Standard dell’Unione europea per la cura della tubercolosi: aggiornamento 2017

Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e la European Respiratory Society (ERS) hanno redatto 21 standard per garantire i percorsi ottimali per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione ottimali della tubercolosi (TB) in Europa. Tali standard pongono il paziente con tubercolosi al centro del processo e sono destinati ai medici e a tutti gli operatori sanitari che operano nel campo specifico. Gli standard dell’Unione europea per la cura della tubercolosi (ESTC) sono stati aggiornati nel 2017 con l’integrazione delle tecnologie più recenti e le raccomandazioni internazionali in materia di diagnosi, trattamento e prevenzione della TB.

Necessità di standard più elevati per progredire verso l’eliminazione della TB nell’Unione europea

Perché standard adattati all’UE?

Gli standard internazionali per la cura della tubercolosi (ISTC) sono stati pubblicati per la prima volta nel 2006 e successivamente aggiornati nel 2009 e nel 2014. Gli ISTC riportano gli standard per la gestione della TB e si rivolgono a paesi ad alta incidenza di malattia e risorse economiche limitate. La situazione nei paesi appartenenti alla UE/SEE è invece caratterizzata da una maggiore disponibilità di risorse economiche a fronte di una incidenza di malattia medio-bassa.

Gli standard adattati ai paesi UE/SEE considerano i seguenti fattori:

* l’incidenza di malattia varia nei diversi paesi, bassa nella maggior parte dei paesi, intermedia in alcuni;
* esiste una lunga tradizione di prevenzione e di controllo della TB;
* sono disponibili risorse economiche;
* è necessario che tali risorse siano utilizzate in modo ottimale;
* i servizi per la TB sono integrati nel sistema sanitario;
* ogni paziente ha il diritto di accedere alle migliori cure possibili.

Gli ESTC sono standard incentrati sul paziente e rivolti ai medici e agli operatori sanitari

Come sono stati elaborati e aggiornati gli standard ESTC?

In questo sforzo di collaborazione, la ERS ha assunto la guida nell’elaborazione e nell’aggiornamento degli standard di natura clinica, mentre l’ECDC ha elaborato e aggiornato gli standard di salute pubblica. L’elaborazione e l’aggiornamento sono stati diretti da una task force di esperti internazionali, in rappresentanza di diversi settori di competenza, organizzazioni e rappresentanti di pazienti con tubercolosi. Le prove sono state esaminate a fronte delle linee guida internazionali pubblicate. Un comitato di redazione ha preparato una bozza di documento che è stata successivamente esaminata e approvata dalla task force. Gli standard ESTC sono stati elaborati e aggiornati in modo da permettere una contestualizzazione degli ISTC a livello europeo e un aggiornamento delle altre linee guida esistenti.

Una risorsa di facile utilizzazione per garantire la diagnosi, il trattamento e la prevenzione ottimali della TB

Base logica degli standard ESTC

Gli standard dell’Unione europea per la cura della tubercolosi (ESTC) mirano a colmare le attuali lacune nella gestione dei casi di TB nell’Unione europea/nello Spazio economico europeo (UE/SEE).

Il loro obiettivo è di offrire agli operatori sanitari, ai medici e ai programmi di salute pubblica una serie strutturata di standard basati su evidenze scientifiche e che descrivono i requisiti minimi per garantire la cura, la prevenzione e il controllo ottimali della TB.

Per ulteriori informazioni

L’ECDC è un’agenzia dell’UE il cui mandato è individuare, valutare e diffondere informazioni sui rischi attuali ed emergenti poste dalle malattie infettive alla salute umana. Fornisce evidenze scientifiche in supporto alle politiche sanitarie negli Stati membri dell’UE/del SEE.

[www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis](http://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis)

L’ERS è l’organizzazione professionale leader nel campo della TB e delle malattie respiratorie in Europa. Comprende oltre 30 000 membri in più di 160 paesi. La *mission* dell’ERS è alleviare la sofferenza derivante dalle malattie respiratorie e promuovere la salute polmonare attraverso la ricerca, la condivisione delle conoscenze e l’educazione dei medici e della popolazione.

[www.ersnet.org](http://www.ersnet.org/)

L’aggiornamento completo degli ESTC è stato pubblicato nella rivista European Respiratory Journal (ERJ) nel mese di maggio 2018 (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Standard per la diagnosi della tubercolosi

**Standard 1**

Tutte le persone che presentano segni, sintomi, anamnesi o fattori di rischio compatibili con la tubercolosi devono essere esaminate per la tubercolosi polmonare e/o extrapolmonare.

