

Parte III

3. Esercitazioni

Questa parte è dedicata alle esercitazioni volte a mantenere e perfezionare le abilità e le competenze, siano esse pregresse o recentemente acquisite. Le esercitazioni hanno struttura e grado di approfondimento diversi.

- **Guida alla discussione dei video casi:** il videocaso sollecita il discente su più piani contemporaneamente (visivo e uditivo). La trascrizione dell'audio consente al formatore/discente di soffermarsi su passaggi significativi ed è corredata da commenti che lo guidano lungo il percorso di approfondimento, offrono risposte a quesiti frequenti e chiariscono ulteriormente gli aspetti più sensibili.
- **Scenari particolari:** situazioni critiche verosimili e soluzioni proposte sono d'aiuto nella gestione del sospetto di TBC e nei passi successivi.
- **Casi clinici aggiuntivi:** è possibile ampliare il campo delle esercitazioni studiando gli 8 casi clinici presentati in questa sezione. Coerentemente con gli obiettivi e i destinatari del corso, sono presenti 4 casi clinici con *focus* sulla popolazione adulta e 4 sulla popolazione pediatrica.

3.1. Guida alla discussione dei videocasi

VIDEOCASO 1. Il caso di nonna Pina

Diagnosi della tubercolosi in pazienti non sospetti

A. Prima dell'estate

Circa 4 mesi dopo il suo 85° compleanno, nonna Pina fu trovata morta in casa.

Fino a qualche mese prima, nonna Pina era ancora totalmente autonoma e in condizioni discrete. I nipoti rimasero sconcertati dalla tragedia e richiesero l'autopsia.

Sei mesi prima nonna Pina aveva iniziato ad avere un po' di tosse e qualche linea di febbre e il medico le aveva prescritto una radiografia al torace, che aveva mostrato un quadro con lesioni polmonari aspecifiche. Il medico di base, sospettando una lesione neoplastica, aveva richiesto l'esame citologico dell'espettorato, che era risultato negativo per cellule atipiche e pertanto aveva prescritto un antibiotico (chinolonico). Dopo 10 giorni di antibiotico nonna Pina sembrava stare meglio e il medico non aveva ritenuto necessario eseguire un esame microscopico, né un ulteriore controllo.

COMMENTO 1

Di fronte a tosse protratta accompagnata da una febbre, il medico pensa correttamente di prescrivere un Rx del torace ma non pensa di eseguire contemporaneamente un esame microbiologico dell'espettorato. Ha una seconda possibilità di richiedere l'esame microbiologico diretto contemporaneamente al prelievo per l'esame citologico, ma si fa sfuggire anche questa occasione. In conclusione prescrive una terapia antibiotica empirica, seguendo certamente le linee guida ma precludendosi la possibilità di ottenere isolamenti successivi e relativo antibiogramma.

Cosa avrebbe dovuto fare?

Per la presenza di sintomi compatibili con TBC e segni aspecifici all'Rx avrebbe dovuto richiedere l'esame diretto dell'espettorato per ricercare micobatteri.

Cosa non avrebbe dovuto fare?

Viste le condizioni non gravi, prima di prescrivere un antibiotico avrebbe dovuto far eseguire la ricerca diretta di bacilli alcol-acido resistenti e l'esame colturale. Inoltre avrebbe dovuto valutare meglio la scelta dell'antibiotico poiché i chinolonici sono efficaci contro il *M. tuberculosis* e potrebbero mascherare l'infezione. Il medico avrebbe dovuto quindi eseguire un'approfondita anamnesi per indagare eventuali fattori di rischio di infezione tubercolare.

In caso comunque di una ponderata scelta a favore di un chinolonico (per migliorare ad esempio l'aderenza alla terapia per la possibilità di monosomministrazione), il medico avrebbe dovuto monitorare la clinica e ai primi sintomi avrebbe dovuto considerare nella diagnosi differenziale un eventuale riattivazione dell'infezione tubercolare latente. Seguendo le linee guida, visto il miglioramento del quadro clinico, il medico non ha ritenuto di eseguire un Rx di controllo per valutare l'evoluzione del quadro radiografico.

Un paio di mesi dopo nonna Pina aveva mostrato sempre maggiore difficoltà a respirare.

Il medico di base, convinto che l'affaticamento dell'anziana signora fosse dovuto al caldo torrido sopraggiunto e alle polveri sottili che avevano superato i valori minimi di soglia, non aveva ritenuto necessario visitare di nuovo la nonna, ma per telefono le aveva consigliato di rimanere protetta in casa e di utilizzare il sistema di climatizzazione per abbassare la temperatura.

COMMENTO 2

Il medico attribuisce l'affaticamento di nonna Pina alle condizioni climatiche e ambientali e consiglia di rimanere protetta in casa. Gli anziani spesso possono accentuare la sintomatologia per situazioni di disagio legate alla solitudine, ma è necessario sincerarsi delle reali condizioni di salute.

B. Estate

La tosse proseguiva e nonna Pina era un po' dimagrita e indebolita: il caldo le aveva diminuito l'appetito. Qualche chilo in meno non le avrebbe fatto male, anzi sarebbe stato funzionale al miglioramento del suo diabete. Si sentiva affaticata, ma probabilmente si trattava del solito abbassamento della pressione che aveva tutti gli anni durante la stagione estiva.

I nipoti volevano rinviare le loro vacanze ma nonna Pina aveva detto loro di partire tranquilli. Il dottore li aveva rassicurati dicendo loro che sarebbe dovuta passare la calura estiva e che comunque sarebbe rimasto a disposizione per andarla a visitare.

COMMENTO 3

Nonna Pina non vuole pesare sui nipoti e pertanto trova giustificazione a tutti i suoi malesseri. Il medico rassicura i nipoti senza avere valutato adeguatamente la situazione. I sintomi sono aspecifici ma indicano un quadro clinico in peggioramento, che avrebbe necessitato di una visita di controllo, di un Rx del torace e, in caso di espettorazione, di un esame diretto e colturale dell'escreato.

Così i nipoti partirono per il tanto sospirato viaggio.

Qualche giorno dopo al telefono la voce di nonna Pina risultò particolarmente affannata, ma lei disse di avere appena fatto le scale e i nipoti non si preoccuparono.

COMMENTO 4

Nonna Pina continua a minimizzare anche durante il soggiorno vacanziero dei nipoti, ponendosi definitivamente in rischio di vita.

Il giorno successivo nonna Pina non rispose alla chiamata telefonica quotidiana.

I nipoti avvertirono subito il medico di base. All'interno della casa fu rinvenuto il corpo senza vita della povera nonna.

C. Dopo la morte della nonna

L'autopsia rivelò che nonna Pina soffriva di una tubercolosi disseminata e polmonare. Nel polmone vennero ritrovate caverne con numerosi bacilli alcol-acido resistenti.

COMMENTO 5

Il ritrovamento di bacilli alcol-acido resistenti denota una elevata contagiosità. Sarebbe dovuta scattare immediatamente l'indagine dei contatti, a partire in particolare dai contatti familiari e, allargandosi a cerchi concentrici, ai contatti regolari ed eventualmente occasionali.

Ma alla tragedia si sommarono ulteriori problemi.

Il piccolo Gigino, uno dei pronipoti che andava a trovare più di frequente la bisnonna, ebbe alcuni episodi di vomito, febbre, segni di meningismo e sonnolenza.

COMMENTO 6

Il piccolo Gigino avrebbe avuto l'indicazione per essere testato con il test di Mantoux o con il test IGRA e sarebbe stato candidabile per una vaccinazione con BCG nel caso avesse avuto meno di 5 anni poiché contatto regolare di un caso di TBC aperta.

Il PLS ricoverò il piccolo per accertamenti diagnostici e l'infettivologo, sapendo che in famiglia c'era stato un caso di tubercolosi polmonare aperta e sospettando una meningite, fece iniziare la terapia antitubercolare con 4 farmaci.

COMMENTO 7

Il pediatra agisce correttamente ricoverando subito il bambino. Anche l'infettivologo agisce correttamente iniziando subito la terapia nel sospetto di una TBC del sistema nervoso centrale (SNC) e disseminata.

Contemporaneamente fece gli esami del liquor ed eseguì un test di Mantoux che risultò negativo a 48 ore. La coltura sul liquor dopo 6 settimane diede esito positivo.

COMMENTO 8

Viene eseguito un test di Mantoux che è risultato negativo ma che non esclude la possibilità di una malattia tubercolare, in particolare per forme diffuse in bambini piccoli. Al test di Mantoux sarebbe dovuto seguire un test IGRA per confermare la negatività. La coltura è risultata positiva, ma in caso fosse risultata negativa, a 8-10 settimane sarebbe stato necessario ripetere il test immunologico per valutare un'eventuale immunoconversione.

L'infettivologo avrebbe dovuto eseguire anche un Rx del torace per valutare la presenza di una TBC polmonare attiva concomitante e, di conseguenza, eseguire un esame diretto dell'aspirato gastrico. Inoltre l'infettivologo avrebbe dovuto eseguire TC e/o RM cerebrale per valutare il coinvolgimento del SNC.

L'indagine dei contatti fu estesa a tutti i parenti stretti.

COMMENTO 9

L'indagine dei contatti inizia con grave ritardo e sarebbe stata da estendere a tutti i contatti familiari o assimilabili a familiari che implicano la convivenza in spazi chiusi per un periodo di tempo prolungato (di almeno 8 ore continuative o di periodi più brevi in occasioni ripetute).

D. Finale

Gigino continua tutt'ora a prendere la terapia e le condizioni neurologiche stanno migliorando.

COMMENTO 10

Dopo i primi 2 mesi di terapia a 4 farmaci, il periodo di mantenimento a 2 farmaci sarà protratto per altri 7-10 mesi considerando la durata minima della terapia antitubercolare in caso di meningite.

Riflettendo sulla cronaca della vicenda si possono individuare numerosi punti critici nella gestione del caso.

VIDEOCASO 2.

Il caso della famiglia Romanov

Gestione del follow up di casi di tubercolosi in una popolazione particolarmente a rischio

A. Famiglia, diagnosi, terapia

La famiglia Romanov era in Italia già da un paio di anni e viveva in un campo nomadi alla periferia della città.

Il padre George di 45 anni era disoccupato mentre la madre si occupava del bimbo piccolo. Solo il figlio maggiore, Petru, di 12 anni, conosceva un po' di italiano imparato a scuola, mentre i genitori e il fratellino di 5 anni parlavano solo rumeno.

Durante una visita dell'unità mobile dell'Azienda sanitaria locale presso il campo nomadi, il medico ebbe il sospetto di tubercolosi nella famiglia e indicò di eseguire gli esami e una visita specialistica d'urgenza per escludere che si trattasse di tubercolosi.

Purtroppo la diagnosi fu confermata...

Al signor George venne riscontrata una tubercolosi polmonare mentre al figlio maggiore Petru una tubercolosi linfonodale.

Da quel momento, per almeno 6 mesi padre e figlio avrebbero dovuto assumere quotidianamente le terapie antitubercolari e sottoporsi mensilmente agli esami di controllo presso lo specialista.

Gli specialisti raccomandarono alla famiglia Romanov di richiedere all'Azienda sanitaria locale un MMG che li seguisse durante il *follow up*.

COMMENTO 1

Per l'esperienza dei medici dell'unità mobile, il sospetto diagnostico ha permesso di individuare due casi di TBC in una famiglia che vive in condizioni di precarietà abitativa, socio-economica, lavorativa, igienica.

In particolare, la condizione di immigrati predispone a una fragilità per ridotta comprensione della lingua, delle leggi e della cultura italiana, per mancanza della conoscenza dei percorsi di diagnosi e di cura, per una condizione di precarietà, a volte, anche giuridica che condiziona negativamente l'accessibilità e la fruibilità dei servizi di diagnosi e cura.

B. Aderenza, effetti collaterali

Per avere assegnato un MMG la famiglia dovette regolarizzare la presenza presso gli uffici comunali.

