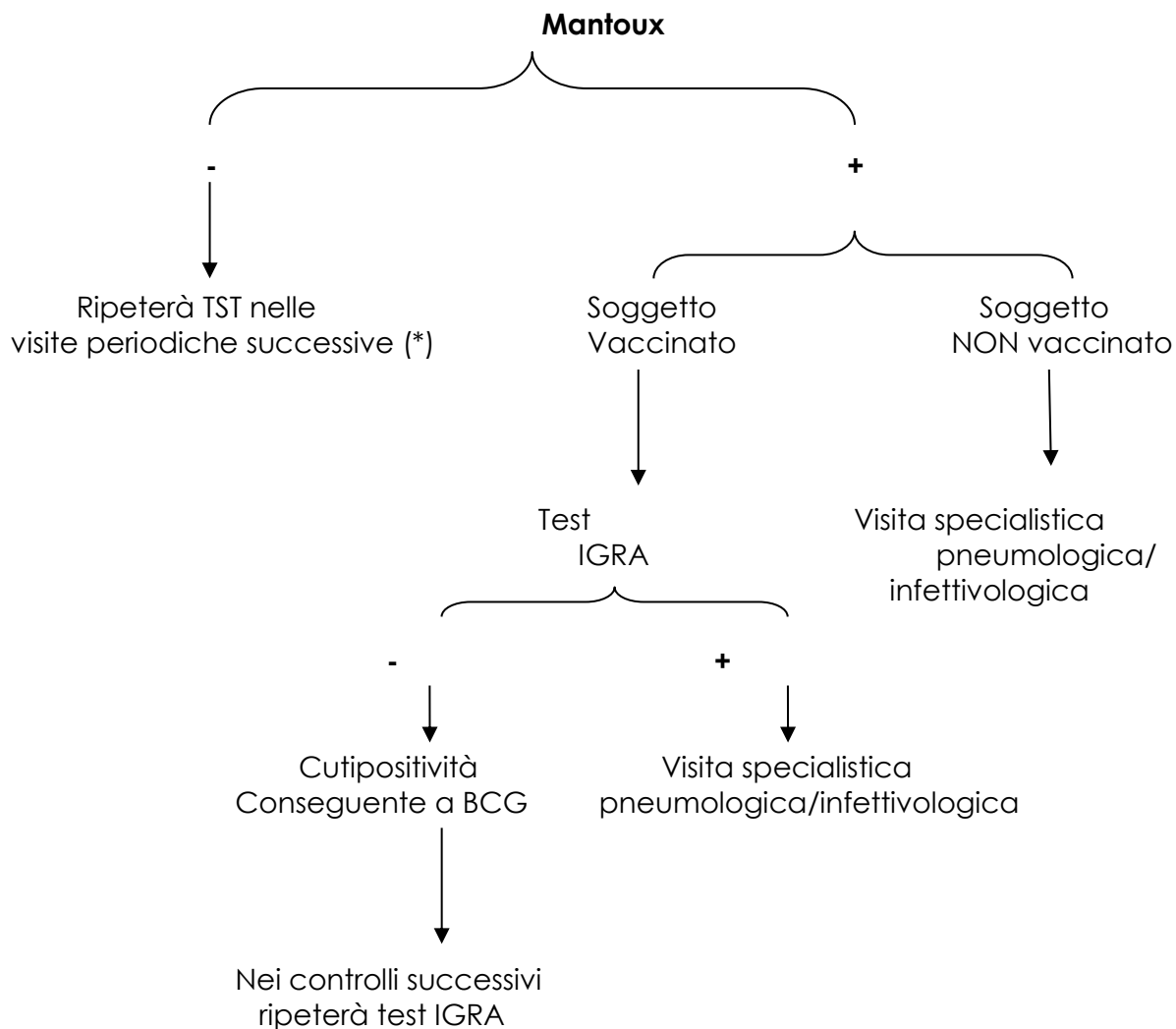


Visita preventiva in soggetti vaccinati con BCG



(*) in caso di risultato dubbio, ripetere il test IGRA

47Visita periodica in soggetti con progressa Mantoux negativa



(*)

Livello di rischio	Periodicità dei controlli
Alto	Annuale
Medio	Biennale
Basso	Non previsti controlli programmati

Definizioni

ANTI-TNF

anti Tumor - Necrosis-Factor (TNF)

Farmaci biologici utilizzati nel trattamento di disordini autoimmuni. Hanno effetto inibitorio sui linfociti della serie T.

BAAR

Bacillo Alcool Acido Resistente

BCG

Vaccino con germi vivi attenuati, che impedisce la primo- infezione e riduce la comparsa di malattia; è dotato di efficacia oscillante tra 0 e 80 %, a seconda degli studi.

Caso di TB contagioso

Sicuramente contagioso è da considerare il soggetto affetto da TB polmonare e laringea, in cui è dimostrata, nell'espettorato, la presenza di bacilli alcool-acido resistenti (BAAR) all'esame microscopico diretto e/o di *Mycobacterium tuberculosis* all'esame colturale.

Probabilmente contagioso va considerato il caso di TB polmonare con lesioni radiologiche estese, specie se di tipo ulcerativo, indipendentemente dall'esito dell'esame batterioscopico diretto.

A bassa contagiosità deve essere considerato un caso di TB polmonare e le forme laringee estese con negatività dell'esame diretto dell'espettorato e in cui l'esame radiologico documenta lesioni di modesta entità e/o assenza di lesioni ulcerative cavitare e le forme laringee minime.

Non contagiose sono da considerare le forme di TB extra-polmonare e delle sierose, con l'eccezione della localizzazione laringea.

Classificazione dei casi

(Secondo la Dec. aggiornata del 28/IV/2008 per la sorveglianza europea)

a. caso possibile

Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici.

b. caso probabile

Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici e di laboratorio per un caso probabile.

c. caso confermato

Qualsiasi persona che soddisfi i criteri clinici e i criteri di laboratorio per la conferma del caso.

Criteri clinici

Qualsiasi persona che presenti le seguenti due manifestazioni:

- segni, sintomi e/o reperti radiologici compatibili con una tubercolosi attiva in qualsiasi sito

E

- la decisione di un medico di curare il paziente con un ciclo completo di terapia antitubercolare

O

Un caso scoperto post mortem con un quadro patologico compatibile con una tubercolosi attiva che avrebbe richiesto un trattamento antibiotico antitubercolare se la malattia fosse stata diagnosticata prima del decesso.

Criteri di laboratorio

Caso probabile

Almeno uno dei seguenti tre criteri:

- microscopia per i bacilli acido-resistenti o colorazione fluorescente equivalente dei bacilli in microscopia ottica;
- identificazione dell'acido nucleico del complesso *Mycobacterium tuberculosis* in un campione clinico;
- presenza istologica di granulomi.

Caso accertato

Almeno uno dei seguenti due criteri:

- isolamento del complesso *Mycobacterium tuberculosis* (tranne il BCG *M. bovis*) da un campione clinico;
- identificazione dell'acido nucleico del complesso *Mycobacterium tuberculosis* in un campione clinico E microscopia positiva per i bacilli acido-resistenti o colorazione fluorescente equivalente dei bacilli in microscopia ottica

Criteri epidemiologici.

non ammessi

Caso di TB multifarmacoresistente MDR

Il micobatterio isolato presenta resistenza contemporaneamente a Rifampicina (RMP) e Isoniazide (INI).

Caso di TB multifarmacoresistente XDR

Il ceppo presenta resistenza a RMP e INI e a un chinolonico e a un farmaco iniettabile di seconda linea.

Contatti a rischio elevato di malattia

Si definisce contatto a rischio elevato (vedi cap. 4) un soggetto che, venuto a contatto con un caso di TB, appartiene ai seguenti gruppi:

- soggetti noti HIV positivi
- soggetti con patologie favorevoli (terapia steroidea o immunosoppressiva, diabete, leucosi, ecc.)
- soggetti di età \leq a 5 anni

Cutipositivo

Soggetto che presenta, dopo almeno 48 ore dall'esecuzione del test tubercolinico, una reazione palpabile significativa nella sede di inoculo.