**Standard 2**

In tutti i pazienti (adulti, adolescenti e bambini in grado di produrre espettorato) nei quali si sospetta tubercolosi polmonare, almeno due campioni di espettorato devono essere raccolti ed essere sottoposti a esame microscopico e su un campione deve essere eseguito un test molecolare rapido per l’identificazione di tubercolosi e dei determinanti responsabili della resistenza ai farmaci. Si raccomanda di utilizzare uno dei test approvati a livello internazionale. Il campione deve essere sottoposto a coltura liquida e, se positivo, a un test di suscettibilità ai farmaci (DST), I test devono essere eseguiti in un laboratorio di qualità certificata. Quando possibile, almeno un campione deve essere ottenuto di primo mattino. La radiografia del torace può essere richiesta e valutata in aggiunta

**Standard 3**

Per tutti i pazienti (adulti, adolescenti e bambini) nei quali si sospetta una tubercolosi extrapolmonare devono essere raccolti campioni idonei per le analisi microbiologiche (esame microscopico, test molecolari rapidi per conferma di TB, coltura, identificazione di specie, antibiogramma sia mediante test molecolari rapidi sia fenotipico) e a esame istopatologico, da eseguire in laboratori di qualità certificata.

**Standard 4**

In tutti soggetti con lastra del torace positiva per anomalie suggestive di TB devono essere raccolti campioni di espettorato da sottoporre a esame microscopico, test molecolari rapidi, coltura, identificazione della specie e antibiogramma genotipico e fenotipico, da eseguire in un laboratorio di qualità certificata.

**Standard 5**

La diagnosi di tubercolosi polmonare negativa alla coltura deve essere basata sui criteri seguenti: tutti i test batteriologici sono negativi (compresi la ricerca BAAR diretta sull’escreato, le colture e i test molecolari rapidi); i risultati della radiografia del torace sono compatibili con tubercolosi; vi è mancanza di risposta a un trattamento empirico con agenti antimicrobici ad ampio spettro (nota: poiché i fluorochinoloni sono attivi contro il *M. tuberculosis* complex e possono comportare un miglioramento transitorio nei malati di tubercolosi, il loro uso deve essere evitato). Nei pazienti clinicamente gravi, con nota o sospetta infezione da HIV o immunodepressi, la valutazione diagnostica deve essere rapida e, in caso di sospetto clinico fondato di TB, il trattamento antitubercolare deve essere iniziato prontamente.

Requisiti specifici dell’UE

Al fine di garantire una diagnosi di qualità della tubercolosi sia polmonare sia extrapolmonare, devono essere ottenuti campioni adeguati per l’esecuzione degli esami batteriologici. Se opportuno, si deve procedere alla raccolta dell’espettorato indotto, all’esecuzione di broncoscopia e lavaggio broncoalveolare, lavaggio gastrico, biopsia o aspirazione con ago sottile [1]. I campioni devono essere esaminati utilizzando i test diagnostici appropriati [2], e la diagnosi integrata da tecniche di imaging (Rx, ultrasuoni, tomografia computerizzata, risonanza magnetica, tomografia a emissione di positroni/tomografia computerizzata) e da altri esami necessari, rispettando le raccomandazioni contenute nelle linee guida [2-4].

Le analisi molecolari rapide raccomandate dall’OMS [5], la coltura e il test DST devono essere eseguiti su ciascun campione raccolto da pazienti con sospetta tubercolosi polmonare ed extrapolmonare, compresi i campioni ottenuti durante interventi chirurgici o altre procedure invasive (che di solito sono sottoposti ai soli esami istologici). Ai medici chirurghi deve quindi essere raccomandato di raccogliere un campione biologico in soluzione fisiologica per gli esami microbiologici e molecolari e in formalina per gli esami istopatologici.

**Standard 6**

Per tutti i bambini con sospetta tubercolosi intratoracica (polmonare, pleurica, linfonodale mediastinica o ilare), la conferma batteriologica deve essere perseguita attraverso l’esame di campioni biologici adeguati (espettorato, escreato indotto, secrezioni bronchiali, liquido pleurico, aspirato gastrico o biopsia ecoguidata), mediante analisi microscopica, test molecolari rapidi, identificazione della specie e antibiogramma fenotipico, eseguiti in un laboratorio di qualità certificata [3, 5-9]. In caso di risultati batteriologici negativi, la diagnosi di tubercolosi deve essere basata sulla presenza di segni radiologici suggestivi di tubercolosi sulla radiografia toracica o altre forme di diagnostica per immagini, su un’anamnesi di esposizione a un caso di TB infettivo, sulla positività all’infezione tubercolare [test cutaneo alla tubercolina positivo (TST) e/o test di rilascio dell’interferone gamma (IGRA) positivo] [5, 10-13] e/o su riscontri clinici suggestivi per la tubercolosi [3]. Nei bambini in cui si sospetta la tubercolosi extrapolmonare, devono essere ottenuti campioni adeguati dei siti che si sospettano interessati, da sottoporre ad analisi microscopica, ai test molecolari rapidi raccomandati, a identificazione della specie e antibiogramma con tecniche basate sulla coltura nonché a esame istopatologico [5, 14, 15].