COMMENTO 2

Spesso l'attribuzione dei medici di base è vincolata al certificato di residenza, che è conseguibile solo se in possesso di permesso di soggiorno regolare, che non di rado segue iter burocratici complessi e lunghi. Pertanto spesso la popolazione immigrata nei primi periodi dell'immigrazione preferisce utilizzare direttamente il Pronto soccorso, non conoscendo a volte il diritto di avere attribuito un medico o un

pediatra di base (in alcune realtà previsto anche per immigrati non regolari). Inoltre, per paura di essere denunciati, spesso gli immigrati trascurano condizioni di salute precarie ricorrendo al Pronto soccorso solo quando i quadri clinici sono già gravi e avanzati. Non si dimentichi poi che a volte le diversità culturali, e quindi i diversi concetti di malattia e di cura a confronto, possono essere fattori determinanti per la reale fruibilità dei servizi di cura.

Il medico di base assegnato si rese disponibile a seguire la famiglia direttamente presso il campo e a verificare settimanalmente l'assunzione delle terapie e l'eventuale insorgenza di effetti collaterali.

COMMENTO 3

Il medico in questo caso si dimostra molto comprensivo e disponibile a seguire di persona e direttamente al campo il *follow up* e il monitoraggio dell'aderenza alla terapia di padre e figlio.

Durante le visite settimanali il medico controllava i blister dei farmaci anti-TBC e verificava che le dosi da assumere corrispondessero con le dosi mancanti. Ma a un controllo notò che non tutti i farmaci erano stati assunti e pertanto invitò il signor George a tenere un diario quotidiano su cui indicare l'orario di assunzione dei medicinali.

Fra gli strumenti per il controllo dell'aderenza alla terapia, il diario gli sembrò il più adeguato al caso perché il più economico, considerata anche la situazione di indigenza della famiglia.

COMMENTO 4

Il medico utilizza una modalità di controllo oggettivo dell'aderenza (la conta delle pastiglie assunte), anche se questo metodo potrebbe essere facilmente alterabile, e verificando uno scarto tra dosi da assumere e dosi mancanti, propone un altro strumento (il diario personale) ritenendolo più idoneo per la situazione.

Il medico non si preoccupa di capire chi tra padre e figlio non abbia assunto tutte le pastiglie, e se ci fossero problemi particolari per cui l'assunzione risultava difficoltosa.

Inoltre, non è stata considerata l'eventualità di una supervisione diretta dell'assunzione della terapia da parte di un operatore socio-assistenziale o di un componente della famiglia (ad esempio, la moglie) o della comunità (ad esempio, amici stretti).

Un paio di settimane dopo il signor George presentò un improvviso disturbo alla visione.

Il medico non comprese quanto gli disse l'uomo e fu il piccolo Petru a spiegargli che il padre vedeva un po' annebbiato.

COMMENTO 5

Il problema della lingua è cruciale per la relazione di fiducia tra medico e paziente e spesso la relazione è mediata da familiari o amici che hanno maggiori conoscenze della lingua italiana. Non di rado sono proprio i bambini e gli adolescenti in età scolare che si trovano e gestire situazioni molto delicate e complesse, dovendo tradurre ai genitori e a parenti adulti. Infatti i bambini in ambiente scolastico hanno maggiore possibilità di apprendere la lingua, rispetto invece agli adulti che - se non inseriti in un contesto lavorativo e sociale - difficilmente possono imparare adeguatamente la lingua.

Dato che George stava assumendo etambutolo, il medico ipotizzò che quel disturbo potesse essere un effetto collaterale della terapia. Decise dunque di sospendere l'assunzione di quel farmaco senza però avvisare lo specialista

COMMENTO 6

Il medico sospetta correttamente che il disturbo visivo sia un effetto collaterale del farmaco. Per il rischio di neurite ottica, agisce correttamente sospendendo il farmaco, però non prende in considerazione né di avvisare lo specialista, né di contattarlo per una visita specialistica urgente.

C. Complicazioni e partenza

Purtroppo il medico non conosceva una parola di rumeno. Cercava di aiutarsi a gesti e con le traduzioni del piccolo Petru, senza in realtà essere certo che avessero compreso.

COMMENTO 7

Il medico non si pone il problema di essere compreso confidando nelle sue capacità di gesticolare e nelle possibilità di comprensione della famiglia rumena. Il medico non considera che i gesti possono essere mal interpretati e che il loro significato potrebbe essere diverso in altre culture. Inoltre, il consenso delle persone su percorsi di diagnosi e di cura deve essere quanto più consapevole e completo.

Anche se la lingua rumena è una lingua di origine latina e quindi abbastanza simile all'italiano, sarebbe stato prioritario utilizzare un idioma comune per ridurre al minimo il rischio di incomprensioni. Il medico avrebbe dovuto cercare un sostegno alla comunicazione orale, richiedendo alla famiglia rumena di individuare amici o parenti connazionali di riferimento in supporto alla traduzione e alla relazione. Oppure, se disponibili, avrebbe potuto ricorrere a strumenti informativi in lingua oppure alla mediazione culturale.

Il medico pensava comunque di avere stabilito una buona relazione con la famiglia e quindi non ritenne necessario chiedere sostegno ad altri servizi per la gestione del caso.

COMMENTO 8

Anche in questo caso il medico sottovaluta la complessità della presa in carico. Infatti non sempre la percezione che la relazione sia buona da una parte significa che lo sia realmente anche dall'altra, in particolare quando si ha a che fare con condizioni estreme di precarietà e disagio.

Intanto a Petru era insorta da qualche giorno un po' di febbre.

Il medico, ipotizzando un semplice raffreddamento, diede al padre una scatola con alcuni blister di paracetamolo in caso la febbre del figlio aumentasse.

COMMENTO 9

Il medico non considera i sintomi di Petru. Essendo in trattamento anti-TBC avrebbe dovuto pensare da subito all'eventualità di un fallimento terapeutico, in considerazione anche del precedente episodio di ridotta aderenza alla terapia. Questa ridotta aderenza avrebbe potuto inoltre determinare una resistenza ai farmaci anti-TBC.

La settimana dopo il medico tornò al campo e sconcertato constatò che la famiglia se ne era andata. Domandò alle famiglie intorno, ma non riuscì ad avere informazioni utili.

Contattò immediatamente il Servizio di sanità pubblica che si attivò per rintracciare la famiglia Romanov.

COMMENTO 10

Il medico riconosce l'importanza di rintracciare la famiglia poiché è fondamentale che padre e figlio vengano controllati e ne venga monitorato il trattamento. D'altra parte non si spiega perché la famiglia se ne sia andata senza averlo avvisato. Ormai, purtroppo, potrebbe essere tardi.

D. Finale

Il signor George e il piccolo Petru erano infatti a rischio di riattivazione della malattia tubercolare e avrebbero potuto sviluppare una resistenza che avrebbe messo in pericolo la propria vita e la salute degli altri componenti della famiglia e della comunità.

Cosa avrebbe potuto fare il medico per non rimanere solo nella gestione del caso?

COMMENTO 11

Il medico si è dimostrato molto disponibile in varie occasioni, ma ha sottovalutato la complessità della situazione che richiedeva un approccio integrato con gli specialisti, il Servizio di igiene e di sanità pubblica e le varie figure di sostegno quali gli assistenti sociali, i mediatori culturali ed eventualmente l'associazionismo.

I motivi per la partenza inaspettata della famiglia Romanov potrebbero essere innumerevoli e non necessariamente da attribuire alla relazione con il medico. Allo stesso tempo però per situazioni così complesse è necessario che il medico si senta come un nodo di una rete di servizi integrati che permettano di affrontare la problematica attraverso una strategia condivisa e globale. Infatti è necessario fornire supporto ai malati anche dal punto di vista economico, sociale, psicologico e legale con l'obiettivo di fornire cure adeguate per la durata necessaria e con l'obiettivo ultimo di aumentare gli esiti favorevoli di trattamento e ridurre al minimo i persi al *follow up*.

VIDEOCASO 3.

Il caso indice della scuola media

Punti critici nella gestione dei contatti

A. Prima ondata

Mariella, una bambina di 12 anni che frequentava la scuola media Dante Alighieri, aveva una febbre e una tosse persistente da più di un mese.

Nonostante la piccola non avesse fattori di rischio particolari, questi sintomi indussero il suo PLS a sospettare un caso di tubercolosi e a richiedere l'esame del torace e l'esame diretto dell'escreato.

COMMENTO 1

Il PLS è stato molto bravo a sospettare la TBC, nonostante non fossero presenti particolari fattori di rischio. D'altronde, è sufficiente una sintomatologia suggestiva per avere il sospetto di tubercolosi (probabilmente il PLS aveva seguito un corso di formazione sulla TBC!).

La diagnosi fu confermata: si trattava di una tubercolosi polmonare bacillifera. Venne avviata l'indagine dei contatti per individuare l'eventuale caso indice e la trasmissione dell'infezione.

In un primo momento ai tre membri della famiglia fu eseguito il test di Mantoux, che diede esito negativo. Iniziarono poi le indagini presso la scuola media che la bambina frequentava.

Anche nella scuola venne eseguito il test di Mantoux non solo ai compagni di classe di Mariella ma anche a tutti gli alunni della scuola.

COMMENTO 2

L'indagine epidemiologica inizia dai contatti familiari o assimilabili a familiari per allargarsi ai compagni di classe. In prima battuta, però, non vengono considerati anche altri contatti, quali gli adulti della scuola. Inoltre lo *screening* viene esteso a tutti gli scolari senza eseguire una valutazione del rischio individuale e senza seguire la regola dei cerchi concentrici.

Su 200 bambini, 30 ebbero un infiltrato maggiore di 5 mm a 48 h. Questi eseguirono un Rx del torace che per fortuna non indicò nessun caso di TB polmonare in atto e non si avviò la chemioprolifassi.

COMMENTO 3

Il riscontro di un indurimento maggiore di 5 mm in bambini che sono stati recenti contatti di caso contagioso è altamente suggestivo di infezione tubercolare. È un'indicazione pertanto a eseguire 6 mesi di chemioprolifassi con isoniazide. D'altro canto non è stata eseguita una valutazione di eventuali pregresse vaccinazioni con BCG (in particolare per i bambini nati all'estero). La positività alla Mantoux in questi casi sarebbe potuta essere un falso positivo, conseguenza della vaccinazione, e quindi sarebbe stato importante eseguire un test IGRA di conferma. In caso l'IGRA fosse risultato positivo, la chemioprolifassi per 6 mesi con isoniazide sarebbe stata raccomandata.

Il caso indice non fu pertanto individuato e dunque si allargò agli insegnanti e ai bidelli. Di questi risultarono positivi circa metà, ma anche per loro gli esami radiografici furono negativi.

COMMENTO 4

Anche per gli adulti non è stata eseguita una valutazione del rischio e pertanto, nonostante sia stata esclusa la presenza di una malattia attiva polmonare, non è stata presa in considerazione la chemioprophilassi in soggetti con indurimento maggiore di 5 mm sebbene si trattasse di contatti stretti di caso.

B. Calma apparente

A questo punto si pensò che nella scuola la situazione fosse sotto controllo e che non fossero necessarie ulteriori analisi.

COMMENTO 5

La mancata individuazione del caso fonte avrebbe dovuto stimolare una riflessione sulla corretta esecuzione dell'indagine epidemiologica. Infatti, il riscontro di una TBC polmonare contagiosa in bambini è un evento sentinella che necessita di una ricerca del caso fonte in particolare tra gli adulti.

Intanto la bidella Gianna aveva una brutta tosse da più di 5 mesi, ma non così grave da impedirle di continuare a lavorare.

Al test di Mantoux al primo *screening* era risultata negativa, ma andò comunque dal suo medico di medicina generale a richiedere un esame Rx del torace di controllo per capire perché quella brutta tosse non se ne fosse ancora andata. All'Rx erano presenti segni di interessamento polmonare.

Il medico, letto il referto, tranquillizzò Gianna dicendole che non si trattava di segni importanti, probabilmente tosse e quadro radiografico erano dovuti al fatto che da qualche settimana aveva smesso di fumare.