Effetto booster

Positivizzazione del test TST, inizialmente falso negativo, in un soggetto già infettato o vaccinato con BCG ma in cui lo stimolo antigenico è assente da un tempo sufficiente.

Farmaci di seconda linea

Sono tutti i farmaci usati nel trattamento delle forme resistenti eccetto Rifampicina, Isoniazide, Etambutolo, Pirazinamide e Streptomina.

Gruppi a rischio

Gruppi di soggetti / comunità, costituiti da esposti a rischi di carattere ambientale o personale, in cui si osserva una incidenza annua \geq 50 casi ogni 100.000 soggetti esposti.

Incidenza

Nuovi casi nell'intervallo tempo t_1-t_0 / Popolazione suscettibile nell'intervallo tempo t_1-t_0 .

Indice tubercolinico

Prevalenza di cutipositività in una data popolazione. Si esprime come percentuale ed è un importante indicatore della diffusione di MT nella popolazione .

Infezione tubercolare latente (ITL)

Si intende l'avvenuto contatto con micobatteri tubercolari, che non necessariamente sfocia in malattia. Il soggetto infettato viene riconosciuto dalla positività al test tubercolinico secondo Mantoux.

Paesi a bassa incidenza

Paesi nei quali l'incidenza annua di tutte le forme di TB è inferiore a 10 casi per 100.000 abitanti.

Paesi ad alta endemia tubercolare

Paesi in cui l'incidenza annua stimata di tutte le forme di TB è superiore a 100 casi per 100.000 abitanti.

Prevalenza

Casi presenti nell'intervallo tempo t_1-t_0 / Popolazione media nell'intervallo tempo t_1-t_0

Protein Purified Derivative (PPD)

Derivato proteico purificato, estratto da colture cellulari di *Mycobacterium tuberculosis* (MT).

Recidiva

Soggetto che, a qualsiasi distanza di tempo dal completamento, con successo, di adeguata terapia, si riammala.

Soglia di positività tubercolinica con il test secondo Mantoux

Si definisce "soglia di positività" o "cut-off" la misura in millimetri del diametro dell'infiltrato cutaneo al di sotto della quale il soggetto è considerato tubercolino negativo. La soglia di positività varia in base all'uso clinico o epidemiologico del test tubercolinico e secondo l'eventuale appartenenza del soggetto ad un gruppo a rischio.

Terapia anti-tubercolare

Trattamento polifarmacologico del soggetto malato.

Elimina le fonti di infezione, abolendo la contagiosità in tempi rapidi.

Terapia anti-tubercolare preventiva (chemioprolissi o chemioprevenzione)

Trattamento dei soggetti infettati da MT, allo scopo di evitare la progressione della infezione allo stadio di malattia attiva.

Test Gamma Interferon (IGRA)

Test su sangue per la diagnosi di infezione tubercolare. Disegnati con lo scopo di superare i limiti di specificità e sensibilità del test cutaneo, si basano sulla capacità dei linfociti T effettori circolanti di produrre interferone gamma (IFN γ) a seguito di stimolazione specifica in vitro.

Si usano in casi particolari per la conferma di un test Mantoux positivo, o in caso di negatività della Mantoux in soggetti immunodepressi.

Test tubercolinico (TST)

Test utilizzato per saggiare la presenza di reazione immunitaria cellulo-mediata al PPD tramite reazione immunologica di IV tipo. Esistono vari metodi di esecuzione: intradermo-reazione secondo Mantoux (TST: Tuberculin Test Skin), test per multipunture, ecc.

Appendice B - SCHEDE

B.1 Segnalazione Isolamento identificazione di MT



Sanità

Segnalazione di isolamento/identificazione di micobatteri

Azienda Ospedaliera _____ Presidio _____

Laboratorio _____

DATI DEL PAZIENTE

Cognome _____ Nome _____

Data di nascita e luogo di nascita |__|__|/|__|__|/|__|__| _____

Comune di domicilio _____ Provincia _____

DATI DEL MEDICO CHE RICHIEDE L'ESAME

Ospedale /ASL _____ Reparto / Servizio _____

Nominativo del medico _____ Recapito interno _____

DATI SUL CAMPIONE				Campione pervenuto il __ __ / __ __ / __ __ Eseguito da: Timbro e firma: Tel. _____
Materiale: <input type="checkbox"/> escreato <input type="checkbox"/> escreato indotto <input type="checkbox"/> broncoaspirato /broncolavaggio <input type="checkbox"/> altro _____				
<u>Esame positivo:</u>		Data di positività:		
<input type="checkbox"/> microscopico	__ __ / __ __ / __ __			
<input type="checkbox"/> coltura	__ __ / __ __ / __ __			
<input type="checkbox"/> PCR	__ __ / __ __ / __ __			
Micobatterio isolato: __ __ / __ __ / __ __ <input type="checkbox"/> non tipizzato <input type="checkbox"/> M TB Complex <input type="checkbox"/> M TBs <input type="checkbox"/> M bovis <input type="checkbox"/> M africanum				
ANTIBIOGRAMMA __ __ / __ __ / __ __				Campione pervenuto il __ __ / __ __ / __ __ Eseguito da: Timbro e firma : Tel. _____
Farmaco	Sensibile	Resistente	Note	
Isoniazide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Streptomina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Etambutolo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rifampicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pirazinamide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
.....			

A cura dell'ASL/DPM/Servizio.....: già segnalato non segnalato

53 Istruzioni per la compilazione

SCHEDA: comunicazione di isolamento/ identificazione di micobatteri

O = campo obbligatorio

R = campo raccomandato

Azienda ospedaliera (O): denominazione dell'Azienda Ospedaliera dove viene eseguito l'esame di laboratorio

Presidio (O): denominazione del Presidio dove viene eseguito l'esame di laboratorio

Laboratorio (O): denominazione del laboratorio che esegue l'esame

Cognome (O): scrivere il cognome completo, in stampatello, senza abbreviazioni

Nome (O): scrivere il nome completo, in stampatello, senza abbreviazioni

Data e luogo di nascita (O): gg/mm/aa. Se paziente straniero è importante segnalare il Paese dove è nato.

Comune di domicilio (F): comune di domicilio abituale del paziente

Provincia (F): provincia di domicilio abituale del paziente

Ospedale/ASL (O): denominazione dell'Azienda Ospedaliera o della ASL che ha richiesto l'esame

Reparto/Servizio (O): denominazione del reparto/servizio/UO che ha richiesto l'esame

Nominativo del medico (R): nome del medico che ha richiesto l'esame

Recapito interno (R): recapito telefonico interno del medico che ha richiesto l'esame

Campione pervenuto il (O): data in cui il campione è giunto al laboratorio (gg/mm/aa)

Riscontrato positivo il (O): data in cui il campione analizzato è stato riscontrato positivo (gg/mm/aa)

Materiale (O): barrare la casella corrispondente; specificare se "altro"

Esame (O): barrare la casella corrispondente; specificare se "altro"

Tipo di micobatterio (O): barrare la casella corrispondente (non tipizzato: quando **non** è stata eseguita la tipizzazione; M TB Complex: quando è stata eseguita la tipizzazione di gruppo; M TBs, M bovis, M africanum: quando è stata eseguita la tipizzazione di specie).

Antibiogramma: sbarrare il quadratino cui si riferisce l'esito. Compilare sempre il dato di chi ha eseguito l'accertamento.

Alla base della scheda di segnalazione, l'ASL compila il Servizio preposto a con una crocetta indica se il campione era già stato segnalato.