Standard per il trattamento della tubercolosi

**Standard 7**

Ogni medico che tratti un paziente con tubercolosi deve essere consapevole del suo ruolo in ambito di salute pubblica: deve infatti prevenire la diffusione della malattia e lo sviluppo di farmaco resistenze. Per adempiere a questa responsabilità, il medico, in collaborazione con le autorità sanitarie, deve: 1) prescrivere un regime appropriato (guidato dai risultati dell’antibiogramma genotipico e/o fenotipico); 2) effettuare ricerche sui contatti; 3) promuovere l’aderenza del paziente al trattamento, applicando un approccio incentrato sul paziente stesso in collaborazione con i familiari, i servizi sanitari locali e/o sul territorio e le organizzazioni della società civile; 4) monitorare l’esito del trattamento [2, 16, 17].

**Standard 8**

Tutti i pazienti (compresi quelli con co-infezione da HIV) che non sono stati trattati in precedenza e non presentano resistenza ai farmaci (valutata con test adeguati) devono essere sottoposti a un regime di trattamento di prima linea riconosciuto a livello internazionale con l’utilizzo di farmaci con nota biodisponibilità. La fase iniziale deve prevedere 2 mesi di isoniazide (H), rifampicina (R), pirazinamide (Z) ed etambutolo (E). La fase di proseguimento deve prevedere la somministrazione di isoniazide e rifampicina per 4 mesi (2HRZE/4HR). Le dosi dei farmaci antitubercolari utilizzate devono essere conformi alle raccomandazioni internazionali. Le associazioni a dosi fisse di due (isoniazide e rifampicina), tre (isoniazide, rifampicina e pirazinamide) e quattro (isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo) farmaci possono essere utilizzati per il trattamento qualora si ritenga più conveniente.

**Standard 9**

Per tutti i pazienti deve essere elaborato un approccio terapeutico incentrato sui bisogni del paziente stesso, basato sulle sue esigenze e sul rispetto reciproco tra il paziente e chi eroga il trattamento.

**Standard 10**

La risposta alla terapia nei pazienti con tubercolosi polmonare deve essere monitorata con analisi microscopica dello striscio e coltura, quanto meno al completamento della fase intensiva del trattamento (due mesi per la tubercolosi suscettibile ai farmaci). Se lo striscio e/o la coltura dell’espettorato sono positivi al momento del completamento della fase intensiva, devono essere eseguiti immediatamente test molecolari per valutare l’insorgenza di resistenza ai farmaci e un ulteriore antibiogramma fenotipico. Nei pazienti con tubercolosi extrapolmonare e nei bambini non in grado di produrre espettorato, vengono valutati i parametri oggettivi di risposta clinica al trattamento (variazione di peso, peso, marcatori di infiammazione e ripetizione della diagnostica per immagini).

Requisiti specifici dell’UE

Il monitoraggio del trattamento deve avvenire in conformità alle raccomandazioni riportate nelle linee guida internazionali [2, 3, 6-8, 18-20]. Nell’UE, i paesi hanno a disposizione le risorse per realizzare il monitoraggio del trattamento su base mensile. Per i casi di tubercolosi multiresistente (MDR-TB), detto monitoraggio mensile deve essere effettuato mediante striscio e coltura dell’espettorato [21, 22].

**Standard 11**

È necessario effettuare una valutazione della probabilità di resistenza ai farmaci basata sull’esito di un trattamento precedente, sull’esposizione a un possibile caso fonte con tubercolosi resistente ai farmaci e sui dati epidemiologici locali in merito alla resistenza ai farmaci, specialmente per i pazienti per i quali non vi è conferma batteriologica o per i quali non può essere eseguito il test di suscettibilità ai farmaci. Devono essere eseguite analisi rapide (test di resistenza genotipica a rifampicina e isoniazide e test di resistenza genotipica/fenotipica ai farmaci di seconda linea per i pazienti con resistenza a rifampicina o MDR-TB) per tutti i pazienti, così come definiti negli standard 2-4 e 8. Inoltre, si devono fornire immediatamente assistenza e informazioni a tutti i pazienti affetti da TB, al fine di ridurre al minimo il potenziale di trasmissione. Devono essere applicate misure di contenimento dell’infezione adeguate al caso in esame, come raccomandato nello standard di salute pubblica ESTC 20.