COMMENTO 6

La bidella, nonostante sia stata sottoposta a *screening*, evidentemente non è stata né informata di ciò per cui era stata indagata, né le era stata eseguita una corretta anamnesi sia riguardo a eventuali sintomi associati alla TBC sia riguardo a fattori di rischio. Inoltre, chi ha eseguito l'indagine epidemiologica non ha informato il MMG, il quale avrebbe dovuto monitorare l'eventuale insorgenza di segni o sintomi associati alla tubercolosi. Infatti, nonostante la sintomatologia cronica e nonostante sia stata eseguita un Rx del torace con evidenza di segni di interessamento polmonare, né il radiologo né il MMG hanno pensato alla TBC.

C. Seconda ondata

Intanto la cura di Mariella stava funzionando bene e si ritenne che il contagio potesse essere avvenuto altrove.

Ma poche settimane dopo altri 2 bambini svilupparono tosse e febbre e venne riscontrata loro la TB polmonare. Bisognava ricominciare tutto daccapo!

COMMENTO 7

La chemioprolifassi avrebbe prevenuto l'insorgenza della malattia nel 90% dei casi e avrebbe di conseguenza controllato la diffusione dell'infezione.

Un paio di mesi dopo la bidella Gianna, approfittando della visita ad alcuni parenti nella sua città natale nel Sud Italia, mostrò l'Rx al suo precedente medico di medicina generale che l'aveva vista crescere. Subito il medico si preoccupò e la indirizzò da uno specialista pneumologo che eseguì un Rx di controllo.

La visita dallo specialista riscontrò una bruttissima TB cavitaria multibacillare.

Pertanto il caso indice era lei!

COMMENTO 8

Il medico di famiglia della signora Gianna ha più intuito, anche perché, nonostante la distanza geografica, conosce meglio la storia di Gianna e della sua famiglia.

D. Finale

Per di più, in famiglia negli anni passati si erano già verificati 2 casi di TB: suo marito e suo cognato ... e nessuno le aveva fatto l'anamnesi!

L'analisi della vicenda rivela non pochi punti critici nella gestione dei contatti del caso.

COMMENTO 9

Questo caso mette in evidenza come oltre alla diagnosi precoce della TBC, anche una corretta gestione dei contatti abbia un ruolo fondamentale nel controllo della diffusione dell'infezione e nel prevenire altri casi di malattia. Infatti, se il PLS è stato molto bravo a sospettare la TBC, dall'altra parte l'indagine dei contatti è stata mal gestita e quindi è stata ritardata l'individuazione del caso fonte. A questo ritardo hanno contribuito sia l'assenza di un'anamnesi adeguata, sia una ridotta informazione sugli esami eseguiti per la ricerca dell'infezione tubercolare latente. La buona comunicazione tra operatori sanitari e contatti di caso è un pre-requisito indispensabile per una corretta indagine epidemiologica.

3.2. Esercitazioni su scenari particolari

Questa sezione presenta scenari particolari su cui è possibile esercitarsi. Si tratta di situazioni e contesti più che verosimili e le soluzioni proposte si rivelano estremamente utili qualora il professionista si trovi a dover gestire un caso - o un semplice sospetto - di TBC.

3.2.1. Quando avere il sospetto diagnostico di TBC

SCENARIO	GESTIONE
1. Astenia in donna gravida italiana	?
2. Astenia in bambino anemico africano	?
3. Tosse da 1 mese in soggetto di 50 anni con BPCO	?
4. Ematuria in ragazza italiana	?
5. Dimagrimento consistente, astenia e tosse con striature di sangue da oltre 3 settimane in immigrato da paese a elevata endemia	?
6. Tosse e dispnea progressiva in soggetto tossicodipendente con HIV	?
7. Malessere generale in immigrato	?
8. Tosse da 3 settimane in anziano diabetico con pregressi esiti di TBC	?
9. Disturbi gastrointestinali e dimagrimento in giovane studente italiano	?
10. Linfadenomegalia da 3 settimane in bambino figlio di immigrati da paesi ad alta endemia	?
11. Cefalea periodica e dolori gastrointestinali in ragazza italiana	?
12. Cefalea progressiva con febbre e vomito in ragazza immigrata	?
13. Eritema nodoso in bambino italiano	?
14. Scrofuloderma in giovane senza fissa dimora	?
15. Dolore improvviso alla schiena con cedimento vertebrale	?

m = sospetto minimo

p = possibile sospetto

P = probabile sospetto

Soluzioni

1.	m	6.	P	11.	m
2.	p	7.	p	12.	P
3.	p	8.	P	13.	p
4.	m	9.	m	14.	P
5.	P	10.	P	15.	P

3.2.2. Come gestire l'invio del sospetto diagnostico

SCENARIO	GESTIONE
1. Tosse da almeno 3 settimane con lieve dimagrimento e febbre	?
2. Tosse da un mese con emottisi in assenza di fissa dimora	?
3. Dolore toracico in contatto recente di TB MDR	?
4. Segni meningei/neurologici a insorgenza progressiva e febbre	?
5. Bambino recente contatto di TB attiva con febbre	?
6. Inappetenza da una settimana, sudorazione notturna, disturbi gastrointestinali	?
7. Malessere generale da alcune settimane, ematuria e importante perdita di peso	?
8. Linfadenopatie da qualche settimana e febbre	?
9. Epatosplenomegalia, malessere generale e sudorazione notturna da settimane	?
10. Malformazioni colonna o ossa senza febbre	?
11. Polso paradossale, ipotensione	?
12. Masse ascessuali fredde	?
13. Disturbi gastrointestinali, astenia e febbre da un mese in immigrato	?
14. Lesioni cutanee	?
15. Tosse da 3 settimane in immunodepresso	?

R = ricovero

SP = invio allo specialista

A = autogestione seguita invio allo specialista:

invio certo: >

invio eventuale: ()

Soluzioni

1.	A>SP
2.	R
3.	R
4.	R
5.	R

6.	A (SP)
7.	R
8.	A>SP
9.	R
10.	R

11.	R
12.	SP
13.	R
14.	SP
15.	R

3.2.3. Come gestire il paziente con sintomi in base agli esiti degli esami

In presenza di sospetto di TBC (presenza di sintomi con o senza pregresso contatto di caso contagioso), si ritiene di eseguire TST, RX torace ed esame dell'escreato.

Cosa fare in base agli esiti degli esami?

SCENARIO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
TST	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
RX torace	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-
Es dir/colt	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+
Contatto	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Cosa fare?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

N = nulla di specifico per la TBC, cercare eventuali altre cause

O = osservazione/ripetere e intanto cercare eventuali altre cause

C = chemioprolifassi

T = terapia

Soluzioni

1.	N
2.	O (C°)
3.	T
4.	T
5.	T
6.	T

7.	O
8.	T
9.	O (C*)
10.	C
11.	T
12.	T

13.	T
14.	T
15.	T
16.	T

° In immunodepressi,

* Nei bambini < 5 anni iniziare C e sospendere se il controllo a 8-10 settimane è negativo

3.3. Casi clinici su popolazione adulta e pediatrica

Sono di seguito presentati 8 casi clinici, 4 dei quali con *focus* sulla popolazione adulta e 4 sulla popolazione pediatrica. Questi ultimi riportano il logo pediatrico in alto a destra per consentirne la rapida identificazione.

3.3.1. Casi clinici su popolazione adulta

CASO 1

(dott. Giorgio Besozzi, Ospedale di Sondalo)

A. Come si presenta il caso in ambulatorio

Giovane donna italiana, 30 anni.

Nel settembre 2004 comparsa di febbre elevata e dolore al fianco sinistro, accompagnato da dispnea e tosse.

Cosa avreste fatto? _____

B. Cosa è stato fatto

Ricovero ospedaliero

Durante il ricovero viene eseguito un Rx del torace.

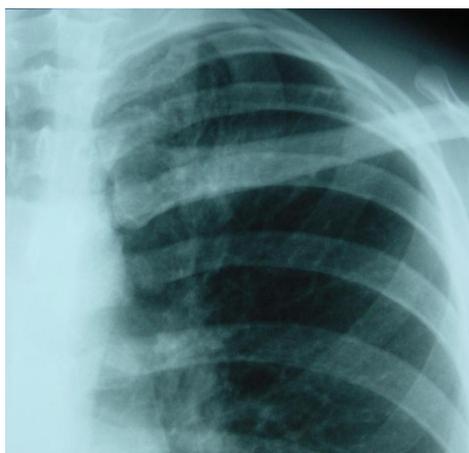


Referto Rx: versamento pleurico a sinistra.

Trattato con antibiotici (claritromicina) e steroidi, dopo toracentesi di 300 cc.

Non eseguiti esami batteriologici su liquido pleurico.

Dopo 8 giorni di ricovero e terapia antibiotica la paziente è asintomatica e viene eseguito un Rx del torace di controllo.



Dimessa guarita: la diagnosi alla dimissione è pleurite essudativa sinistra.

Come avreste gestito il follow up? _____

C. Nuova sintomatologia

Nel settembre 2005, dopo un periodo di benessere, la paziente comincia ad accusare calo ponderale, astenia e sudorazioni notturne.

Quali esami avreste richiesto? _____

D. Tra gli esami richiesti viene eseguita, anche una radiografia del torace.



Referto Rx: qualche nodulo fibrotico sottoapicale sinistro.

La radiografia non viene confrontata con la precedente di settembre 2004. Il referto non consiglia altri accertamenti.

Cosa avreste fatto? _____

E. Peggioramento della sintomatologia

Nel giugno 2006 la sintomatologia peggiora.

Viene eseguita una nuova radiografia del torace.



Con una sintomatologia e un quadro radiografico del genere, qual è la diagnosi più probabile in una giovane donna? _____

Quali sono le altre condizioni patologiche da porre in diagnosi differenziale? _____

Dalla sintomatologia e dalle radiografie precedenti era possibile avere già un sospetto diagnostico? _____

Quale? _____

F. Cosa è successo nella realtà

Dopo 9 mesi viene fatta la diagnosi di TB, sulla base di espettorato positivo per MT.

G. A posteriori si scopre che:

La paziente a 14 anni era stata contatto di caso di TB contagiosa.

Eseguito test tubercolinico con esito positivo.

Consigliata chemioprolassi, che la paziente non esegue su consiglio del medico curante.

H. Commenti: punti critici

- Anamnesi assente in occasione del ricovero
- Dimessa con diagnosi descrittiva e non eziologica
- Scarsa considerazione dell'evoluzione radiologica
- Scarsa considerazione dei sintomi

CASO 2

(dott. Giorgio Besozzi, Ospedale di Sondalo)

A. Come si presenta il caso in ambulatorio

Femmina di 36 anni, italiana, senza particolari rischi di malattia.

Presenta febbre da mesi.

Cosa avreste fatto? _____

B. Cosa è stato fatto

Esegue una radiografia del torace.



Referto Rx: negativo; la paziente viene dirottata su altri esami e indagini, tutte con esito negativo.

Come avreste gestito il caso? _____

C. Nuova sintomatologia

Dopo sei mesi la febbre è ancora presente e compare un dolore toracico a destra.

A questo punto, cosa avreste fatto? _____

D. Cosa è stato fatto

Viene richiesta una nuova radiografia.



Referto Rx: addensamento polmonare diffuso a destra.

Avreste prescritto una terapia? Se sì, quale? _____

E. Cosa è stato fatto

La paziente viene trattata con chinolonico, con buoni risultati clinici.

Scompare la febbre.

Viene eseguita una radiografia del torace di controllo.



Referto Rx: regressione parziale dell'addensamento polmonare.

Non viene consigliata un'ulteriore radiografia di controllo.

Cosa avreste fatto? _____

F. La sintomatologia si aggrava

Dopo altri tre mesi di febbre, astenia e calo ponderale, viene eseguita una nuova radiografia.



Con una sintomatologia e un quadro radiografico del genere, qual è la diagnosi più probabile? _____

Quali sono le altre condizioni patologiche da porre in diagnosi differenziale?

Avreste eseguito altri accertamenti diagnostici? _____

Avreste prescritto terapie diverse o gestito diversamente il follow up?

G. Cosa è successo nella realtà

La diagnosi di tubercolosi viene confermata batteriologicamente.

H. Commenti: punti critici

- Nessuna considerazione della clinica: al momento della diagnosi di polmonite la paziente accusava febbre da più di sei mesi!
- I chinoloni possono interferire sull'evoluzione della tubercolosi.
- Sottovalutazione della radiografia di controllo (le linee guida della polmonite non prevedono la ripetizione della radiografia se vi è risposta clinica alla terapia antibiotica aspecifica!).