54B.2 Segnalazione Sorveglianza esiti trattamento con inizio e fine terapia



Sanità

Scheda di sorveglianza degli esiti del trattamento dei casi di TB

ASL/Azienda Ospedaliera _____ Presidio _____

Centro (reparto/servizio/UO) _____

DATI DEL PAZIENTE

Cognome _____ Nome _____

Sesso maschio femmina

Data di nascita |__|__|/|__|__|/|__|__| Paese di nascita _____

Comune di domicilio _____ Provincia _____

Sezione 1. Inizio della terapia

Paziente trasferito da altro centro: sì no In terapia dal: |__|__|/|__|__|/|__|__|

Data di inizio terapia (presso il centro che compila la scheda): |__|__|/|__|__|/|__|__|

Modalità: ricovero ambulatorio

DOT: sì no

Terapia programmata	Fase iniziale (mesi)	Continuazione (mesi)	Note
Isoniazide			
Rifampicina			
Pirazinamide			
Etambutolo			
Streptomina			

Sezione 2. Terapia in corso

Prosecuzione terapia in atto: sì no

Terapia modificata in data |__|__|/|__|__|/|__|__| per: effetti collaterali
 fallimento
 resistenze a _____
 altro _____

Sezione 3. Fine della terapia

Data di fine terapia |__|__|/|__|__|/|__|__|

Esito del trattamento: paziente guarito
 trattamento completato
 deceduto
 fallimento terapeutico
 trattamento interrotto per effetti collaterali
 trattamento interrotto per pz non collaborante
 paziente perso al follow_up
 trasferito c/o _____

Timbro, firma e numero tel. di chi ha compilato la scheda

Data di chiusura |__|__|/|__|__|/|__|__|

55 Istruzioni per la compilazione

SCHEDA: Scheda di sorveglianza degli esiti del trattamento dei casi di TB

O = campo obbligatorio

R = campo raccomandato

La sorveglianza degli esiti del trattamento viene condotta solo per tutti i casi di TB. E' fondamentale registrare in modo completo ed accurato i dati relativi al centro che ha preso in carico il paziente ed i dati anagrafici del soggetto poiché, sulla base di questi dati, si realizzerà il collegamento con il flusso informativo delle notifiche ed i dati di resistenza ai farmaci.

I dati relativi al centro, i dati anagrafici e la sezione 1 (Inizio della terapia) vanno compilati al momento della presa in carico del paziente per la somministrazione della terapia; la scheda così compilata va trasmessa all'UO di Igiene Pubblica del DPM della ASL di competenza.

La scheda di sorveglianza degli esiti del trattamento va successivamente completata con la compilazione della sezione 2 (Terapia in corso) nel caso che il trattamento venga modificato o che il trattamento si prolunghi oltre il decimo mese.

La sezione 3 (Fine della terapia) al termine del trattamento; la scheda così completa va trasmessa al DPM della ASL di competenza.

ASL/Azienda ospedaliera (O): denominazione della ASL o dell'Azienda Ospedaliera che prende in carico il paziente per la terapia

Presidio (O): denominazione del Presidio che prende in carico il paziente per la terapia

Centro (O): denominazione del reparto/servizio/UO che prende in carico il paziente per la terapia

Cognome (O): scrivere il cognome completo, in stampatello, senza abbreviazioni

Nome (O): scrivere il nome completo, in stampatello, senza abbreviazioni

Sesso (O): barrare la casella corrispondente

Data di nascita (O): gg/mm/aa

Paese di nascita (O): campo obbligatorio quando il paziente è nato all'estero

Comune di domicilio (O): comune di domicilio abituale del paziente

Provincia (R): provincia di domicilio abituale del paziente

Sezione 1. Inizio della terapia

Paziente trasferito da altro centro (O): barrare sì se il paziente proviene da un altro centro dove è stata posta la diagnosi e/o era in terapia

In terapia dal (O): per i pazienti che avevano iniziato la terapia presso un altro centro, indicare la data in cui tale terapia è iniziata

Data di inizio terapia (O): data in cui il centro che sta compilando la scheda ha preso in carico il paziente (gg/mm/aa)

Modalità (O): indicare se il paziente è ricoverato o seguito in ambulatorio barrando la casella corrispondente.

DOT (O): indicare se la terapia è supervisionata o no. Per terapia supervisionata si intende l'assunzione dei farmaci da parte del paziente per almeno 3 giorni la settimana sotto il diretto controllo del personale del centro.

Terapia programmata (O): indicare per ogni farmaco i mesi programmati di terapia per la fase iniziale e per la fase di continuazione a partire dal momento della presa in carico del paziente. Se si tratta di un soggetto che inizia la terapia (non trasferito da altro centro) registrare la terapia prevista sia per la fase iniziale sia per quella di continuazione. Se si tratta di un soggetto trasferito da altro centro in trattamento, registrare la terapia prevista dal momento della presa in carico in poi: se il soggetto ha, ad esempio, già completato la fase iniziale, riportare solo i farmaci prescritti da quel momento in poi per la fase di continuazione.

Nel caso vengano somministrati farmaci diversi da quelli elencati nella scheda, specificare il principio attivo, riportando anche in questo caso la fase e il numero di mesi previsti di utilizzo.

Sezione 2. Terapia in corso

Tale sezione è da compilare da parte del medico che ha in cura il paziente in due casi:

- Quando viene modificata la terapia o
- per segnalare che al decimo mese di trattamento, il paziente sta ancora seguendo la terapia.

Se la terapia è la stessa iniziale si barra il SI, se è mutata si barra il NO, quindi si segnala la data di modifica della stessa e le cause in entrambi i casi.

Terapia modificata in data (O): se la terapia inizialmente programmata viene modificata indicare la data di modifica (gg/mm/aa). Si ritiene modificato un regime terapeutico per cui:

- sono stati sottratti e/o aggiunti farmaci diversi da quelli previsti nello schema terapeutico impostato inizialmente;
- la durata del trattamento di almeno un farmaco è stata modificata: riduzione o prolungamento superiore a 6 settimane della somministrazione prevista.

Non sono da considerare modifiche del trattamento:

- l'estensione di un mese del trattamento iniziale in caso di positività per micobatteri dopo due mesi nei casi di primo trattamento).
 - la modifica del dosaggio del farmaco che è stato però regolarmente somministrato per il tempo previsto.
- Per (O): indicare il motivo che ha portato alla modifica della terapia barrando la casella corrispondente; se si barra "altro" si deve poi specificare.

Sezione 3. Fine della terapia

Data di fine terapia (O): data in cui il paziente termina il trattamento presso il centro che sta compilando la scheda (gg/mm/aa). Se il paziente è deceduto indicar qui la data del decesso.

Esito del trattamento (O): barrare la casella corrispondente.

Gli esiti del trattamento antitubercolare sono classificati in base alle indicazioni dell'OMS in:

- **Guarito:** un paziente viene considerato guarito quando ha completato il trattamento antitubercolare e
 - c) se la diagnosi era stata fatta sulla base della coltura esiste almeno una conversione documentata (coltura negativa) in almeno una occasione durante la fase di proseguimento oppure
 - d) se la diagnosi era basata sull'esame microscopico, vi è documentazione di due microscopici negativi durante la fase di proseguimento.
- **Trattamento completato:** un paziente viene definito come trattamento completato se il trattamento prescritto è stato completato e l'episodio assistenziale è stato ufficialmente dichiarato concluso dal medico curante, ma nel quale
 - a) la diagnosi era stata posta su base clinica e radiologica,
 - b) la diagnosi era basata sulla coltura, ma non è stata documentata la conversione batteriologica, oppure
 - c) la diagnosi era basata sull'esame microscopico, ma non sono disponibili risultati dell'esame microscopico al termine del trattamento.
- **Fallimento terapeutico:** un paziente con esami batteriologici ancora positivi dopo 5 mesi dall'inizio del trattamento eseguito correttamente o che, dopo conversione, diventa nuovamente coltura o diretto positivo.
- **Deceduto:** un paziente che muore per qualsiasi motivo nel corso del trattamento antitubercolare è registrato come deceduto.
- **Trattamento mutato per insorgenza di resistenze, specificare i farmaci cui è resistente.**
- **Trattamento interrotto per effetti collaterali:** trattamento interrotto dal medico per comparsa di effetti collaterali importanti. L'interruzione del trattamento deve essere durata per almeno due mesi.
- **Trattamento interrotto per paziente non collaborante:** interruzione del trattamento attribuibile all'inosservanza dello schema terapeutico da parte del paziente, inclusa l'assunzione di dosi più basse (meno dell'80% di quanto prescritto). L'interruzione del trattamento deve essere durata per almeno due mesi.
- **Paziente perso al follow-up:** paziente che non ha avuto più contatti con il centro per almeno due mesi.
- **Trasferito c/o:** alcuni pazienti possono cambiare centro durante il trattamento ed in questo caso il paziente deve essere registrato come "trasferito". E' necessario rilevare per questi pazienti il centro che li ha presi in carico. Nel caso che non siano disponibili le informazioni su chi continua il trattamento del paziente, il paziente non può essere considerato come trasferito ma, trascorsi due mesi, deve essere registrato come "perso al follow-up".
Se un paziente viene trasferito dal reparto ad un ambulatorio della stessa AO, la scheda va comunque chiusa dal reparto e come esito va indicato "trasferimento c/o" con l'indicazione dell'ambulatorio e del presidio che prenderà in carico il paziente per il proseguimento della terapia.