**Standard 12**

I pazienti affetti, o molto probabilmente affetti da tubercolosi causata da organismi resistenti ai farmaci [specialmente resistenza a rifampicina/MDR resistenza ai farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e iniettabili) (XDR)] devono essere trattati con regimi personalizzati contenenti farmaci antitubercolari di seconda linea o prima linea eventualmente sensibili. Il regime prescelto deve essere basato su dati di suscettibilità ai farmaci confermati dal laboratorio. Regimi empirici possono provocare un’ulteriore resistenza e non sono raccomandati, tranne che in caso di tubercolosi negativa alla coltura.

A seconda del profilo di suscettibilità ai farmaci, il trattamento con un minimo di cinque farmaci antitubercolari efficaci deve essere somministrato per almeno 20 mesi [5]. Se il paziente soddisfa i criteri di ammissibilità al regime standard “breve” per la MDR-TB (9-11 mesi), si può applicare quest’ultimo.

Requisiti specifici dell’UE

Poiché il trattamento della MDR/XDR-TB spesso rappresenta l’ultima possibilità di garantire al paziente cure e sopravvivenza, per assicurare l’aderenza è necessaria un’ampia gamma di misure orientate al paziente. Tali misure includono: assistenza, osservazione diretta e supporto durante il trattamento nonché sostegno psicosociale [5, 23-25]. La messa in atto delle misure di supporto è particolarmente importante in quanto questi pazienti appartengono spesso a gruppi socialmente ed economicamente svantaggiati.

Il paziente con MDR-TB accertata su base fenotipica e/o genotipica non può essere trattato con regime di prima linea ma deve essere sottoposto a un regime terapeutico idoneo scelto in base ai risultati dell’antibiogramma di seconda linea.

Nell’UE/SEE, il DST per l’etambutolo è considerato affidabile quando è eseguito in laboratori di qualità certificata [26]. Il test di sensibilità alla pirazinamide può essere eseguito con test genotipico (ricerca di mutazioni *pncA*) o fenotipico (metodo automatico in coltura liquida).

Il regime personalizzato deve includere durante la fase intensiva almeno cinque farmaci antitubercolari efficaci, compresi pirazinamide e quattro farmaci antitubercolari principali di seconda linea. I farmaci devono essere scelti come segue: uno dal gruppo A, uno dal gruppo B e almeno due dal gruppo C (cfr. tabella). Se il numero minimo di cinque farmaci antitubercolari efficaci non può essere raggiunto utilizzando i farmaci inclusi nei gruppi da A a C, possono essere aggiunti un farmaco del gruppo D2 e altri farmaci del gruppo D3 per raggiungere il numero totale necessario per il trattamento (5). Se la pirazinamide non può essere utilizzata (ad esempio a causa di resistenza o tossicità), può essere aggiunto un farmaco del gruppo C o D per rafforzare il regime. La durata totale del trattamento va da 20 a 24 mesi; la fase intensiva raccomandata è di 8 mesi [5].

In pazienti con tubercolosi resistente a rifampicina o MDR-TB che non sono stati trattati in precedenza con farmaci di seconda linea e nei quali la resistenza ai fluorochinoloni e ad agenti iniettabili di seconda linea è stata esclusa o è considerata molto improbabile, può essere utilizzato un regime più breve di 9–11 mesi raccomandato dall’OMS in luogo del regime personalizzato convenzionale (regime corto per MDR-TB) [5, 25, 27].

Il trattamento con nuovi farmaci, compresi bedaquilina e delamanid, farmaci utilizzati al di fuori dell'indicazione principale (“off-label”) quali linezolid e clofazimina e farmaci di seconda linea ai quali è probabile che il ceppo *M. tuberculosis* sia sensibile, è necessario per i pazienti che soffrono di XDR-TB o per quei pazienti colpiti da ceppi resistenti ai fluorochinoloni o a farmaciiniettabili di seconda linea [28, 29]. Anche per i pazienti con eventi avversi gravi ai fluorochinoloni o a farmaci iniettabili di seconda linea possono essere presi in considerazione i nuovi farmaci o i farmaci “off-label”.

Gli eventi avversi che si verificano a seguito della prescrizione di farmaci di seconda linea devono essere gestiti secondo le raccomandazioni internazionali allo scopo di limitare la probabilità di dover eliminare dal trattamento un farmaco efficace a causa di detti eventi [2].

Gli eventi avversi e la decisione di iniziare, modificare o interrompere un regime di seconda linea devono essere gestiti da un gruppo di esperti (ad esempio “Consilium per la tubercolosi” o organo simile) e non dai singoli medici, al fine di ridurre al minimo gli errori e di condividere responsabilità, esperienze e competenze [28, 30, 31]. Devono essere compiuti tutti gli sforzi per evitare che, durante il trattamento, si sviluppino addizionali resistenze ai farmaci.