CASO 3

(dott. Giorgio Besozzi, Ospedale di Sondalo)

A. Come si presenta il caso

Giovane italiano, 27 anni.

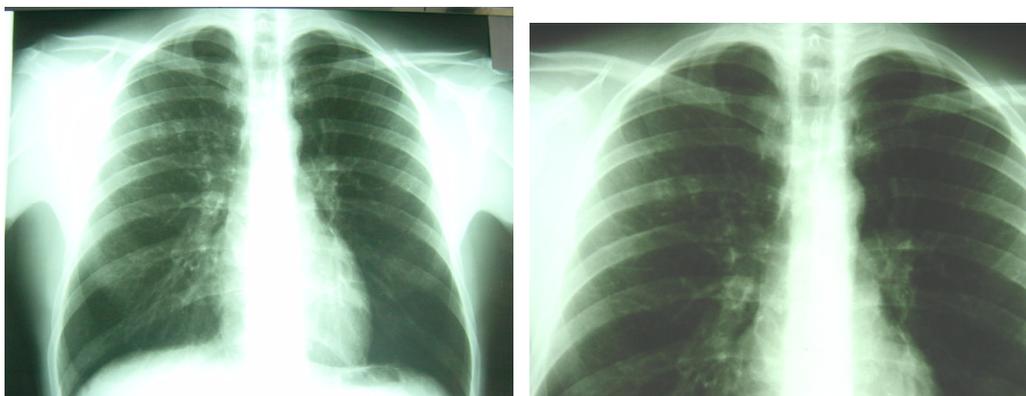
Nel 2004 indagato perché contatto di caso di TBC bacillifera.

Cosa avreste fatto? _____

B. Cosa è stato fatto

Si esegue un test di Mantoux e un Rx del torace.

Test cutaneo: 18 mm.



Referto Rx: piccolo e sfumato addensamento superiore destro, considerato meritevole di approfondimento TC, che però non viene eseguita.

Cosa fareste con questi esiti? _____

C. Ulteriori accertamenti diagnostici e gestione del caso

Esegue una broncoscopia con esame dell'aspirato bronchiale:

- esame microscopico negativo per BAAR
- amplificazione genica negativa per Mt
- esame culturale: mai comunicato al paziente
- consigliato: Moxifloxacina 1 cp/die per 10 gg
- non proposta alcuna terapia per l'infezione tubercolare latente

Avreste gestito diversamente il caso? _____

D. Nuovi episodi

Nel periodo 2004-2007: numerosi episodi di labilità respiratoria (tosse, febbre).

Mai eseguiti approfondimenti radiologici.

Se fosse giunto alla vostra osservazione avreste richiesto accertamenti? Quali?

E. Episodio con rialzo febbrile

Agosto 2007: tosse persistente, febbre >38°C.

Viene eseguita una terapia aspecifica con parziale beneficio.

Per la persistenza della tosse esegue un Rx torace (novembre 2007).



Referto Rx: sfumate piccole immagini tondeggianti irregolari in corrispondenza di entrambi i lobi superiori (sx>dx). Accentuazione diffusa dell'albero bronchiale, aspetti addensativi detraenti.

Dal quadro radiografico e dalla sintomatologia, qual è il sospetto diagnostico?

Avreste eseguito altri esami? Se sì, quali? _____

F. Cosa è stato fatto:

Esegue i test batteriologici.

Avreste prescritto una terapia? Se sì, quale? _____

G. Esiti degli esami e terapia

Viene inoltre eseguito un esame dell'espettorato:

- batterioscopico BAAR positivo
- amplificazione genica positiva per Mt
- inizia la terapia antitubercolare con HREZ

Dopo alcune settimane:

- esame colturale positivo per Mt
- antibiogramma: resistenza alla Streptomina

H. Commenti: punti critici

- L'indagine preventiva era partita bene.
- Il riscontro del nodulo polmonare ha fatto intervenire altri attori clinici, che hanno eseguito gli accertamenti ma che non hanno fatto diagnosi (tranquillo, non è un tumore, e non hai la tubercolosi!)
- Si è perso di vista il motivo originario degli accertamenti eseguiti.

CASO 4

(dott.ssa Cristina Mussini, Policlinico di Modena)

A. Come si presenta il caso in ambulatorio

Paziente maschio di 74 anni.

Anamnesi patologica remota

A 13 anni ricovero per pleurite

Pregressa TRUP

Malattia da REG

Anamnesi patologica prossima

Dicembre 2008: comparsa di tosse secca stizzosa e faringodinia, non responsiva alla terapia atopica

Cosa avreste fatto? _____

B. Cosa è stato fatto

Visita ORL → biopsia faringea: negativa per cellule atipiche.

Avreste eseguito ulteriori accertamenti? _____

C. Peggioramento della faringodinia → si esegue Rx torace a doppio contrasto con esito: normale deglutizione, opacizzazione della trachea del bronco principale durante l'esame.

Il paziente è stato visto e seguito da vari specialisti senza però giungere a una diagnosi eziologica.

Tra i vari esami, si esegue una radiografia del torace (gennaio 2009) ...

TB FLAG BAG
La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi
Parte III - Esercitazioni



... che viene ripetuta dopo circa 4 mesi (maggio 2009) ...



Referto RX: estese aree di addensamento parenchimale al polmone dx, con prevalente interessamento del lobo superiore. Sfumate aree a vetro smeriglio sono apprezzabili anche al campo polmonare superiore sn.

A cosa avreste pensato? Cosa avreste fatto? _____

D. Aggravamento

Autunno 2009: ulteriore peggioramento della faringodinia con difficoltà ad alimentarsi, calo ponderale di 5-6 Kg e comparsa di febbre, aumento di PSA.

Prescritta terapia con claritromicina + ceftriaxone + corticosteroide.

Avreste prescritto ulteriori esami? Una terapia diversa? Un ricovero?

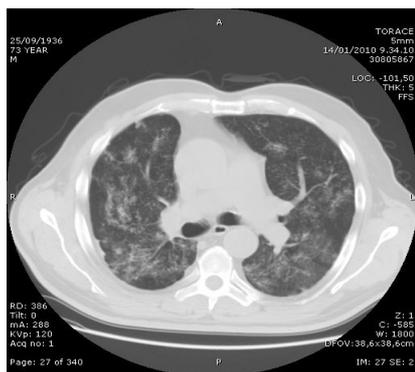
E. Cosa è successo

Maggio 2010 tra gli esami di controllo esegue *esame sull'espettorato* → + per BAAR

Ricovero in isolamento in Malattie infettive

Rx torace

TC torace



Referto TC: a carico di entrambi i campi polmonari, ma in maniera più evidente in sede lobare superiore, sono presenti numerose aree di impegno degli spazi aerei terminali, ben circoscritte e caratterizzate dal raggruppamento di numerosissimi micronoduli con diametro di pochi mm, a distribuzione centrolobulare e peribroncovascolare, da riferire a diffusione endobronchiale di infezione. Si associa inoltre interstiziopatia micronodulare diffusa con distribuzione random a carico del restante parenchima polmonare, come da diffusione miliaria. Non si osservano addensamenti né escavazioni in ambito polmonare, né adenomegalie ilo-mediastiniche. Non versamenti pleurici. A carico di entrambi i segmenti apicali dei lobi superiori si osserva distorsione parenchimali caratterizzata da strie fibrotiche retraenti e da bronchiectasie da trazione.

Avreste fatto ulteriori accertamenti? _____

F. Ulteriori accertamenti e terapia

Esame microscopico su 3 campioni di urine + per BAAR.

Visita urologica: rialzo del PSA compatibile con infezione tubercolare. In corso biopsia prostatica.

Dal gennaio 2010 ha iniziato tp antitubercolare con rifampicina, isoniazide, etambutolo e pirazinamide.

In febbraio 2010 gli espettorati si sono negativizzati ed è stato dimesso.

G. Commenti

- Nella fase iniziale non si è mai pensato alla TBC nonostante l'anamnesi di pregressa pleurite e il quadro radiografico.
- I test batteriologici sono stati eseguiti solo tardivamente.
- Anche se non hanno valore diagnostico, i test immunologici non sono mai stati presi in considerazione per valutare un eventuale infezione tubercolare.

3.3.2. Casi clinici su popolazione pediatrica

CASO 1

(dott. Stefano Alboresi, PLS;
prof. Filippo Bernardi e dott.ssa Ilaria Corsini, Clinica pediatrica di Bologna)

A. Come si presenta il caso in ambulatorio



Maschio, 2 anni.

Nato in Italia.

Genitori provenienti dalle Filippine.

Anamnesi patologica remota

Dal 1° anno di vita bronchiti asmatiche in profilassi con nedocromile

Anamnesi patologica recente

Circa 1 mese fa tosse stizzosa soprattutto notturna trattata con aerosol (Beclometasone e Salbutamolo)

Da 1 settimana ricomparsa di tosse stizzosa accompagnata da dispnea, vomito alimentare e febbre (max Tc 38,5°C) solo parzialmente migliorata con aerosolterapia.

Cosa avreste fatto? Quali esami avreste richiesto? _____

B. Cosa è stato fatto

Ricovero: in relazione allo stato generale e alle condizioni abitative scadenti.

Esame obiettivo

- Tc = 38.2°C
- Condizioni generali discrete
- Tonsille iperemiche e ipertrofiche
- Membrane timpaniche con effusione emorragica bilaterale
- Rinite mucopurulenta
- Tosse stizzosa
- All'auscultazione del torace con sibili in-espatori diffusi
- Restante obiettività nella norma

Prelievo ematico

- Emocromo: GB 9500/mmc, N 39%, L 43%
- VES: 20 mm/h
- PCR: 1.08 mg/dl
- Biochimico: nella norma
- Ricerche sierologiche: in corso
- Ricerca per BK nell'aspirato gastrico

Intradermoreazione: 5 mm

Rx torace



Referto Rx: infiltrati flogistici multipli a prevalente componente interstiziale in sede iloperilare bilateralmente in rapporto a broncopneumopatia acuta verosimilmente virale.

Con esiti del genere cosa avreste fatto? Quale terapia avreste iniziato?

C. Terapia ed esito del ricovero

Inizia terapia antibiotica con macrolide e aerosolterapia con broncodilatatore.

Dopo 24 ore dall'inizio della terapia il paziente è apiretico con miglioramento della tosse e della dispnea.

Viene dimesso dopo 7 giorni di degenza con obiettività toracica negativa, continuando per altri 7 giorni il macrolide e con referto parziale dell'aspirato gastrico con esame microscopico negativo per BK.

Come avreste impostato il follow up? _____

D. Esami di controllo

Rx torace dopo 10 giorni



Referto Rx: parziale risoluzione dell'obiettività osservata precedentemente. Si segnala tumescenza ilare sinistra.

Ricerche sierologiche per Mycoplasma, Chlamydia pneumoniae, influenza, parainfluenza, VRS: tutte negative. Si sospende terapia antibiotica.

Avreste richiesto ulteriori esami o gestito diversamente la terapia?

E. Un altro controllo

Si decide un controllo radiologico e clinico dopo 2 settimane.

Rx torace dopo 2 settimane



Referto Rx: non significative modificazioni rispetto alla radiografia precedente. Permane tumescenza ilare sinistra.

Quadro broncopneumonico a lenta risoluzione con ripresa di tosse secca e broncospasmo saltuario nonostante terapia antibiotica e aerosol.

Quali decisioni avreste preso? _____

F. Cosa è stato deciso

Si prescrive un nuovo ricovero per approfondimenti.

Quali ulteriori indagini avreste eseguito? _____

G. "Nuovi" indizi

Una nuova inchiesta familiare mette in evidenza un viaggio nel paese di origine.

Viene ripetuta l'intradermoreazione (8 mm).