B.3 Scheda tipo per valutazione clinica del rischio tubercolare per soggetti di recente immigrazione/irregolari/ SFD

Sig./ra. _____

Nato/a il _____ a _____

Residente a : _____

Arrivo in Italia. Anno : _____

A Dati socio-demografici e anamnestici	Score A	B Sorveglianza sindromica	Score B	Totale A + B
Incidenza Paese $\geq 100 \times 100.000$	2	Tosse ≥ 3 settimane	2	
In Italia < 5 anni	1	Sudorazione notturna	2	
Senza fissa dimora	1	Calo ponderale negli ultimi 3 mesi	2	
Casi di TB tra i familiari/conviventi	4	Febbre	2	
Curato per TB in passato	4	Dolore toracico	2	
Totale		Totale		

65

Il paziente necessita di ulteriori accertamenti in quanto presenta score di rischio ≥ 5 .

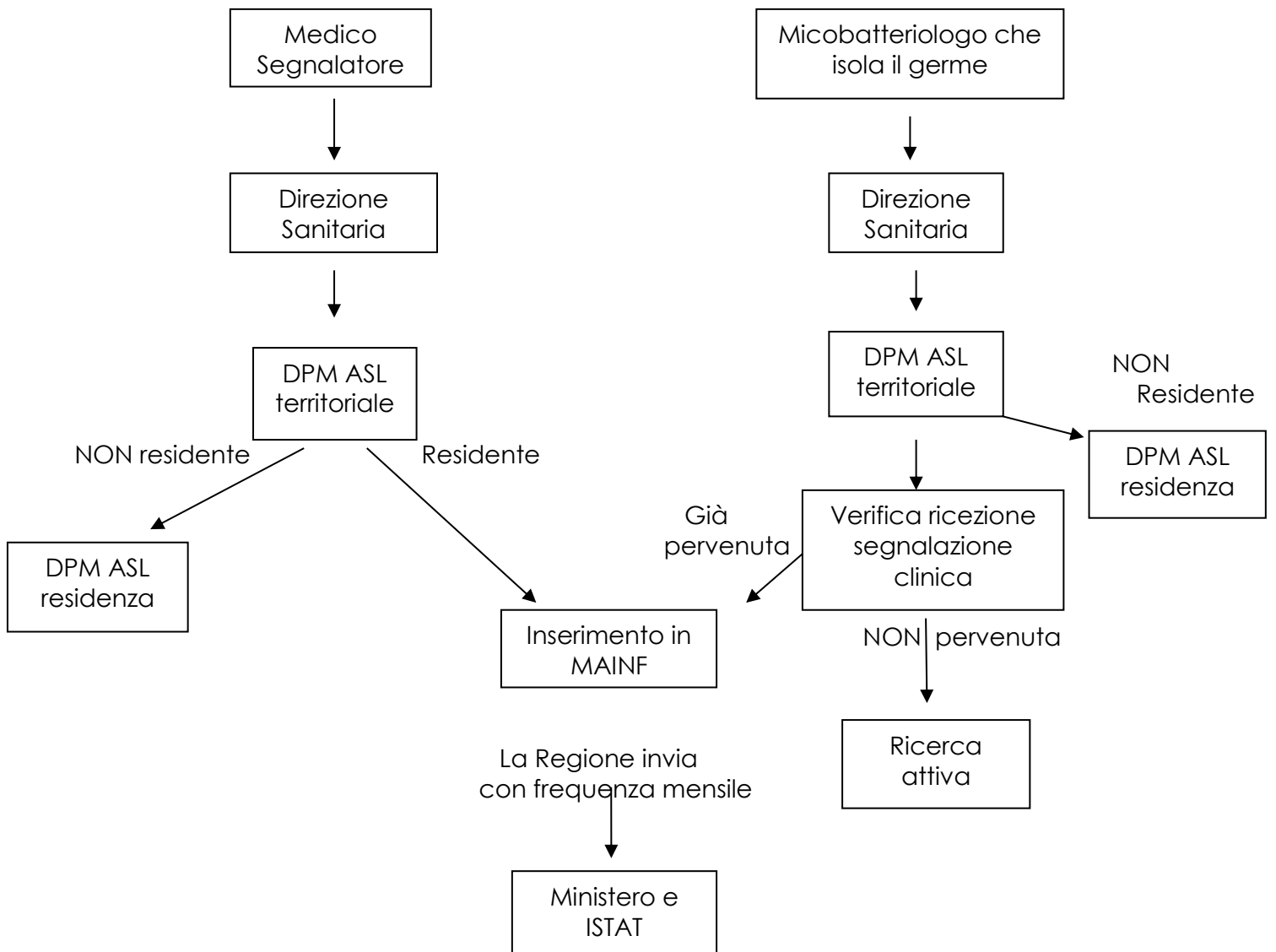
Patologie correlate: _____

Accertamenti già eseguiti: _____

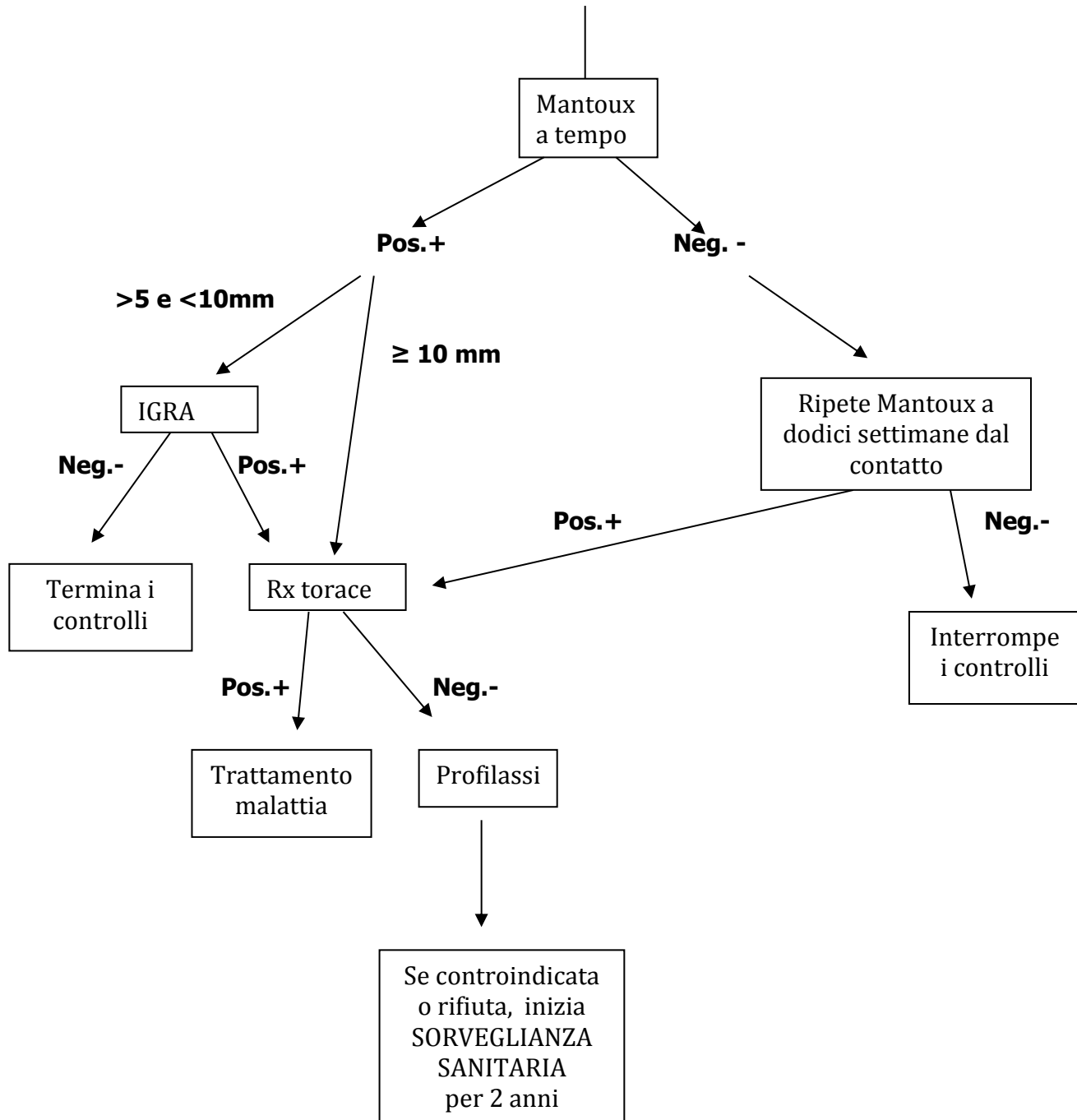
Data:

Il Medico Addetto

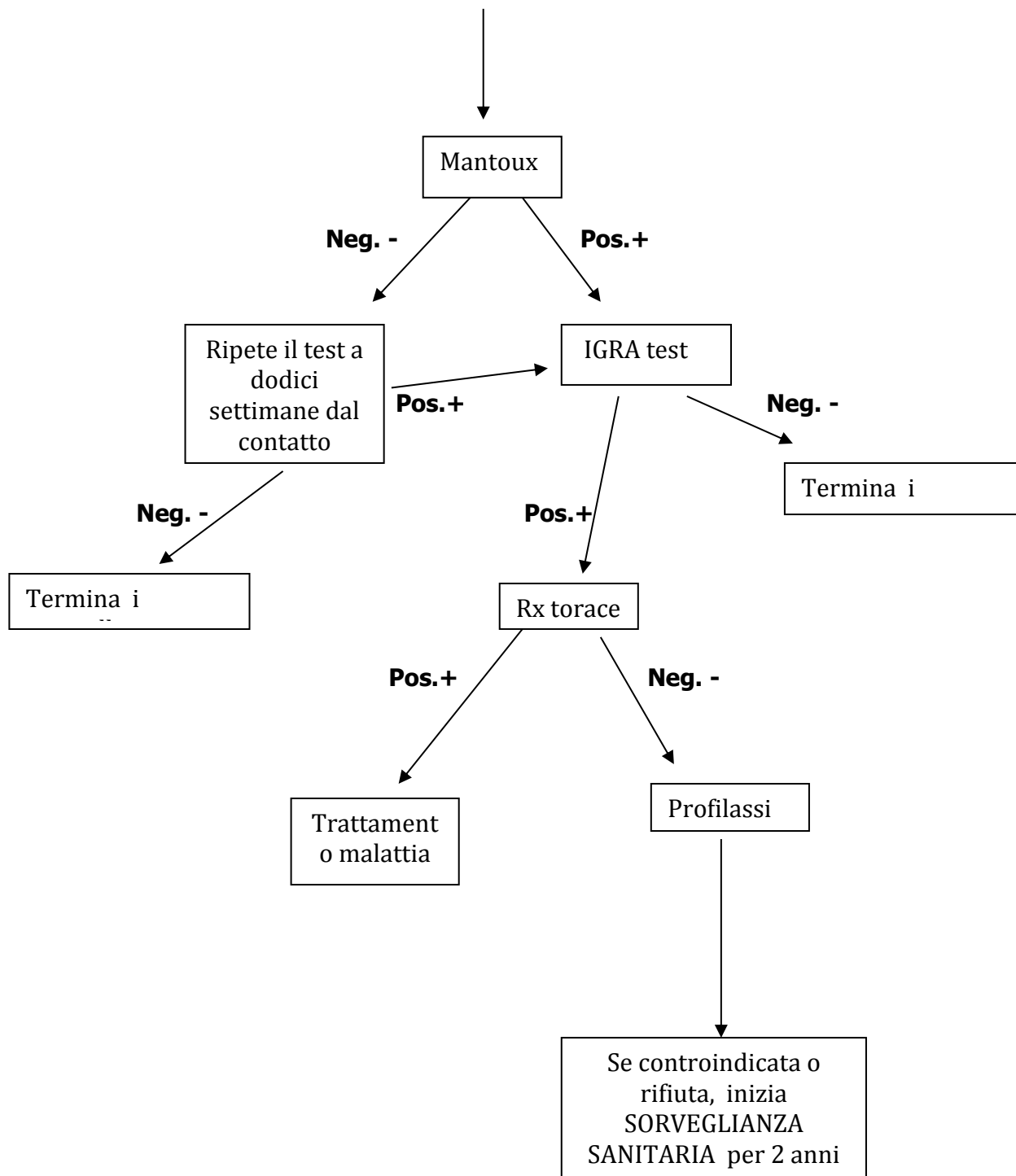
C.1 Contatto adulti di TB contagiosa



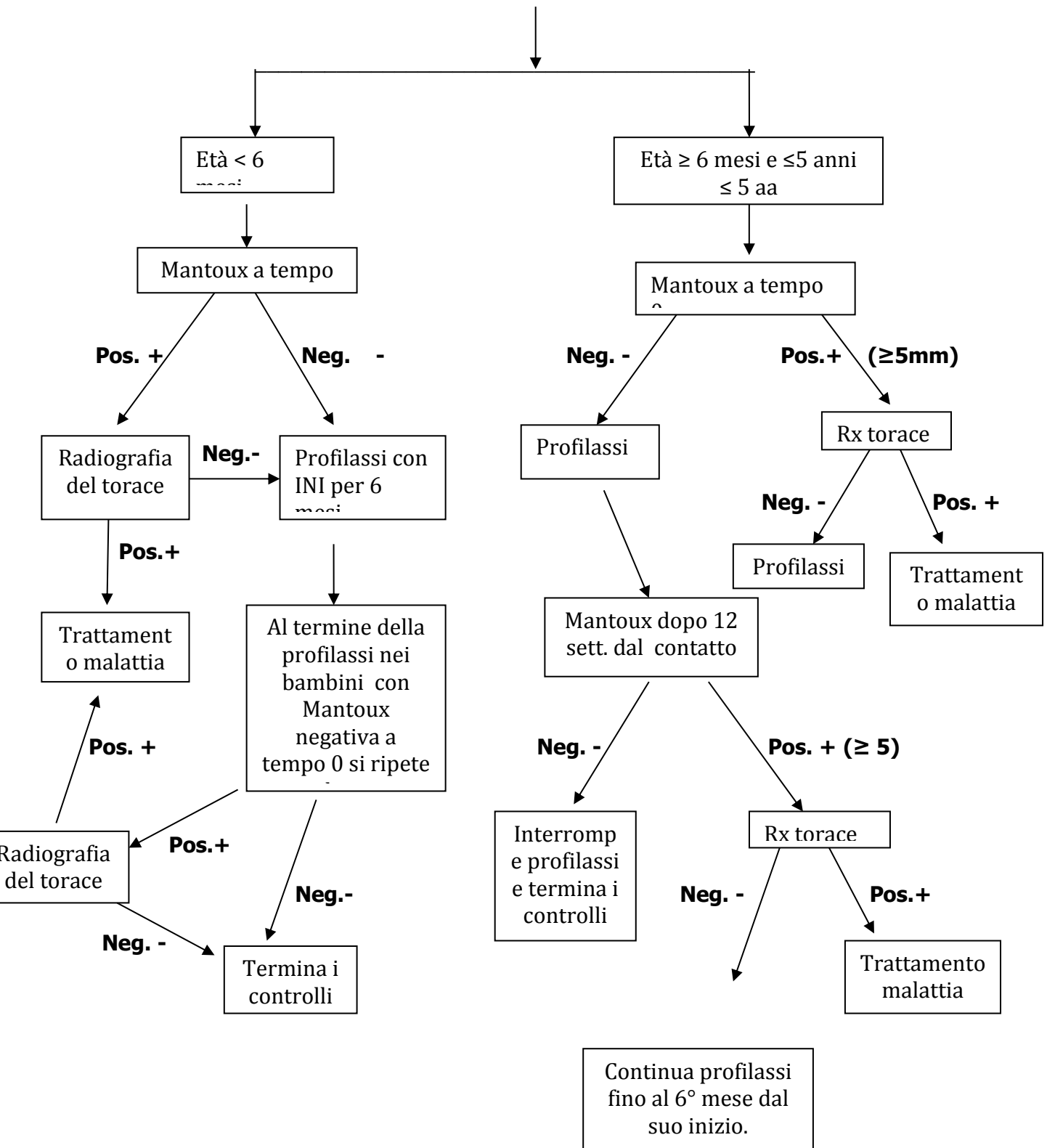
C.1.1 ADULTI CONTATTO DI TB CONTAGIOSA NON VACCINATI CON BCG.