L’OMS ha proposto che, in aggiunta alla chemioterapia, si possa ricorrere anche alla chirurgia in casi selezionati di tubercolosi polmonare, ad esempio quelli con grandi cavità limitate a un solo lobo [23]. Sono necessari ulteriori studi per confermare il ruolo della chirurgia nel trattamento della TB.

**Classificazione dei farmaci antitubercolari dell’Organizzazione mondiale della sanità [23]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Gruppo** | **Farmaci** | **Abbreviazione** |
| 1. Fluorochinoloni
 | LevofloxacinaMoxifloxacinaGatifloxacina | LfxMfxGfx |
| 1. Farmaci iniettabili di seconda linea
 | AmikacinaCapreomicinaKanamicina(Streptomicina) | AmCmKm(S) |
| 1. Altri farmaci principali di seconda linea
 | Etionamide / protionamideCicloserina / terizidoneLinezolidClofazimina | Eto/PtoCs/TrdLzdCfz |
| 1. Farmaci adiuvanti(non facenti parte del regime principale MDR-TB)
 | D1 | PirazinamideEtambutoloIsoniazide a dose elevata | ZEH **(dose elevata)** |
| D2 | BedaquilinaDelamanid | BdqDlm |
| D3 | Acido para-aminosalicilicoImipenem-cilastatinaMeropenemAmoxicillina-acido clavulanico(tioacetazone) | PASIpmMpmAmx-Clv(T) |

**Standard 13**

Deve essere tenuta per tutti i pazienti una cartella clinica scritta o elettronica in cui sono riportati tutti i medicinali somministrati, il monitoraggio del trattamento (compresa la risposta batteriologica), le reazioni avverse e i risultati di detto trattamento.

Requisiti specifici dell’UE

Al primo contatto con ciascun paziente, deve essere raccolta e riportata in cartella l’anamnesi clinica e socio-familiare completa sulla tubercolosi. La cartella clinica deve includere anche le informazioni disponibili sulla diagnosi precedente, sul trattamento (regime, dosi, durata, modifiche del regime, ecc.) e sull’aderenza, nonché informazioni complete sulla batteriologia al momento della diagnosi e durante il follow-up (valutazione microscopica dell'espettorato, coltura e identificazione della specie, test di suscettibilità ai farmaci per i farmaci di prima e seconda linea). Queste informazioni devono essere riportate nella documentazione consegnata al paziente (lettera di dimissione, modulo di trasferimento o documento equivalente) per facilitare la continuità delle cure se il paziente si trasferisce/viene trasferito a un’altra unità sanitaria [32, 33].

Standard per l’infezione da HIV e comorbilità

**Standard 14**

A tutti i pazienti nei quali si accerta o si presume la diagnosi di tubercolosi deve essere offerto un servizio di counselling per HIV e deve essere raccomandato il relativo test. Il test è di particolare importanza nell’ambito della gestione di routine di tutti i pazienti in zone con elevata prevalenza di infezione da HIV nella popolazione generale, o se il paziente proviene da una popolazione ad alto rischio o presenta sintomi e/o segni di condizioni correlate all’infezione da HIV. A causa della stretta interazione tra la tubercolosi e l’infezione da HIV, sono raccomandati approcci integrati per la prevenzione e il trattamento di entrambe le infezioni [34].

**Standard 15**

Tutti i pazienti con tubercolosi e infezione da HIV devono essere valutati con attenzione e la terapia antiretrovirale è raccomandata in tutti i soggetti con TB HIV-positivi. Il trattamento della tubercolosi deve essere iniziato immediatamente e il trattamento antiretrovirale prescritto il prima possibile.

**Standard 16**

Ai soggetti con co-infezione da HIV che presentano un test positivo (TST e/o IGRA) per sospetta infezione latente da *M. tuberculosis*, per i quali dopo un’attenta valutazione viene esclusa la malattia tubercolare attiva, deve essere offerto un trattamento preventivo.

Requisiti specifici dell’UE

Poiché è noto che la co-infezione da HIV aumenta la probabilità di sviluppare la malattia tubercolare nei soggetti esposti all’infezione, le persone HIV-sieropositive che sono state a contatto con un caso indice con MDR-TB devono essere sottoposte inizialmente a una valutazione del rischio individuale. Per coloro che presentano evidenze di infezione latente devono essere previsti un monitoraggio clinico regolare con relativo follow-up. [35].