Alla luce dei nuovi elementi cosa avreste fatto? _____

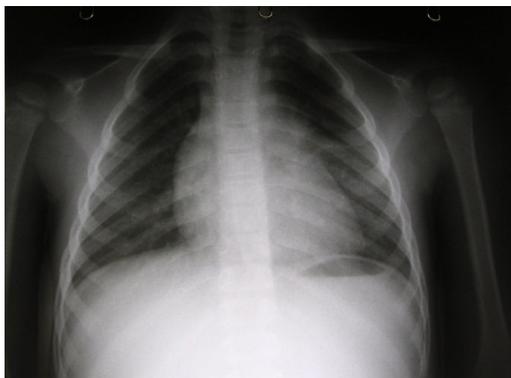
H. Cosa è stato deciso

Si pone il dubbio diagnostico di sospetta malattia tubercolare. Si decide di iniziare la terapia antitubercolare con isoniazide (10 mg/Kg/die), rifampicina (20 mg/Kg/die) e pirazinamide (15 mg/Kg/die). Controlli clinici mensili.

Quali elementi giustificano l'introduzione della terapia antitubercolare?

I. Al controllo

Rx torace dopo 2 mesi di terapia



Referto Rx: pressoché completa risoluzione del quadro radiologico precedentemente descritto. Permane adenopatia ilare sinistra.

Aspirato gastrico del ricovero.

Esame colturale: negativo per BK.

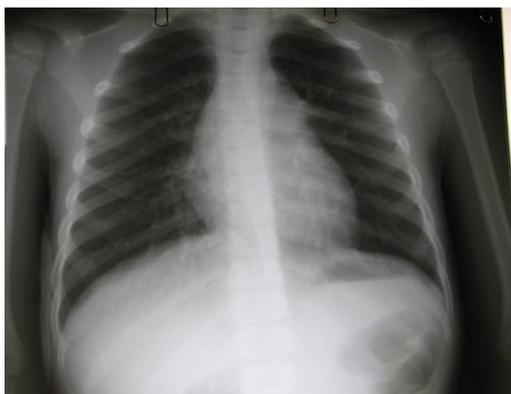
Dopo l'esame di controllo a 2 mesi, come proseguireste la terapia e il follow up?

J. Proseguimento della terapia di mantenimento e del *follow up*

Dopo i primi 2 mesi si sospende pirazinamide.

Continua rifampicina e isoniazide per altri 4 mesi.

Rx torace dopo 6 mesi di terapia



Referto Rx: non lesioni parenchimali a focolaio con caratteristiche di attività

CASO 2

(dott. Stefano Alboresi, PLS;
prof. Filippo Bernardi e dott.ssa Ilaria Corsini, Clinica pediatrica di Bologna)



A. Come si presenta il caso in ambulatorio

Figlio di 8 anni di madre con TBC.

Cosa è importante conoscere della madre (caso indice) per la gestione del figlio (contatto di caso)? _____

B. La storia del caso indice

Settembre 2003: caso indice denuncia di TBC.

Paziente nata nel 1971, gravida, proveniente dal Congo (arrivo in Italia febbraio 2003).

TBC polmonare bacillifera.

Esame microscopico diretto sull'espettorato positivo.

Radiografia del torace: positiva.

Intradermoreazione: positiva.

Esame colturale in corso.

Terapia: isoniazide, rifampicina, pirazinamide.

Come gestire il figlio? _____

C. Esami ed esiti

Esame obiettivo: nella norma.

Rx torace: nella norma.

TST: < 5 mm.

Test del quantiferon: negativo.

Con tali esiti cosa avreste fatto? _____

D. Cosa è stato fatto

Inizia la terapia preventiva (chemioprolifassi) con isoniazide al dosaggio di 15 mg/Kg/die in monosomministrazione giornaliera.

Avreste fatto altre valutazioni prima di iniziare la terapia preventiva? Come gestireste il follow up? _____

E. Gestione del follow up

Dopo 3 mesi dal contatto è stata ripetuta l'intradermoreazione al figlio:

- TST: >10 mm.
- Test del quantiferon: positivo.

Radiografia del torace (dicembre 2003)



Referto Rx: non lesioni parenchimali a focolaio aventi carattere di attività. Tumescenza ilare destra che richiede controllo evolutivo in considerazione del dato anamnestico.

Qual è la diagnosi? Come avreste gestito la terapia preventiva?

F. Diagnosi e follow up

Si pone diagnosi di infezione tubercolare e si decide la continuazione dell'isoniazide con rivalutazione radiologica a distanza di 1 mese.

Radiografia del torace dopo 1 mese (gennaio 2004)



Referto Rx: invariato rispetto al precedente.

In occasione di questo controllo radiografico i genitori dichiarano di non avere eseguito in modo continuativo la terapia al bambino.

Con questo quadro radiologico e viste le dichiarazioni dei genitori, cosa fareste?

G. Cosa si è deciso

Si decide un ricovero in clinica pediatrica per l'incertezza diagnostica e per la scarsa *compliance* della famiglia.

Esame obiettivo all'ingresso

Apiretico, buone condizioni generali.

Torace: MV ridotto al campo polmonare medio destro, con rantoli crepitanti.

Linfonodi non palpabili nelle comuni sedi di *reperere*.

Prelievo ematico

Emocromo, formula nella norma.

VES: 31mm/h, PCR: 0.74 mg/dl.

Funzionalità epatica e renale nella norma.

Ig sieriche; normali per età.

Elettroforesi proteine sieriche e tipizzazione linfocitaria nella norma.

Si esegue Rx torace (marzo 2004).

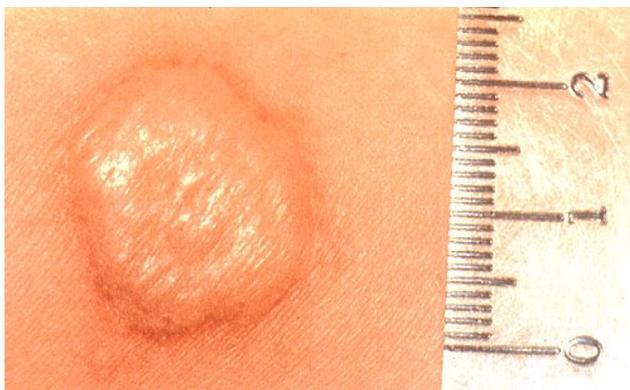


Referto Rx: tumescenza ilare destra con grossolane strie del parenchima in sede parailare inferiore. Allargamento del profilo mediastinico superiore destro.

Con questi esiti, cosa avreste fatto? _____

H. Ulteriori esami

Eseguito un TST.



Come giudicate l'esito del TST? _____

I. Esito del TST

TST: 18 mm con escara.

Cosa fareste con un TST così? _____

J. Cosa si è fatto

Ricerca BK nell'aspirato gastrico.

Ricerca per BK su escreato.

Inizia terapia:

- Isoniazide: 15 mg/Kg/die
- Rifampicina: 15 mg/Kg/die
- Pirazinamide 20 mg/Kg/die

Controllo clinico mensile.

Il controllo radiologico a distanza di 2 mesi dall'inizio della terapia mostra una riduzione parziale dell'addensamento ilare destro.

CASO 3

(dott.ssa Laura Lancella, Ospedale pediatrico "Bambin Gesù")

A. Come si presenta il caso in ambulatorio

Maschio di 2 anni, nato a Roma da genitori moldavi.

Presenta febbre persistente e tosse da circa 7 giorni, in terapia con amoxicillina e acido clavulanico da 5 giorni.

Nelle 2 settimane precedenti ha effettuato terapia con claritromicina per un episodio di bronchite.

Esame obiettivo al torace rantoli fini in sede basale bilaterale, riduzione della penetrazione d'aria a destra.

Cosa avreste deciso di fare? _____



B. Cosa si è fatto

Ricovero per il persistere della febbre e della tosse.

Prelievo ematico:

- Emocromo (GB 14.000, N 43,7%, L 42,5%, M 11,6%)
- PCR 3.7 (vn 0-0.5)

Esegue Rx torace



Esito Rx: addensamento parenchimale medio basale a destra.

Diagnosi: polmonite non responsiva a terapia antibiotica.

Mantoux (TST): positiva (15 mm).

Quali sono diagnosi, terapia e follow up? _____

Diagnosi confermata.

Linfoadenite mediastinica e addensamento polmonare: a casa con terapia specifica.

- Rifampicina: 20 mg/Kg/die
- Isoniazide: 15 mg/Kg/die
- Pirazinamide: 25 mg/Kg/die
- Vitamina B6

Controlli periodici: visita ambulatoriale, esami ematochimici e Rx torace.

C. Nuovi sintomi

Dopo circa un mese dalla dimissione compare tosse e dispnea.

Cosa avreste fatto? _____

D. Cosa è stato fatto

Nuovo ricovero.

Esame obiettivo: condizioni generali mediocri, bambino dispnoico. Al torace ridotta penetrazione d'aria, soprattutto a destra, con rientramenti intercostali. Restante obiettività nella norma.

Si esegue Rx torace.

Referto Rx: esteso addensamento basale destro che interessa il lobo medio. Diffusa accentuazione bilaterale del disegno polmonare. Cuore con prevalenza dell'arco inferiore di sinistra.

Si esegue TC torace.

Referto TC: "Al controllo odierno è presente un'area atelettasica a carico del segmento mediale del lobo medio con broncogramma aereo. Sfumate aree nodulari presenti in sede basale sempre a destra. Sensibilmente aumentati linfonodi ilari e intertracheobronchiali a dx che appaiono ipodensi come per fatti necrotici."

Si esegue anche broncoscopia.

Broncoscopia: presenza di compressione del bronco.

Nonostante la terapia antitubercolare, cosa avreste sospettato?

E. Nuovo colloquio con la mamma

La madre alla fine racconta che nell'ultimo periodo il figlio vomitava spesso la terapia e la rifiutava.

Cosa avreste fatto? _____

F. Cosa è stato fatto

Dopo 2 settimane di terapia assunta correttamente sotto supervisione dei sanitari, si ottiene un miglioramento clinico e radiologico.

Referto Rx torace di controllo: persiste, ma ridotto di dimensione l'addensamento a livello del lobo medio a destra. Ilo destro ingrandito. Cuore con rapporto cardiotoracico nei limiti.

G. Commenti

Fattori di rischio che possono ridurre l'aderenza terapeutica.

La difficoltà familiare alla somministrazione dei farmaci è legata a:

- tipo di farmaco (sciroppo, compressa da sciogliere)
- numero di somministrazioni
- scarsa *compliance* da parte del bambino

CASO 4

(dott.ssa Laura Lancella, Ospedale pediatrico "Bambin Gesù")

A. Come si presenta il caso in ambulatorio

Maschio, 16 mesi, vive a Roma.

Anamnesi familiare

Secondogenito, ha una sorella di 4 anni. In famiglia nessuna patologia degna di nota.



Anamnesi fisiologica

Nato a termine da parto eutocico.

Periodo neonatale normale. Vaccinazioni obbligatorie.

Anamnesi patologica remota

Nulla da segnalare.

Anamnesi patologica prossima:

Da circa 2 settimane presenta vomito e febbre.

Comparsa di notevole abbattimento e sonnolenza.

Cosa avreste fatto? _____

B. Cosa è stato fatto

Viene ricoverato.

Prelievo ematico

- emocromo: G.B. 15.130 (N 73%, L 19,1%, M 7,7%)
- glicemia: 130 mg/dl
- Na: 128 mmol/L
- K: 4,1 mmol/L
- Cl: 91 mmol/L
- PCR: 0,05 mg/dl

Viene eseguito un'emogasanalisi.

- EGA: pH 7,55, pCO₂ 26,7, HCO₃ 22,7, ABE 1,5

Diagnosi di "Vomito persistente e alcalosi metabolica" e trasferito in Medicina metabolica.

Esame obiettivo all'ingresso in reparto: condizioni generali di media gravità, bambino soporoso, stato di idratazione mediocre, al torace buona penetrazione d'aria su tutto l'ambito.

Ripete elettroliti:

- Na: 122 mmol/L
- K: 3.6 mmol/L
- Cl: 86 mmol/L

Cosa avreste considerato in diagnosi differenziale? _____

C. Evoluzione del quadro clinico

Durante la notte stato soporoso, crisi di ipertono e tremori.

Considerato lo stato neurologico e la grave iponatremia, dopo valutazione del rianimatore si trasferisce il paziente in Rianimazione.

D. In rianimazione ...

Continua a presentare stato soporoso, crisi di ipertono e iponatremia: il bambino viene intubato.