C.1.2 ADULTI VACCINATI CON BCG CONTATTO DI TB CONTAGIOSA



C.2 BAMBINI CONTATTO DI CASO DI TB CONTAGIOSA



APPENDICE D

REQUISITI ED ORGANIZZAZIONE DEI LABORATORI PER LA DIAGNOSTICA DEI MICOBATTERI

Laboratori di livello 1 per le indagini micobatterologiche

I laboratori di livello 1 svolgono un ruolo essenziale nella rete di sorveglianza in quanto garantiscono la correttezza della fase preanalitica dei test per la diagnostica della tubercolosi e delle micobatteriosi e agiscono come sistema di collegamento tra i clinici ed i laboratori preposti alle attività diagnostiche specifiche.

I laboratori di livello 1 devono:

1. Scegliere il laboratorio di riferimento, di livello 3, cui far eseguire le analisi in accordo con la normativa sul service (DDG Sanità n. 42811 del 15/10/1999).
2. Concordare con il laboratorio prescelto un documento scritto che definisca le modalità di prelievo, conservazione e trasporto dei campioni per indagini micobatterologiche. Il laboratorio prescelto per l'esecuzione delle indagini deve fornire indicazioni dettagliate per una corretta fase preanalitica in ottemperanza a Linee Guida Nazionali ed Internazionali.
3. Richiedere al laboratorio prescelto i tempi di refertazione, in particolare garanzie sulla rapidità nell'esecuzione dell'esame microscopico e del test molecolare sul campione. Il test molecolare può essere richiesto solo contestualmente all'esame microscopico e colturale (vedi compiti dei laboratori di livello 2 punto b "Ricerca acidi nucleici").
4. Acquisire dal laboratorio prescelto le attestazioni relative alle valutazioni esterne di qualità cui partecipa e le attestazioni relative alle valutazioni interne di qualità che esegue
5. Acquisire e monitorare le informazioni relative alle performance del laboratorio che esegue le analisi (dati periodici sulle verifiche interne di qualità e dati relativi alla valutazione esterna di qualità).
6. Acquisire autocertificazione relativa all'accreditamento regionale che attesti il conseguimento del livello del laboratorio prescelto nell'ambito della rete regionale per la tubercolosi ed il suo mantenimento negli anni.

Allo scopo di garantire la corretta raccolta e trasporto dei campioni biologici e la tempestiva refertazione dei campioni positivi i laboratori di livello 1 devono:

1. Fornire istruzioni scritte ai propri utenti (reparti ospedalieri e utenti esterni) con indicazioni precise sulle modalità di prelievo, conservazione e trasporto dei campioni biologici per la diagnosi di tubercolosi.
2. Verificare l'idoneità dei campioni biologici prima della spedizione al laboratorio di riferimento per l'esecuzione delle indagini. In generale campioni non idonei sono:
 - di volume insufficiente;
 - raccolti in tempi diversi in un unico contenitore (pool);
 - pervenuti in contenitori non correttamente chiusi o rotti;
 - pervenuti in contenitori manifestamente contaminati all'esterno dal materiale biologico contenuto;
 - pervenuti in laboratorio oltre i 3 giorni dalla raccolta;
 - manifestamente salivari anziché escreti;
 - prelevati con tamponi.
3. Verificare la correttezza e completezza delle informazioni anagrafiche che accompagnano i campioni.
4. Eseguire una corretta accettazione dei campioni biologici.
5. Confezionare i campioni biologici per il trasporto in ottemperanza alla normative vigenti sul trasporto di campioni biologici potenzialmente infetti (Ministero della Salute Circolare 16/1994 e Circolare 3/2003, Normativa Europea ADR 2009).
6. Inviare i campioni al laboratorio di riferimento prescelto entro il successivo giorno utile lavorativo dall'accettazione in laboratorio del campione in laboratorio, mantenendo il campione a 4°C se il tempo di trasporto è superiore a un'ora.

7. Indicare un recapito telefonico e/o un numero di fax presidiato mediante i quali il laboratorio di riferimento possa comunicare tempestivamente i referti positivi.

Requisiti per i laboratori di livello 1

1. Il laboratorio deve essere in possesso dei requisiti di un laboratorio generale di base secondo le previsioni della DGR 3313/01 e successive integrazioni e modifiche.

I laboratori di livello 1 sono responsabili della corretta e tempestiva segnalazione dei casi di tubercolosi, mediante la corretta compilazione e spedizione della "Scheda di isolamento/identificazione di micobatteri" per i pazienti sia interni sia ambulatoriali afferenti al laboratorio. La compilazione della scheda è essenziale per tutti gli adempimenti successivi a carico della Direzione Sanitaria e della ASL di competenza.

Laboratori di livello 2 per le indagini micobatterologiche

I laboratori di livello 2 garantiscono l'esecuzione dei test loro affidati nel più breve tempo possibile sia che siano ricevuti da utenti interni, sia da utenti ambulatoriali.

I laboratori di livello 2 devono:

1. Eseguire tutti i test necessari alla ricerca ed individuazione di *Mycobacterium species*:
 - a. esame microscopico diretto dopo concentrazione e decontaminazione del campione.

L'esame microscopico per la ricerca di bacilli acido-alcool resistenti deve essere eseguito dopo decontaminazione e concentrazione del campione biologico e adeguata fissazione del vetrino. La metodica di colorazione raccomandata è quella che utilizza fluorocromi (Auramina o Auramina/Rodamina) o, come alternativa, la colorazione Ziehl-Neelsen. Non è invece ritenuta alternativa idonea la colorazione di Kinyoun.

Il referto deve essere disponibile entro il successivo giorno utile lavorativo dall'accettazione in laboratorio del campione;
 - b. ricerca di acidi nucleici di *Mycobacterium tuberculosis complex (MTB)*.

In ogni soggetto con segni o sintomi sospetti per TB polmonare si raccomanda di eseguire almeno un test di amplificazione degli acidi nucleici su campione biologico respiratorio.

Su un campione risultato positivo all'esame microscopico un test di ricerca degli acidi nucleici positivo costituisce un elemento fortemente rafforzante la diagnosi di tubercolosi, mentre un test risultato negativo suggerisce una infezione da micobatteri non tubercolari. Viste le rilevanti implicazioni epidemiologiche, si raccomanda ai laboratori di livello 2 l'esecuzione del test molecolare nel più breve tempo possibile (entro 24 ore) su campioni positivi all'esame microscopico ed, in ogni caso, l'esecuzione di test di biologia molecolare con frequenza di almeno tre volte a settimana in modo da garantire l'esito entro 48 ore.

Sui campioni negativi all'esame microscopico nessuno dei test oggi disponibili ha un livello di sensibilità superiore all'esame colturale, di conseguenza l'esecuzione della ricerca di acidi nucleici di MTB non deve in alcun modo sostituirsi all'esame colturale.

Il referto deve essere disponibile entro i successivi 2 giorni utili lavorativi dall'accettazione in laboratorio del campione;
 - c. esame colturale su terreno liquido e su terreno solido.