Il trattamento preventivo deve tenere conto del profilo di resistenza ai farmaci del caso fonte, della conta CD4 e del ricorso al trattamento antiretrovirale. Il trattamento preventivo deve prevedere la somministrazione di isoniazide per 6 mesi o 9 mesi, o un regime settimanale di 3 mesi di rifapentina più isoniazide, o isoniazide più rifampicina per 3-4 mesi, o rifampicina da sola per 3-4 mesi [36, 37]. I regimi con rifampicina e rifapentina devono essere prescritti con cautela alle persone affette da HIV che seguono un trattamento antiretrovirale a causa delle potenziali interazioni tra farmaci [36, 38].

**Standard 17**

Tutti coloro che erogano cure devono condurre una valutazione approfondita delle condizioni che potrebbero incidere sulla risposta agli antitubercolari o sull’esito del trattamento. Nel momento in cui viene elaborato il piano di gestione del caso, il medico deve identificare servizi aggiuntivi che potrebbero favorire un outcome ottimale per ciascun paziente e integrarli nel piano terapeutico individuale. Tale piano deve includere la valutazione e il trattamento di comorbidità, con particolare attenzione per quelle patologie di cui è nota l’influenza sul risultato del trattamento antitubercolare, ad esempio l’HIV, il diabete mellito, dipendenze da droga e alcool, fumo di tabacco e altri problemi psico-sociali [39]. Ove necessario, devono essere forniti servizi come cure prenatali o neonatali/pediatriche.

Requisiti specifici dell’UE

L’attuazione dell’intero pacchetto descritto nella politica interinale dell’OMS sulle attività di collaborazione per la lotta contro la coinfezione TB/HIV riguarda tutte le attività, sia quelle trattate in questo documento sia le attività incluse nel pacchetto dell’OMS [34].

Standard per la salute pubblica e la prevenzione della tubercolosi

**Standard 18**

Tutti coloro che erogano cure a pazienti affetti da tubercolosi devono garantire che le persone che sono state a stretto contatto con pazienti con tubercolosi attiva e infettiva siano esaminate e gestite in linea con le raccomandazioni internazionali. Contatti stretti comprendono familiari e conviventi e le persone con contatti intensi o prolungati in ambienti di aggregazione forzata, quali carceri, rifugi per senzatetto o migranti e spazi al chiuso come scuole o uffici.

Il rischio di trasmissione della tubercolosi dipende dalla concentrazione del bacillo tubercolare nell’aria, dai ricambi d’aria, dalla durata del contatto e dalla suscettibilità del contatto all’infezione. La valutazione delle priorità per la ricerca dei contatti è basata sulla probabilità che un contatto: 1) abbia una TB non diagnosticata e non trattata; 2) sia ad alto rischio di essere stato infettato dal caso indice; 3) sia ad alto rischio di progressione a tubercolosi attiva se infettato; 4) sia a rischio di sviluppare una forma di tubercolosi grave in seguito all’infezione.

Requisiti specifici dell’UE

Le modalità di trasmissione e la suscettibilità individuale allo sviluppo della TB devono essere considerati attentamente quando si valuta la probabilità di trasmissione e se di conseguenza è necessario avviare la ricerca dei contatti. [40].

I contatti stretti dei pazienti affetti da MDR- e XDR-TB devono essere esaminati per accertare un’eventuale infezione tubercolare latente (LTBI) e la presenza di tubercolosi attiva in conformità alle linee guida nazionali. I contatti nei quali la malattia tubercolare è stata esclusa e nei quali è diagnosticata la LTBI devono essere sottoposti a una valutazione del rischio individuale per stabilire: 1) il rischio di progressione alla malattia tubercolare; 2) il profilo di suscettibilità ai farmaci del caso fonte; 3) il rischio per il contatto di eventi avversi se inizia il trattamento contro la LTBI [36, 38]. Indipendentemente dall'indicazione clinica al trattamento della LTBI, questi contatti devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio clinico e ricevere, informazioni e un’educazione sanitaria adeguata da operatori sanitari esperti nella gestione della LTBI e della malattia tubercolare [35, 41].

Il coinvolgimento di organizzazioni locali, a livello di comunità (compresi gli operatori sanitari di comunità, professionisti non medici e altri pazienti) è auspicabile quando si effettua la ricerca di contatti tra le popolazioni vulnerabili e difficili da raggiungere. Quest’approccio può contribuire all’identificazione con esito positivo di potenziali contatti [42, 43].

I medici e i responsabili del programma nazionale di controllo della TB devono interagire con le autorità sanitarie competenti dei paesi di accoglienza e/o di origine dei pazienti con tubercolosi appartenenti ai gruppi di migranti o alle popolazioni mobili, per garantire la continuità delle cure e la ricerca dei contatti, ove opportuno [44].