Il primo giorno di ricovero in Rianimazione esegue:

- correzione elettroliti
- antibioticoterapia
- terapia barbiturica
- Rx torace
- IDR alla Mantoux
- test di linfostimolazione
- esame batterioscopico PCR e colturale per BK su liquor e aspirato tracheale
- consulenze:
 - neurologo
 - infettivologo
 - nefrologo
- esami: EEG, RM cerebrale

Visita neurologica

Il bambino permane in uno stato di coma: sono oggi presenti movimenti spontanei, talora automatici. È altresì evidente un discreto ipertono con note distoniche (capo e AA superiori). D'accordo per RMN cerebrale, consiglio dosaggio fenobarbital.

EEG

Il tracciato registrato ha mostrato la presenza di un'attività cerebrale patologica, rallentata su tutto l'ambito, con andamento asincrono, di ampio voltaggio. Non si sono registrati potenziali a significato epilettiforme.

Visita infettivologica

Considerata la storia clinica e gli esami in visione si consiglia:

- indagine neuroradiologica con RMN urgente
- esecuzione rachicentesi

Da rivalutare.

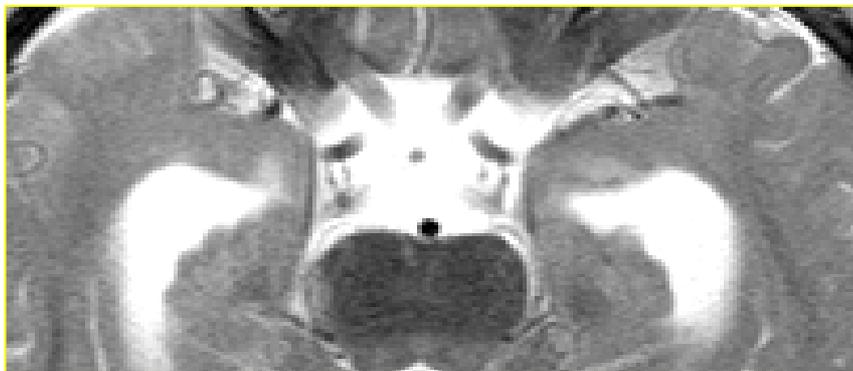
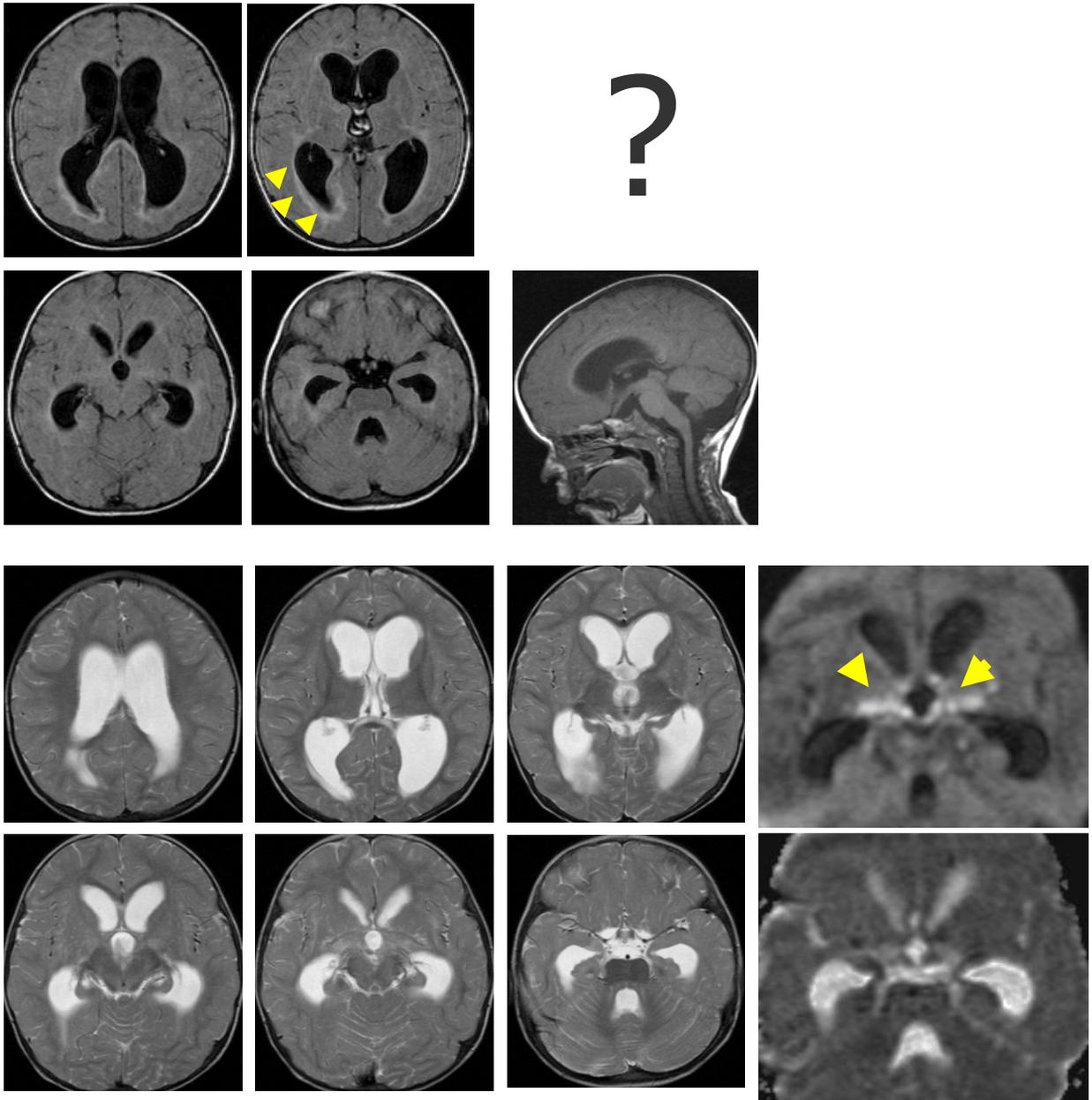
Visita nefrologica

Considerata la storia clinica si consiglia:

- RMN encefalo (*salt wasting syndrome* o inappropriata secrezione di ADH)
- Ecodoppler renale per flussi e per escludere una nefrocalcinosi (s. di Bartter?)

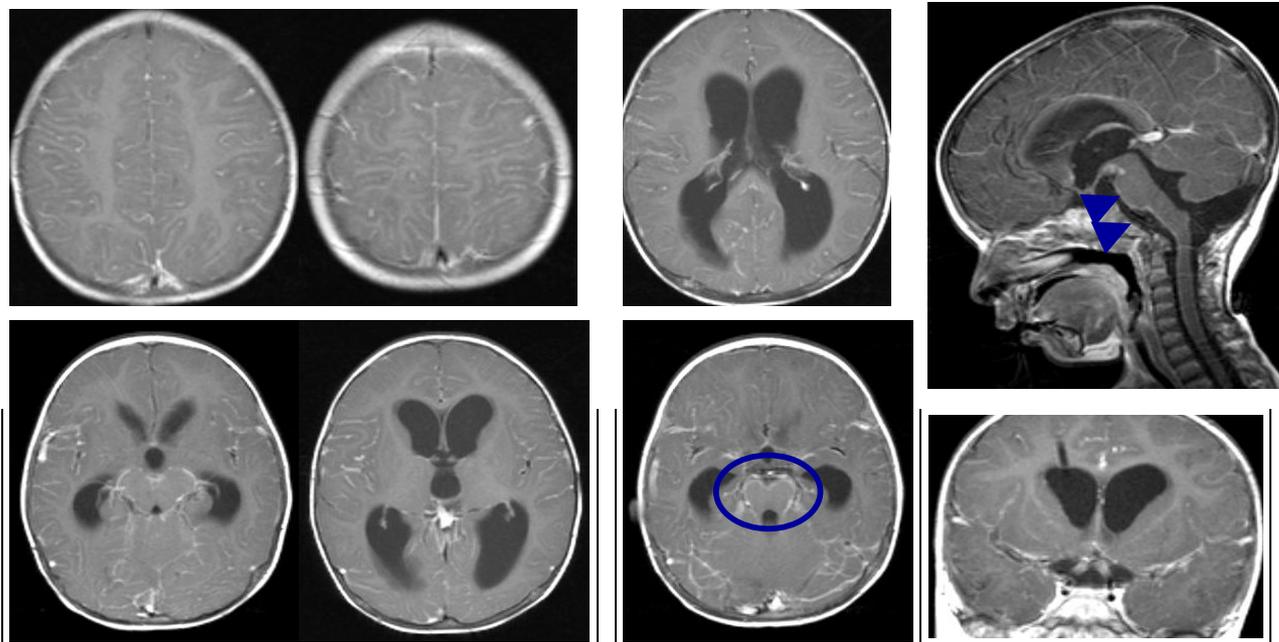
Da rivalutare.

RM 1 ° esame



Referto RM: alterazioni di segnale in sede:

- nucleo capsulare, regione ipotalamica, sostanza perforata anteriore
- chiasma ottico



Dopo MdC: prevalente impregnazione delle cisterne della base.

La diagnosi è di meningoencefalite della base.

Intervento neurochirurgico di derivazione ventricolare esterna.



Prelievo liquorale dalla derivazione ventricolare esterna DVE (20/1):

- liquor: limpido
- proteine totale: 57 mg/dl
- glucosio: 42 mg/dl
- cloruri: 126 mg/dl
- cellule: 1-2 mmc

Dagli esami eseguiti la meningoencefalite è di sospetta natura tubercolare.

Quali sono le caratteristiche cliniche e gli esiti degli esami per cui si sospetta una TBC del sistema nervoso centrale? _____

E. Alcune caratteristiche della meningoencefalite tubercolare

- Complica lo 0,3% delle infezioni primarie non trattate nei bambini.
- È più frequente nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni.
- Deriva dalla formazione di una lesione caseosa metastatica nella corteccia cerebrale e nelle meningi che si sviluppa durante la disseminazione linfoematogena dell'infezione primaria.
- La formazione di un essudato gelatinoso produce infiammazione, ostruzione e infarcimento della corteccia cerebrale e interferisce con il normale flusso del LCR fino a provocare un idrocefalo comunicante.
- Meningite della base con interessamento dei nervi cranici (soprattutto III, VI, VII).

Meningite TB: criteri diagnostici da G.K. Ahuja

- 
- a) Clinici: febbre, vomito, cefalea, alterazioni del sensorio, deficit focali**
 - b) Liquor: positivo per BK**
 - c) Liquor: chimico**
 - d) Radiologici**
 - e) Tubercolosi in altra sede o anamnesi positiva per contatto TB**

Certa: a+b

Fortemente probabile: a+c+d+e

Probabile: a + altri 2 punti (c,d,e)

Possibile: a + 1 altro punto (c,d,e)

F. In attesa delle risposte degli esami il bimbo inizia una terapia specifica con:

- Rifampicina ev
- Streptomina im
- Isoniazide ev
- Pirazinamide nel sondino nasogastrico
- Cortisone ev
- Vit B6 nel sondino nasogastrico

Ci sono altre informazioni che chiedereste ai genitori? _____

G. Nuovo colloquio con i genitori

Chi si occupa dei bambini? Nonni, *babysitter*, ...

È una *babysitter* moldava che si occupa dei bambini e che tossisce da tanto tempo. Per tale motivo due mesi prima ha eseguito Rx torace riferito nella norma.

Cosa proponete quindi? _____

H. Colloquio con la *babysitter*

Alla *babysitter* prescrivete un altro esame radiografico del torace che risulta evidenziare cavitazioni. Viene ricoverata d'urgenza all'ospedale per tubercolosi cavitaria.

Intanto in rianimazione ...

Il 23/1 viene eseguito un doppio prelievo liquorale.