L'esame colturale rimane il metodo diagnostico più sensibile per l'individuazione di MTB nei campioni clinici, soprattutto per i campioni negativi all'esame microscopico.

L'esame colturale deve essere sempre eseguito sia su terreno liquido, sia su terreno solido.

Il referto di un esame negativo deve essere disponibile, di norma, tra le 6 e le 8 settimane dall'accettazione in laboratorio del campione.
 - d. test rapidi di identificazione di *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Su esame colturale positivo per bacilli acido-alcool resistenti i laboratori di livello 2 devono intraprendere tutte le azioni possibili per ridurre i tempi di conferma che l'isolato sia MTB.

⁶⁴Sono disponibili metodi commerciali sia molecolari che immunologici in grado di confermare l'identità dell'isolato come MTB.

È facoltà del laboratorio di livello 2 decidere se utilizzare metodi di identificazione diretti dalla coltura o inviare, nel più breve tempo possibile, l'isolato ad un laboratorio di livello 3, in modo da essere in grado di produrre un referto entro, di norma, 21 giorni dall'inizio dell'esame colturale.

2. Scegliere il laboratorio di riferimento, di livello 3, cui inviare le colture positive per l'esecuzione dei test di antibiotico sensibilità, di identificazione di MTB, se non eseguita in sede, e di identificazione di Micobatteri Non Tubercolari (MNT). La spedizione e il trasporto delle colture deve essere eseguita in accordo con la normativa sul service (DDG Sanità n. 42811 del 15/10/1999) e secondo quanto indicato per i laboratori di livello 1.

Requisiti per i laboratori di livello 2

1. Il laboratorio deve essere in possesso dei requisiti di un laboratorio generale di base con sezione specializzata in microbiologia e virologia oppure di un laboratorio specializzato in microbiologia e virologia secondo le previsioni della DGR 3313/01 e successive integrazioni e modifiche.
2. Esecuzione di un adeguato volume di attività microbiologica per la diagnostica della tubercolosi pari ad almeno 1000 campioni/anno.
3. Disponibilità di almeno un locale dedicato alla diagnostica dei micobatteri con disponibilità di cappa a flusso laminare di classe II.
4. L'accesso al locale deve avvenire tramite una porta a tenuta e deve essere limitato al personale deputato alla diagnostica di laboratorio dei micobatteri.
5. Disponibilità di centrifuga refrigerata con protezione da rischio biologico.
6. Partecipazione a programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) e conservazione delle attestazioni relative alla performance del laboratorio per almeno tre anni secondo quanto specificato nell'allegato 11 alla DGR 19688/04.
7. Esecuzione di programmi di Controllo di Qualità Interno (CQI) con registrazione dei risultati ottenuti e loro conservazione per almeno un anno secondo quanto specificato nell'allegato 11 alla DGR 19688/04.
8. Specifico addestramento e aggiornamento continuo del personale deputato alla diagnostica di laboratorio dei micobatteri.

I laboratori di livello 2 sono responsabili della corretta e tempestiva segnalazione dei casi di tubercolosi, mediante la corretta compilazione e spedizione della "Scheda di isolamento/identificazione di micobatteri" per i pazienti sia interni sia ambulatoriali afferenti al laboratorio. La compilazione della scheda è essenziale per tutti gli adempimenti successivi a carico della Direzione Sanitaria e della ASL di competenza.

Laboratori di livello 3 per le indagini micobatteriologiche

I laboratori di livello 3 devono:

1. Eseguire tutte le attività del precedente livello 2.
2. Essere in grado di identificare *Mycobacterium tuberculosis* complex e le specie di micobatteri non tubercolari di più frequente riscontro clinico
3. Essere in grado di eseguire i test di sensibilità su *Mycobacterium tuberculosis* complex almeno agli agenti antitubercolari di prima scelta.

Possono eseguire

4. I test di sensibilità su *Mycobacterium tuberculosis* complex agli agenti antitubercolari di seconda scelta.
5. I test di sensibilità sui micobatteri non tubercolari di più frequente riscontro clinico, ove indicato.

Devono, inoltre:

6. Inserire in MAINF i dati relativi all'antibiogramma di *Mycobacterium tuberculosis* complex.
7. Inviare al Centro di Riferimento Regionale:

- a. i ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* complex multiresistenti (MDR) per l'esecuzione dei test di sensibilità agli agenti tubercolari di seconda scelta, se non eseguiti in sede;
- b. i ceppi di MNT per l'identificazione e l'esecuzione dei test di sensibilità, ove indicato, se non eseguiti in sede.

La spedizione e il trasporto delle colture deve essere eseguita in accordo con la normativa sul service (DDG Sanità n. 42811 del 15/10/1999) e secondo quanto indicato per i laboratori di livello 1. L'invio al Centro di Riferimento Regionale di colture di micobatteri provenienti da laboratori di livello 1 e 2 che fanno riferimento al laboratorio di livello 3 non configura triangolazione.

8. Refertare, sia per i pazienti direttamente afferenti, sia per i pazienti afferenti da laboratori di livello 1 e 2:
 - a. esame microscopico diretto: entro il successivo giorno utile lavorativo dall'accettazione in laboratorio del campione;
 - b. ricerca di acidi nucleici di *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTB): entro i successivi 2 giorni utili lavorativi dall'accettazione in laboratorio del campione;
 - c. esame colturale su terreno liquido e su terreno solido: di norma, l'esito di un esame negativo deve essere refertato tra le 6 e le 8 settimane dall'accettazione in laboratorio del campione;
 - d. identificazione rapida di *Mycobacterium tuberculosis* complex: entro i successivi 2 giorni utili lavorativi dalla positivizzazione della/e coltura/e;
 - e. test di sensibilità: tra le 2 e le 4 settimane dal momento dell'inoculo dell'antibiogramma.
9. Inviare periodicamente i ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* complex isolati alla ceppoteca del Centro di Riferimento Regionale. Devono essere inviati sia i ceppi provenienti dai campioni dei pazienti direttamente afferenti al laboratorio, sia quelli provenienti dai laboratori di livello 1 e 2 che afferiscono i loro campioni o isolati al laboratorio di livello 3.

Requisiti per i laboratori di livello 3

1. Possesso di tutti i requisiti del laboratorio di livello 2
2. Possesso delle caratteristiche di biosicurezza pari ad un laboratorio di classe 3^a (BSL3) con certificazione di idoneità annuale.
3. Accettazione dei campioni almeno 6 giorni su 7

I laboratori di livello 3 sono responsabili della corretta e tempestiva segnalazione dei casi di tubercolosi, mediante la corretta compilazione e spedizione della "Scheda di isolamento/identificazione di micobatteri" per i pazienti sia interni sia ambulatoriali afferenti al laboratorio. La compilazione della scheda è essenziale per tutti gli adempimenti successivi a carico della Direzione Sanitaria e della ASL di competenza.

Laboratorio di Riferimento Regionale per le indagini micobatteriologiche

Il laboratorio di riferimento regionale è collocato presso il Laboratorio di Microbiologia e Virologia dell'A.O. "Ospedale di Niguarda Ca' Granda" di Milano.

La Direzione Generale Sanità identifica nei compiti svolti dal laboratorio di riferimento regionale il supporto epidemiologico necessario alla sorveglianza microbiologica delle infezioni da Micobatteri.

Il laboratorio di riferimento regionale deve:

1. Eseguire tutte le attività dei laboratori di livello 3.
2. Essere in grado di identificare tutte le specie di micobatteri isolate da campioni clinici se non altrimenti identificate.
3. Eseguire i test di sensibilità su *Mycobacterium tuberculosis* complex con antibiotici di seconda scelta per i ceppi MDR.
4. Eseguire i test di sensibilità di ceppi di MNT, ove richiesto.

Ulteriori compiti del laboratorio di riferimento regionale:

5. Tipizzazione a livello molecolare di tutti i ceppi di MTB ricevuti, nel più breve tempo possibile, e segnalazione alle ASL e alla Regione dei casi di sospetti cluster epidemici.
6. Registrazione in MAINF dei risultati di tipizzazione molecolare ottenuti su ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* complex.