**Standard 19**

I contatti di un paziente con TB infettiva, persone con infezione da HIV, pazienti che iniziano una terapia con anti TNF, pazienti sottoposti a dialisi, pazienti in attesa di trapianto di organo solido o midollo e pazienti con silicosi devono essere esaminati per l’infezione tubercolare latente. Se viene accertata l’infezione tubercolare latente, tali pazienti devono essere esaminati per la tubercolosi attiva. Quando è esclusa la tubercolosi attiva, deve essere offerto un trattamento preventivo con un regime scelto tra quelli raccomandati dall’OMS.

Requisiti specifici dell’UE

Quando è diagnosticato e notificato un caso indice infettivo i medici devono collaborare con le autorità sanitarie nell’attuazione di adeguate procedure di ricerca dei contatti, basate sulle raccomandazioni nazionali e internazionali che suggeriscono le indagini a cerchi concentrici, [40, 41, 45, 46]. Qualora venga identificato un bambino con tubercolosi (qualsiasi sito di infezione), in assenza della fonte di infezione, devono essere avviate le indagini per la ricerca sia della fonte sia dei contatti. [41, 47].

Le persone sottoposte a un trattamento con anti TNF-ɑ devono essere considerate contatti ad alto rischio. Secondo lo standard ESTC numero 16, nelle persone infette da HIV o colpite da comorbilità il trattamento dell’infezione latente deve essere iniziato immediatamente se l’infezione tubercolare è individuata mediante TST e/o IGRA ed è esclusa la tubercolosi attiva [10, 36, 38, 40, 48, 49].

**Standard 20**

Ogni struttura sanitaria che cura pazienti nei quali si accerta o si presume una tubercolosi infettiva deve sviluppare e mettere in atto un piano di controllo adeguato dell’infezione tubercolare.

Requisiti specifici dell’UE

Ai pazienti che preferiscono essere sottoposti al trattamento a domicilio deve essere reso disponibile il trattamento a livello di comunità, sostenuto da misure di controllo dell’infezione a domicilio [5, 24].

Se è necessario il ricovero, i medici devono garantire che tutti i pazienti di nuova ammissione nei quali si presume una tubercolosi infettiva siano sottoposti a isolamento respiratorio fino a conferma o esclusione della diagnosi. [2].

Per prevenire la trasmissione dei bacilli tubercolari ad altri pazienti, al personale e/o ai visitatori, i pazienti con TB con microscopia positiva dovrebbero essere isolati in stanze adatte fino alla conversione batteriologica (analisi microscopica dell’espettorato negativa). L’isolamento deve avvenire in stanze con ventilazione a pressione negativa.

Un piano di controllo dell’infezione adeguato, gestito da una persona designata, deve includere le quattro componenti seguenti: attività manageriali, controlli amministrativi, controlli ambientali e interventi di protezione personale [5, 50]. Devono essere poste in essere misure amministrative adeguate per il controllo dell’infezione tubercolare in tutte le strutture sanitarie nonché misure di protezione respiratorie adeguate (compreso l’uso di respiratori dopo aver eseguito il test di “fitting” per il personale e l’uso di mascherine chirurgiche per i pazienti infetti). Nel piano di controllo dell’infezione deve essere inclusa anche un’adeguata formazione del personale sanitario sul controllo dell’infezione e un’educazione sanitaria standardizzata destinata ai pazienti in materia di igiene respiratoria, utilizzando strumenti di informazione validati. Devono essere istituiti anche comitati di controllo dell’infezione, che coprano le malattie trasmissibili per via aerea, composti da esperti sul controllo delle infezioni [5, 50-52].

**Standard 21**

Tutti i medici devono comunicare sia i casi nuovi sia i casi di ritrattamento della tubercolosi e gli esiti del trattamento alle autorità sanitarie locali, in conformità ai requisiti normativi e alle politiche applicabili.

Requisiti specifici dell’UE

I medici devono eseguire valutazioni del risultato del trattamento nella loro unità clinica a intervalli regolari (ad esempio trimestrali) [18, 53]. I risultati del trattamento devono essere comunicati alle autorità sanitarie locali, in conformità ai requisiti e alle politiche applicabili e, nel contempo, essere utilizzati come strumento di monitoraggio e di valutazione per migliorare la qualità della gestione del paziente.Le informazioni sul risultato del trattamento devono essere regolarmente re-inviate dal ministero della Salute agli erogatori di cure per consentire una valutazione coordinata dei risultati. Le informazioni sull’esito del trattamento dei pazienti devono essere rese disponibili all’unità clinica in cui è iniziato il trattamento, anche quando il paziente viene trasferito. Deve essere fornita una formazione adeguata al personale sanitario incaricato di riferire l’esito del trattamento alle autorità sanitarie e di realizzare la valutazione trimestrale dei propri casi clinici. Questo principio è applicabile anche ai pazienti con tubercolosi che si spostano all’interno dell’UE [54-57].