	DVE	Rachicentesi
Aspetto	limpido	limpido
Colore	incolore	xantocromico
Prot. totali	70 mg/dl	586 mg/dl
Glucosio	57 mg/dl	18 mg/dl
Cloruri	115 mg/dl	107.3 mg/dl
Cellule	40 mmc	360 mmc

Microbiologia

Esame batterioscopico per bacilli alcol-acido resistenti: negativo su liquor, aspirato tracheale e urine

Mantoux (TST): negativa

Test di linfo-stimolazione su sangue: indeterminato

Indagini virologiche

PCR su sangue e liquor per ricerca di: Enterovirus, HHV6, Parvovirus B19, EBV, Virus Varicella-Zoster, HSV 1, HSV 2: tutti negativi

Degenza in Rianimazione

Le condizioni del bimbo permangono stazionarie.

Coma vigile, arti superiori in intrarotazione e arti inferiori flessi sull'addome.

Il 28/1 viene estubato.

Sodiemia 134 mEq/l.

Degenza in Neurotraumatologia

Dal 30/1 al 4/2 dopo derivazione ventricolo peritoneale.

Degenza in Malattie infettive

All'ingresso nell'UO di Malattie infettive le condizioni generali del bimbo sono di media gravità:

- stato febbrile
- scarso contatto con l'ambiente esterno, reagisce allo stimolo doloroso
- ipertono, con discinesie agli arti

Dalla Microbiologia (3/2)

Liquorcoltura: positiva per MT complex.

I. Decorso clinico

Consulenza neurologo

Condizioni cliniche in miglioramento, il tono muscolare è buono. Ridotte spontaneamente le discinesie degli arti e del tronco. Buona la reattività agli stimoli acustici e dolorosi, inizia FKT.

Elettroencefalogramma

Attività spesso desincronizzata, di basso voltaggio, in associazione a sequenze di attività più lenta, intermittenti, con prevalenza sulle regioni temporali posteriori dell'emisfero di destra. Persistenza nel sonno delle anomalie lente sulle regioni posteriori dell'emisfero di destra e a tratti di entrambi gli emisferi, in assenza di potenziali a significato epilettiforme.

Consulenza oculista

Pallore del disco ottico OD>OS. Si consigliano PEV di controllo.

Potenziali evocati visivi (PEV)

Presenza di risposta evocata visiva con ampiezza normale e latenza ai limiti superiori della norma in modo simmetrico nella stimolazione di entrambi gli occhi. Retinogramma nella norma. Utile controllo a distanza.

Le condizioni del bimbo migliorano.

Il 7/3 tentativo di alimentazione per os.

Il 12/3 valutazione del neuroriabilitatore per eventuale trasferimento.

Il 13/3 viene rimosso il catetere venoso centrale e sospesa la nutrizione parenterale.

Il 18/3 viene sospesa la nutrizione enterale.

Il 27/3 viene trasferito per iniziare la neuroriabilitazione.

Le condizioni cliniche del bimbo alla dimissione sono discrete. Buono il controllo del capo. Ipertono dx>sn. Buona la motricità dell'arto superiore sinistro: afferra gli oggetti e li porta alla bocca. Suzione e deglutizione validi. Buona la reattività agli stimoli sonori. Ride se stimolato. Non aggancia lo sguardo. Mantiene la posizione seduta non quella eretta. Non febbre. Si alimenta per os. Assume la terapia per os.

Oggi ...

Ha recuperato il 60% della sua motricità.

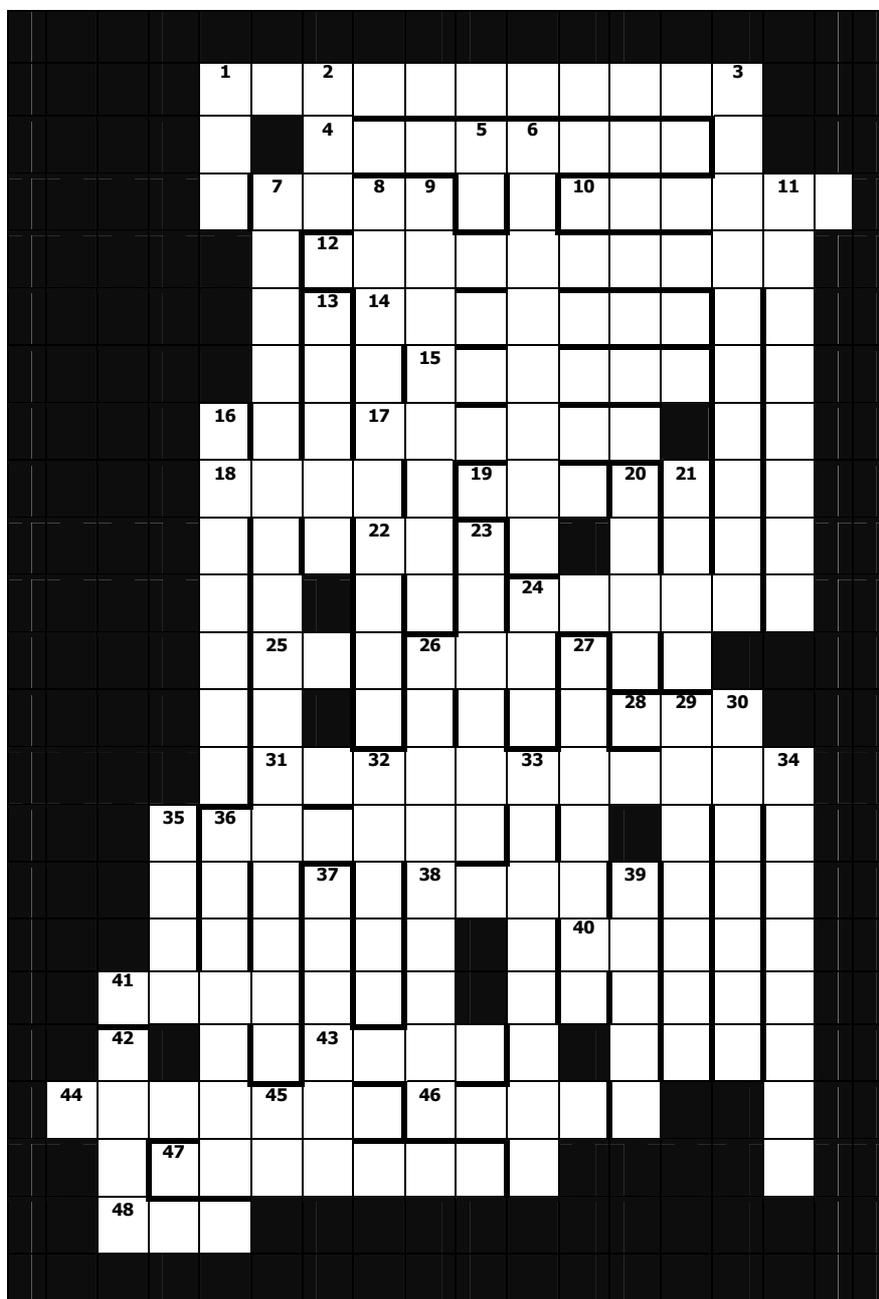
È in terapia con isoniazide e rifampicina.

Continua la terapia riabilitativa.

Persistono difficoltà nella capacità visive: alterata coordinazione visivo-motoria.

3.4. Giochi didattici

3.4.1. Cruciverba



ORIZZONTALI

- 1.** Ogni anno colpisce 9 milioni di persone nel mondo, di cui il 10-15% circa muore.
- 4.** Se ne fa la ricerca in caso di TBC contagiosa.
- 7.** Test immunologico di conferma del test di Mantoux da eseguire se positivo nei vaccinati con BCG o se negativo in immunodepressi o bambini < 5 anni.
- 10.** I malati di tubercolosi ne secernono molto di notte.
- 12.** È necessaria in caso di incomprensione linguistica o culturale.
- 14.** Durata della terapia delle forme di TBC non severe e della terapia preventiva dell'infezione tubercolare latente.
- 15.** Modalità di prelievo delle urine per controllare i metaboliti della terapia antitubercolare in funzione del monitoraggio dell'aderenza.
- 17.** Lo è la forma disseminata della TBC.
- 18.** Morbo che colpisce la colonna vertebrale e causa gravi problemi neurologici.
- 19.** Area europea da cui provengono numerosi casi di TBC multiresistente.
- 22.** Sigle dei farmaci che vengono normalmente sospesi nella fase di mantenimento della terapia anti-TBC.
- 24.** È uno tra i sintomi che se di durata superiore a 3 settimane richiede accertamenti diagnostici per escludere la TBC polmonare.
- 25.** Lo sono il diabete, la malnutrizione, i tumori della testa e del collo, le emolinfopatie per la progressione dell'infezione a malattia attiva (sigla).
- 26.** Così vengono definiti i ceppi di *M. tuberculosis* resistenti almeno a H e R (sigla).
- 28.** Enzima utile per la diagnosi delle TBC pleuriche (sigla).
- 31.** È fondamentale per concordare consapevolmente e responsabilmente i percorsi diagnostico-terapeutici.
- 36.** Strumento quotidiano di monitoraggio dell'assunzione della terapia antitubercolare per migliorarne l'aderenza.
- 38.** Si può irrigidire in caso di TBC che coinvolge il SNC e le meningi.
- 40.** È l'esame del torace di screening per la TBC polmonare attiva.
- 41.** Regime terapeutico standard della fase iniziale del trattamento antitubercolare con i farmaci di prima scelta (sigla).
- 43.** Livello di rischio di contagio in caso di TBC laringea presso carceri, comunità di soggetti immunodepressi o anziani.
- 44.** Esame batteriologico gold standard per la conferma della diagnosi di TBC.
- 46.** Gli ... locali che con AUSL, associazionismo e singoli professionisti sono importanti attori nella lotta alla TBC.
- 47.** Uno dei principali determinanti sociali della diffusione e dello sviluppo della tubercolosi.
- 48.** Infezione della quale la tubercolosi è una manifestazione molto frequente della malattia conclamata.

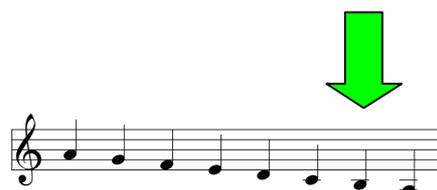
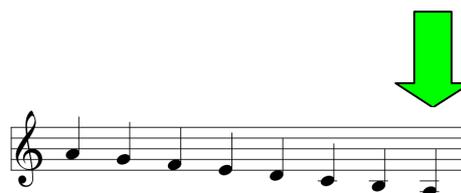
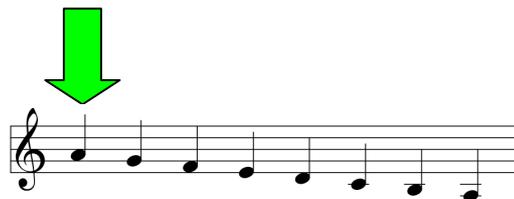
VERTICALI

- 1.** Test di intradermoreazione utilizzato come test di screening per l'infezione (sigla).
- 2.** Vaccino utilizzato nei bambini ad alto rischio di infezione per ridurre la probabilità di malattie tubercolari disseminate (sigla).
- 3.** Farmaco utilizzato in associazione nella terapia della malattia tubercolare attiva e da solo o in associazione nella terapia preventiva dell'infezione latente.
- 5.** Si esegue come esame di approfondimento dopo un Rx del torace poco chiaro.
- 6.** È indispensabile che sia approfondita ed adeguata sia sulla sintomatologia che sui fattori di rischio, in particolare a riguardo di pregresse infezione o malattia e di contatti recenti o passati con pazienti con TBC.
- 7.** È una condizione che predispone alla slatentizzazione dell'infezione, e frequentemente può favorire forme disseminate di TBC.
- 8.** Si sta rapidamente diffondendo anche a causa dello scorretto utilizzo delle terapie antibiotiche.
- 9.** È fondamentale per il buon esito della terapia antitubercolare e per ridurre il rischio di recidive e di resistenze.
- 11.** Si può verificare in caso di ridotta aderenza alla terapia oppure per l'insorgenza di resistenze.
- 13.** Il limite inferiore che l'OMS considera per definire paesi ad elevata endemia tubercolare (per 100.000 abitanti).
- 16.** Può essere un grave effetto collaterale dell'isoniazide (in particolare per i soggetti con più di 35 anni) e di altri farmaci antitubercolari.
- 20.** È importante chiedere nell'anamnesi se è diminuito e tenerlo monitorato nei mesi successivi.
- 21.** Era così chiamata la TBC perché causa astenia.
- 23.** Eritema che come la congiuntivite flitturnolare può accompagnare l'infezione primaria della TBC.
- 24.** È il tempo (in mesi) precedente alla diagnosi di una TBC bacillifera in cui i contatti si considerano a rischio di contagio.
- 26.** È una forma severa di TBC che coinvolge in particolare i bambini con meno di 5 anni e che per questa classe di età viene utilizzata come indicatore specifico.
- 27.** È una forma severa di TBC disseminata che determina un quadro polmonare molto tipico e che richiede l'esame del liquor per escludere un coinvolgimento del SNC.
- 29.** È un importante fattore che può incidere negativamente su numerosi momenti sia della trasmissione che della storia naturale della malattia, sia del processo diagnostico-terapeutico, tra cui in particolare l'aderenza alla terapia.
- 30.** Insieme agli immunodepressi, sono a maggior rischio di riattivazione dell'infezione tubercolare latente.
- 32.** In caso siano acide e sterili in presenza di globuli bianchi è necessario farne la coltura per escludere una TBC.
- 33.** Materiale sul quale viene eseguito l'esame microscopico che deve risultare negativo su 3 prelievi in giorni successivi per porre termine all'isolamento domiciliare o ospedaliero.

