

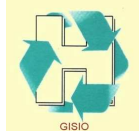
### Controllo dell'infezione e della malattia tubercolare all'interno delle strutture sanitarie

La tubercolosi (TB) rappresenta un importante problema di sanità pubblica a livello mondiale<sup>1-2</sup>. Per quanto l'Italia sia considerata una nazione a bassa incidenza di malattia TB, recenti episodi epidemici nosocomiali ed in ambito comunitario hanno allertato l'attenzione del mondo scientifico e dei mass-media. In particolare, destano clamore casi di trasmissione di ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* conseguenti a pratiche assistenziali, che vedono come soggetti attivi e passivi della catena epidemiologica operatori sanitari (medici ed infermieri soprattutto), pazienti e visitatori.

Numerosi contributi scientifici, particolarmente revisioni sistematiche e meta-analisi, focalizzati su aree geografiche a bassa, media ed alta incidenza TB, hanno evidenziato l'elevato rischio di infezione e malattia TB (includere le forme multi-farmaco resistenti) a carico degli operatori sanitari<sup>3-7</sup>.

Nel 2009 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha elaborato delle linee-guida per il controllo dell'infezione TB nelle strutture sanitarie, implicanti interventi amministrativi, ambientali e l'adozione di specifiche misure di protezione individuale<sup>8</sup>, cui hanno fatto seguito documenti e articoli scientifici per l'applicazione e valutazione d'efficacia in aree geografiche e contesti differenti<sup>9-13</sup>. In Italia, il Ministero della Salute ha emanato Linee guida per il controllo della malattie tubercolare, aggiornate nel 2009, nelle quali si sottolinea la necessità della adozione di alcuni interventi preventivi (protocolli per l'identificazione tempestiva, isolamento, diagnosi e trattamento dei casi con tubercolosi nota o sospetta) in tutte le strutture a prescindere dal livello di rischio<sup>14-15</sup>. In particolare, a proposito della sorveglianza attiva tra gli operatori, viene indicata la necessità di prevedere la pronta identificazione dei casi di malattia attiva, di eseguire gli screening tubercolinici secondo una tempistica definita, attuare la profilassi vaccinale nei casi previsti, provvedere alla somministrazione della chemioprophilassi dei soggetti infetti. Il Decreto Legislativo n.81 del 9 aprile 2008 relativo alla sorveglianza sanitaria, definisce le responsabilità del datore di lavoro nel sottoporvi i lavoratori sulla base del documento di valutazione dei rischi mentre, all'art.41, sono definite sia le responsabilità del medico competente sia le modalità di attuazione delle visite periodiche<sup>16</sup>. I programmi di sorveglianza per gli operatori sanitari si basano sulla valutazione all'inizio dell'attività lavorativa e la rivalutazione periodica di indagini diagnostiche per infezione tubercolare, associate a valutazione cliniche. Questi programmi di sorveglianza possono anche fornire importanti indicazioni sull'efficienza degli interventi di controllo della diffusione del contagio tubercolare.

Generalmente, la diagnosi di infezione è eseguita indirettamente mediante il test tubercolinico secondo *Mantoux (Tuberculin Skin Testing, TST)*, avente lo scopo di identificare un pregresso contatto con antigeni di micobatterio. Tuttavia, tale test si caratterizza per una non elevatissima accuratezza diagnostica,



## GRUPPO DI LAVORO Siti GISIO

particolarmente nell'uso seriale: fenomeno del *boosting*, incapacità di discriminare una positività associata a vaccinazione con BCG o ad esposizione a micobatteri non tubercolari<sup>13</sup>.

Nell'interpretazione del TST, la positività viene definita impiegando 3 distinti *cut-off*:  $\geq 5$  mm,  $\geq 10$  mm,  $\geq 15$  mm. Le condizioni più frequentemente associate ad un test falsamente negativo sono: età inferiore ai sei mesi o maggiore di 65 anni, infezione virale acuta o recente, vaccinazione con agenti biologici viventi ed attenuati nelle sei settimane precedenti il TST, difetti dell'immunità cellulo-mediata, terapia basata su concentrazioni elevate di corticosteroidi o con immunosoppressori, sarcoidosi, malnutrizione, malattie gravemente debilitanti, errori tecnici.