7. Esecuzione di ulteriori test di caratterizzazione epidemiologica di gruppi di isolati di MTB, su eventuale richiesta delle ASL.
8. Invio degli isolati *Mycobacterium tuberculosis* complex MDR all'Istituto Superiore di Sanità.
9. Conservazione e mantenimento della ceppoteca regionale
10. Attività di formazione.
11. Collaborazione con il Centro di Riferimento Regionale per la Qualità dei Servizi di Medicina di Laboratorio per l'implementazione di una VEQ per i test culturali e di sensibilità dei micobatteri.

Requisiti per il Laboratorio di Riferimento Regionale

1. Possesso di tutti i requisiti di un Laboratorio di livello 3

I Laboratori si adeguano, laddove necessario, ai requisiti previsti (livello 1, livello 2, livello 3) entro 90 giorni dalla data di pubblicazione del presente atto.

BIBLIOGRAFIA

- DGR RL 25 giugno 1993, n. V/38190 "Approvazione Protocollo Operativo per il controllo e la prevenzione delle tubercolosi in Regione Lombardia"
- Regione Lombardia: "Linee guida per la prevenzione del rischio tubercolare negli operatori sanitari" e "Protocollo di valutazione del sistema di sorveglianza epidemiologica della TB" 1994.
- Circolare del Ministero della Sanità del 27.03.1995 : "Protocollo per la notifica dei casi di tubercolosi".
- DGR RL 5 luglio 1996 n. VI/15467 "Approvazione linee guida per la diagnosi e la terapia della malattia tubercolare" e "Linee guida per l'organizzazione dei laboratori per la diagnostica dei micobatteri" .
- Ministero della Salute. "Misure di profilassi per esigenze di Sanità Pubblica. Provvedimenti da adottare nei confronti di soggetti affetti da alcune malattie infettive e nei confronti dei loro conviventi o contatti." Roma: CM n.4 del 13/03/1998, prot.400.3/26/1189.
- Decreto del Ministero della Sanità del 29.07.1998 – Modificazione della scheda di notifica di caso di tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare allegata al decreto ministeriale del 15 dicembre 1990.
- Provvedimento della Conferenza Stato Regioni del 17 dicembre 1998. "Documento di linee guida per il controllo della malattia tubercolare", su proposta del Ministro della Sanità', ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112.
- D.M. 15 dicembre 1990: "Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse" pubblicato sulla G.U. del 6 settembre 1998.
- Legge 23 dicembre 2000, n° 388, art. 98 (legge finanziaria 2001), e Regolamento relativo DPR 7 novembre 2001, n° 465, G.U. N.7 del 09 Gennaio 2002. "Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare, a norma dell'articolo 93, comma 2, della legge 23 dicembre 2000, n. 388.
- DGR RL n. 434 del 15.01.2002: "Piano regionale straordinario di controllo nei confronti della tubercolosi", settore zootecnico.
- Gruppo Multidisciplinare Tubercolosi: "Protocollo di gestione clinica della tubercolosi. Revisione n°1 – maggio 2004". Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS,2004
- DGR RL 30.09.2004 – N.7/18853 "Sorveglianza, notifica, controllo delle malattie infettive: revisione e riordino degli interventi di prevenzione in Regione Lombardia"
- DGR RL 10.12.2004 - n.7/19767. Attuazione della d.c.r. 13 marzo 2002, n. VII/462 Piano Socio Sanitario Regionale 2002-2004: "Prevenzione, sorveglianza e controllo della malattia tubercolare".
- Circ. 27 SAN-2005 – DGR 10 dicembre 2004 - n.7/19767 "Attuazione della d.c.r. 13 marzo 2002 n. VII/462 Piano Socio Sanitario Regionale 2002-2004: "Prevenzione, sorveglianza e controllo della malattia tubercolare". Indicazioni per l'attuazione. Ulteriori precisazioni.
- MMWR December 30, 2005 / Vol. 54 / No. RR-17. CDC: Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005.

- DDG Sanità RL 14081 del 22.11.2007 "Protocollo operativo per l'attuazione delle attività di prevenzione in ambito penitenziario"
- DGR RL VIII/006117 del 12.12.2007. "Aggiornamento e integrazione della DGR VIII/18853/2004 in materia di prevenzione e controllo delle malattie infettive in Regione Lombardia".
- Arnold C. "Molecular evolution of Mycobacterium tuberculosis". Clin.Microbiol.Infect. 2007 Feb;13 (2):120-8.
- Decreto L 9 aprile 2008 , n. 81 "Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro" (G.U. n. 101 del 30 aprile 2008)
- WHO: Management of MDR-TB: a field guide (2008)
- WHO: Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control (2008)
- DGR RL del 5 luglio 1996 – n. 6/15467 in cui i laboratori di microbiologia venivano classificati in tre livelli diagnostici;
- Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali, "Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi, gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale", anno 2009.
- D.Placidi, M. Bacis, L. Belotti, N. Biggi, P. Carrer, L.Cologni, V.Gattini, V.Lodi, N.Magnavita, G.Micheloni, C.Negro, R.Polato, V.Puro, F.Tonelli, B.Tonozzi, S.Porru. "La tubercolosi, Focus sulla valutazione del rischio e la sorveglianza sanitaria dei lavoratori della sanità: risultati e prospettive di un gruppo di lavoro multicentrico". G Italian Lav Erg 2010;32:3, 273-281.
- DGR RL VIII/011154 del 03.02.2010. "Revisione e aggiornamento degli interventi di sorveglianza, prevenzione, profilassi e controllo delle malattie infettive in Regione Lombardia".
- Ministero della Salute, Manuale tecnico per la diagnosi microbiologica della tubercolosi. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_614_allegato.pdf -27.09.2010.
- Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali : Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi - anno 2010. "Gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale - versione integrale"
- Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali: Aggiornamento sulle politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata" (2010).
- WHO: Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition (2010)
- DDG Sanità RL n. 3040 del 23.03.2010 "Protocollo operativo per l'attuazione delle attività di prevenzione in ambito penitenziario"
- MMWR June 25, 2010 / Vol. 59 / No. RR-5. CDC: Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2010.
- WHO: Global tuberculosis control, 2011
- WHO: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. (2011)
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: NICE, 2011.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), march 2011: "Use of interferon gamma release assays in support of TB diagnosis".
- ECDC, march 2011: Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly. Rep. 2011 Dec 9;60(48):1650-3. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012 Feb 3;61:80.
- Eur Respir J 2012; 39: 807–819. G.B. ECDC: "European Union Standards for Tuberculosis care".
- DDG Sanità, RL 23.04.2012 – n. 3546 "Aggiornamento del documento avente per oggetto -Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS- approvato con decreto del direttore generale sanità n. 7458 del 5 agosto 2011."
- P. Borgia, A. Cambieri, F. Chini, L. Coltella, G. Delogu, E. Di Rosa, G. Fadda, P. Giorgi Rossi, E. Girardi , D. Goletti, G. Guasticchi, A. Morrone, P. Pezzotti, C. Romagnoli, C. Russo, M.T. Sacerdote, A. Villani, L. Zarelli: "Sospetto di contagio di tubercolosi da una infermiera a una neonata, in un reparto maternità di un

ospedale universitario di Roma, 2011: descrizione dei casi, identificazione della coorte degli esposti, azioni intraprese" <http://www.epicentro.iss.it/regioni/lazio/pdf/TbcRoma2011.pdf>

- Ministero della Salute. La tubercolosi in Italia. Rapporto 2008
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1472_allegato.pdf
- Ministero della Salute, Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS, la Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS e SIMIT: "Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1" 18.07.2012
<http://www.epicentro.iss.it/regioni/lazio/pdf/TbcRoma2011.pdf>
- Ministero della Salute – Circolare del 23.08.2012. "Misure di prevenzione e controllo della tubercolosi."
- L. Camoni, V. Regine, S. Boros, M.C. Salfa, M. Raimondo, B. Suligoi: "AIDS patients with tuberculosis: characteristics and trend of cases reported to the National AIDS Registry in Italy—1993–2010". *European Journal of Public Health*, 1–5; september 9, 2012.
- WHO policy on collaborative HIV/TB activities, Guidelines for national programs and other stakeholders. 2012