Riferimenti bibliografici

1. Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP, Rieder HL, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(1):80-86.

2. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. 3rd ed. The Hague: TB CARE; 2014.

3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):e1-e33.

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

5. World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.

6. Drobniewski FA, Hoffner S, Rusch-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. Eur Respir J. 2006;28(5):903-909.

7. World Health Organization Regional Office for Europe. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members for the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.

8. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.

9. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet. 2016;387(10037):2486-2487.

10. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):88-99.

11. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):100-111.

12. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. Eur Respir J. 2016;48(6):1751-1763.

13. Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff TH. Tuberculosis Biomarkers: From Diagnosis to Protection. Infectious disease reports. 2016;8(2):6568.

14. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, Hurtado RM, Amanullah F, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(10):953-964.

15. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2014.

16. World Health Organization. Report of a WHO consultation on strengthening the active engagement of civil society organizations in the global TB prevention, care and control efforts. Geneva: World Health Organization; 2010. Report No.: WHO/HTM/TB/2010.15.

17. Patients’ Charter for Tuberculosis Care: World Care Council; 2006.

18. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: Word Health Organization; 2013.

19. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147-e195.

20. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravitlles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. Eur Respir J. 2016;48(4):963-971.

21. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Eur Respir J. 2011;38(3):516-528.

22. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. on behalf of the Collaborative Group for Analysis of Bacteriology Data in MDRTBT. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J. 2016;48(4):1160-1170.

23. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.

24. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.

25. Falzon D, Schunemann HJ, Harausz E, Gonzalez-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur Respir J. 2017;49(3).

26. van der Werf MJ, Kodmon C, Dara M, Catchpole M. Shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis should also be applicable in Europe. Eur Respir J 2017;49(6).

27. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. Eur Respir J. 2017;50(1).

28. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. Eur Respir J. 2014;44(3):811-815.

29. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. Eur Respir J. 2017;49(5).

30. Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. Eur Respir J. 2013;41(3):491-494.

31. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. Eur Respir J. 2016;48(3):938-943.

32. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2014;44(1):23-63.

33. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. Eur Respir J. 2005;25(5):928-936.

34. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012.

35. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDRTB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.

36. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.

37. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;167(4):248-255.

38. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46(6):1563-1576.

39. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, Migliori GB, Uplekar M, Blanc L, et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. Eur Respir J. 2011;37(5):1269-1282.

40. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J. 2010;36(4):925-949.

41. Luzzati R, Migliori G, Zignol M, Cirillo D, Maschi M, Tominz R, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: an out-patient outbreak from a smear positive health care worker. Eur Respir J. 2017;In press.

42. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016.

43. National Instititute for Health and Care Excellence. Tuberculosis (NG33). London: NICE; 2016.

44. Dara M, de Colombani P, Petrova-Benedict R, Centis R, Zellweger JP, Sandgren A, et al. Wolfheze Transborder Migration Task F. Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region: a Wolfheze consensus statement. Eur Respir J. 2012;40(5):1081-1090.

45. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. Eur Respir J. 2011;37(3):690-711.

46. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(1):Cd000171.

47. European Centre for Disease Prevention and Control. Investigation and control of tuberculosis incidents affecting children in congregate settings. Stockholm: ECDC; 2013.

48. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. Tbnet. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956-973.

49. Lange C, Rieder HL. Intention to test is intention to treat. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):3-4.

50. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health - care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009.

51. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Bothamley G, Cirillo DM, De Lorenzo S, et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles' heel? Eur Respir J. 2011;38(5):1221-1223.

52. Matteelli A, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Tadolini M, Pontali E, et al. WHO strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Expert Rev Respir Med. 2016;10(9):991-1002.

53. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):640-645.

54. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe: 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: http://dx.doi.org/10.2900/2767.

55. Mor Z, Migliori GB, Althomsons SP, Loddenkemper R, Trnka L, Iademarco MF. Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence industrialised countries. Eur Respir J. 2008;32(6):1616-1624.

56. Uplekar M, Atre S, Wells WA, Weil D, Lopez R, Migliori G, et al. Mandatory tuberculosis case notification in high tuberculosis-incidence countries: policy and practices. Eur Respir J. 2016(48):1571-1581.

57. Heldal E, Kuyvenhoven JV, Wares F, Migliori GB, Ditiu L, Fernandez de la Hoz K, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(8):878-888.