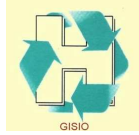
La recente introduzione di tecniche di diagnostica sierologica (*Interferon- $\gamma$  Release Assays*, IGRA), per quanto possa avere ovviato ad alcuni problemi di specificità, non ha sinora condotto a cambiamenti radicali di *policy* diagnostica né per la malattia né per l'infezione TB<sup>17-19</sup>.

L'intervento di prevenzione primaria, rappresentato attualmente dalla vaccinazione con BCG, non offre garanzie di protezione adeguata per gli operatori sanitari esposti a soggetti contagiosi; la scarsa efficacia in individui adulti e la relativa elevata frequenza di eventi avversi ha condotto alla scomparsa della raccomandazione circa la vaccinazione in fase pre-espositiva<sup>20</sup>. In Italia la vaccinazione con BCG è regolata dal D.P.R. 7.11.2001 n° 465<sup>21</sup>, che indica la vaccinazione obbligatoria in bambini di età < cinque anni, con TST negativo, conviventi o contatti stretti con pazienti TB, e nel personale sanitario, con TST negativo, operante in strutture ad elevato rischio di esposizione a ceppi di micobatteri TB multi-farmaco resistenti o che, in caso di cuticonversione, non possa essere sottoposto a terapia per infezione tubercolare latente (LTBI).

La prevenzione della TB, quindi, si fonda su due fondamentali interventi di sanità pubblica<sup>8-9</sup>:

- 1) Diagnosi microbiologica rapida di pazienti con sospetta malattia TB e conseguente trattamento con antibiotici, attivi verso i ceppi di micobatteri isolati;
- 2) Identificazione dei contatti di tutti i casi di TB, dei gruppi ad alto rischio di malattia TB, ed offerta di un'adeguata terapia ai soggetti con LTBI.

Il rischio nella vita di progressione dallo stato di LTBI a malattia attiva è pari al 10% nei soggetti HIV-negativi. Recenti evidenze mostrano che la trasmissione nosocomiale è un fattore critico nelle epidemie di TB in soggetti HIV positivi<sup>11</sup>.



## GRUPPO DI LAVORO Siti GISIO

Inoltre il rischio di TB attiva è significativamente maggiore nei soggetti affetti da diabete mellito (DM), ed è stato recentemente sottolineato che l'approccio adottato per ridurre il duplice *burden* di HIV e TB, ed in particolare le modalità di screening, potrebbero essere adattate ed applicate allo screening, diagnosi, trattamento e prevenzione di DM e TB<sup>22</sup>. Infine, con la crescente epidemia globale di DM, è probabile che la prevenzione ed il controllo del DM assuma un ruolo importante nel controllare l'epidemia di TB associata a DM. La prevenzione primaria del DM attraverso la lotta alla cattiva alimentazione, agli stili di vita sedentari e all'obesità infantile e adulta rappresentano le più efficaci strategie di prevenzione delle malattie non trasmissibili.

In caso di positività del TST di un operatore sanitario, vaccinato con il BCG ed esposto a paziente con TB, dovrebbe essere eseguito il test IGRA di conferma; in caso di negatività il soggetto può essere considerato non infettato dal micobatterio TB<sup>23</sup>. In caso di positività, dovrebbe essere eseguita una radiografia del torace, allo scopo di escludere la malattia TB in atto. A seguito della positività dei test di screening, all'operatore dovrebbe essere proposta la terapia per LTBI, al cui termine non dovrebbe essere più sottoposto ad alcun accertamento. In caso di rifiuto dovrebbe essere condotta una sorveglianza sanitaria da parte del medico competente dell'azienda sanitaria di appartenenza.

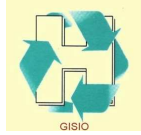
La negatività del primo TST deve essere seguita da un secondo TST dopo circa due mesi. La seconda negatività pone fine alla sorveglianza sanitaria.

I soggetti che effettuano la terapia per LTBI dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio clinico e laboratoristico mensile, allo scopo di identificare eventuali tossicità da trattamento.

I documenti di evidenza scientifica attualmente disponibili in ambito internazionale dovrebbero rappresentare strumento di riferimento per la formulazione di linee di indirizzo adattate alla realtà epidemiologica nazionale e per la predisposizione di protocolli operativi disponibili a livello di ciascuna struttura ospedaliera ed extra ospedaliera formulati tenendo conto delle specifiche situazioni locali.

Va sottolineata la necessità di dare compiuta applicazione a quanto previsto dalle normative attraverso una chiara definizione delle responsabilità e delle competenze a livello delle diverse strutture sanitarie, una accurata valutazione del rischio, la predisposizione di adeguate indicazioni attraverso protocolli ed istruzioni operative da parte delle unità organizzative deputate.

L'integrazione tra le strategie di prevenzione delle malattie trasmissibili e di quelle non trasmissibili, orientate alla popolazione ed all'individuo piuttosto che alla malattia, costituiscono una delle sfide della sanità pubblica cui l'impegno del GISIO nella Siti e insieme alla Siti, anche in collaborazione con gli altri

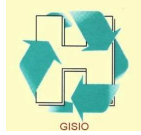


## GRUPPO DI LAVORO Siti GISIO

gruppi di lavoro (e particolarmente con quello “Vaccinazioni” e “Prevenzione e sicurezza nei luoghi di lavoro”), è qui con forza ribadito.

### *Referenze*

- 1) WHO (2010) WHO Global Tuberculosis Control: WHO Report 2010.
- 2) European Centre for Disease Prevention and Control (2008). Framework Action Plan to fight tuberculosis in the European Union.
- 3) Joshi R, Reingold AL, Menzies D, et al. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. PLoS Med 2006; 3: e494.
- 4) Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 593-605.
- 5) Sotgiu G, Sorete Arbore A, Cojocariu V, et al. High Risk of Tuberculosis in Health Care Workers in Romania. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2008; 12(6):606-11.
- 6) Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Development of a standardised tool to survey MDR-/XDR-TB case management in Europe. Eur Respir J 2010;36:208-211.
- 7) Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles's heel? Eur Respir J 2011; in press.
- 8) WHO (2009) WHO Policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households.
- 9) Ospedali Riuniti di Ancona -CIO-: la Tuberculosis polmonare in ospedale: Gestione di casi e contatti. PT01, Rev. 01 01/03/2011
- 10) Migliori GB, Sotgiu G, Blasi F, et al. Towards the development of EU Standards for TB Care (ESTC). ERJ 2011; in press.
- 11) Sissolak D., Marais F., Mehtar S.: TB infection prevention and control experiences of South Africa nurses – a phenomenological study. BMC Public Health 2011, 11:262: 262-272.
- 12) Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), 2nd ed. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009
- 13) Menzies D, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. Ann Intern Med 2007; 146: 340-354.
- 14) Repubblica Italiana. 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.
- 15) Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Aggiornamento delle raccomandazioni per il controllo della tubercolosi.
- 16) Repubblica Italiana. Decreto Legislativo 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.
- 17) European Centre for Disease Prevention and Control (2011). Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis.



## GRUPPO DI LAVORO Siti GISIO

- 18) Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 88–99.
- 19) Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37(1):100-11.
- 20) Fine PEM, Carneiro IAM, Milstien JB, et al. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document. WHO Geneva. 1999.
- 21) Repubblica Italiana. Decreto del Presidente della Repubblica 7 novembre 2001, n.465  
Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali e' obbligatoria la vaccinazione antitubercolare, a norma dell'articolo 93, comma 2, della legge 23 dicembre 2000, n. 388.
- 22) Harries AD, Lin Y, Satyanarayana S. et al. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* e-publication ahead of print 6 September 2011.
- 23) Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – I.R.C.C.S: Protocollo di gestione clinica della Tubercolosi. Revisione n° 4- settembre 2007