3.4.2. Rebus - Aspetti utili al controllo della tubercolosi

REBUS 1

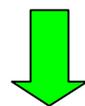
7-2-7-3-7-2-11



REBUS 2

8-9

X



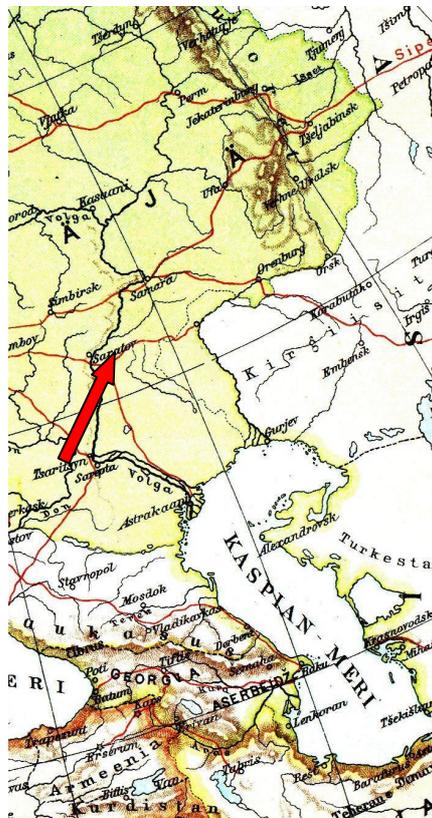
TB FLAG BAG
La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi
Parte III - Esercitazioni

REBUS 3

10-9



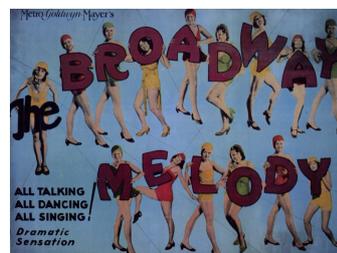
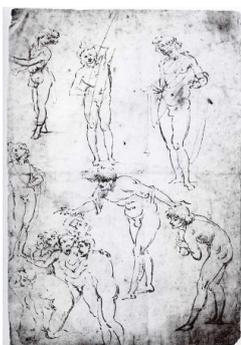
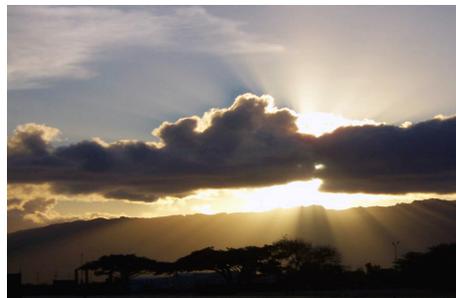
Z +



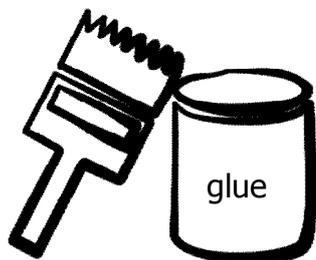
E

REBUS 4

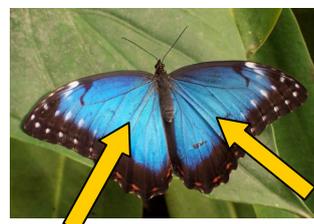
12-2-5-2-8-1-2-7-11



E d f T t



SEMEL
BIS
....
QUATER
QUINQUES



Fonti immagini rebus

REBUS 1

BOTTIGLIA: dominio pubblico

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tisquin.jpg>

CANDELE: dominio pubblico

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kerze.jpg>

FIUME: dominio pubblico

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:LocationPoRiver.PNG>

SCALA NOTE: dominio pubblico

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amoll.melod.ab.png>

SEGNALE STRADALE: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Italian_traffic_signs_-_salita_ripida.svg

GARA: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:BillyMills_Crossing_Finish_Line_1964Olympics.jpg

CORONA: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Edward%27s_crown_PD_cleaned.png

METRO LONDRA: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mile_End_Tube_Station_2007.jpg

COLINO: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Halusky_strainer.jpg

REBUS 2

STATUA: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Group_of_Bears,_Central_Park,_NYC_-_IMG_5750.JPG

IMMAGINI FILM: repertorio di fonti e risorse ad accesso libero

<http://filosofiaistoria.wordpress.com/2009/10/13/biblioteca-digitale-luigi-chiarini-riviste-digitalizzate-di-storia-del-cinema/>

SCALA NOTE: dominio pubblico

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amoll.melod.ab.png>

REBUS 3

TELEVISIONE: dominio pubblico

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:DKTV.JPG>

RADIO: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Shortwave_Radio.jpg

GIORNALE: dominio pubblico

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cholera.jpg>

POSTER FILM: dominio pubblico

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kingkongposter.jpg>

EUROPA: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pieni_1_0471.jpg

REBUS 4

CARTELLINI: dominio pubblico

[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rot_und_Gelb_\(Fu%C3%9Fball\)-red_and_yellow_card_\(Soccer\).jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rot_und_Gelb_(Fu%C3%9Fball)-red_and_yellow_card_(Soccer).jpg)

CREPUSCOLO: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Crepuscular_ray_sunset_at_Pearl_Harbor.jpg

SCHIZZI DI LEONARDO: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Da_Vinci_-_Studien_von_elf_Figuren.jpg

NOTE: dominio pubblico

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Musical%2Bnotes.png>

BALLERINE: dominio pubblico

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:BroadwayMelodyPoster1.jpg>

FARFALLA: dominio pubblico

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tropical_butterfly.jpg

PENNELLO E BARATTOLO: royalty free

<http://icons.mysitemyway.com/free-clipart-icons/1/paint-brush-and-can-icon-id/114927/style-id/830/magic-marker-icons/business/>

Soluzioni REBUS

Rebus 1: vin-cere la po-V-erta per vince-re la tube-R-colo-si

Rebus 2: per-C-orsi con-divi-si

Rebus 3: media-Z-ione cult-ural-E

Rebus 4: monito-raggio di segni di re-ci-dive E di effe-T-ti colla-ter-ali

Parte IV

4. Strumenti per la pratica assistenziale

4.1. Il *counseling* in ambito sanitario

Si riporta un lavoro tratto da materiale didattico utilizzato in corsi di formazione e di aggiornamento organizzati e condotti dalla dott.ssa Anna Maria Luzi e dalla dott.ssa Barbara De Mei dell'Istituto superiore di sanità. Il presente lavoro è datato maggio 2010, offre rapidi cenni sul *counseling* in ambito sanitario, una definizione, passaggi dell'intervento di *counseling* sanitario e aspetti rilevanti. La sezione si chiude con una bibliografia tratta dal lavoro delle dott.sse Luzi e De Mei.

Il *counseling*, definizione

Il counseling è un processo che, attraverso il dialogo e l'interazione, aiuta le persone a risolvere e gestire problemi e a prendere decisioni; esso coinvolge un "cliente" e un "counselor": il primo è un soggetto che sente il bisogno di essere aiutato, il secondo è una persona esperta, imparziale, non legata al cliente, addestrata all'ascolto, al supporto e alla guida.

Organizzazione mondiale della sanità, 1989

Scopo dell'intervento di *counseling*

Attivare e riorganizzare le risorse della persona per rendere possibili scelte e cambiamenti in situazioni percepite come "difficili" dall'individuo stesso o per affrontare in modo attivo problemi e difficoltà che lo riguardano o ancora per prendere decisioni in modo consapevole e responsabile.

Competenze di base dell'operatore per l'applicazione del *counseling* in ambito sanitario.

- Chiarezza sullo scopo dell'intervento di *counseling*.
- Conoscenza della specificità dell'intervento strutturato in fasi.
- Focalizzazione sul problema emergente della persona e sull'obiettivo condiviso.
- Acquisizione di abilità e strategie comunicative e relazionali essenziali (ascolto attivo, empatia, autoconsapevolezza).
- Consapevolezza delle qualità personali favorevoli al processo comunicativo.
- Consapevolezza dello stile comunicativo personale.
- Consapevolezza dei tratti della personalità che ostacolano il processo comunicativo.
- Integrazione con le competenze tecnico-scientifiche specifiche del ruolo svolto.
- Potenziamento delle capacità di lavorare in *équipe* e in rete.

Il counseling nel contesto sanitario

Riconosce alla persona le risorse necessarie ad affrontare e risolvere un problema e ad attuare un cambiamento (*empowerment*) in relazione ai propri bisogni di salute. Il lavoro sulle risorse personali facilita la gestione attiva e consapevole da parte dell'individuo del proprio stile di vita, delle condizioni di salute-malattia e della qualità di vita; mira all'attivazione, al potenziamento e alla riorganizzazione delle risorse della persona.

Principali passaggi dell'intervento di counseling in ambito sanitario

- Accoglienza.
- Ascolto attivo (riformulazione, delucidazione, capacità di indagine, messaggi in prima persona).
- Focalizzazione del problema.
- Condivisione degli obiettivi.
- Strategie dell'intervento (*informative counseling; problem solving counseling; decision making counseling; crisis counseling*).
- Analisi delle possibili soluzioni e raggiungimento di un accordo.
- Creazione e implementazione di un piano per ottenere il risultato.
- Riassunto/verifica.

Nello specifico le principali fasi dell'intervento di *counseling* richiedono attenzione alle seguenti azioni.

Accogliere la persona/utente e presentarsi, anche con il proprio ruolo professionale

Le prime parole (comunicazione verbale), il tono e il timbro della voce (comunicazione paraverbale) e tutti gli elementi della comunicazione non verbale usati dall'operatore sono importanti per creare un clima accogliente che consenta alla persona di sentirsi a proprio agio e di iniziare a parlare del suo problema.

Ascoltare in modo empatico (ascolto attivo)

L'ascolto attivo del contenuto di ciò che l'altro dice e l'attenzione al vissuto che sottende il suo racconto permettono di sintetizzare e restituire all'altro ciò che si è ascoltato (riformulazione) e ciò che si è osservato dal non verbale (delucidazione), utilizzando messaggi in prima persona.

Focalizzare il problema e individuare un obiettivo condiviso

Se il problema della persona è stato compreso, procedere all'individuazione di un obiettivo condiviso su cui lavorare. Altrimenti, proseguire con un'indagine mirata a raccogliere elementi utili alla messa a fuoco del problema (capacità di indagine-uso di domande aperte).

Attuare l'intervento

Fornire informazioni, attuare invii mirati e appropriati ad altre figure professionali dell'*équipe* e/o ai servizi presenti sul territorio, fornire supporto.

Proporre e concordare possibili soluzioni

Individuare insieme alla persona le soluzioni più adeguate per il raggiungimento dell'obiettivo al fine di aiutarla a porsi attivamente di fronte al problema che sta vivendo.

Creare un piano di azione per il raggiungimento dell'obiettivo condiviso.

Riassumere e verificare

Al termine del colloquio riassumere quanto è emerso e quanto si è concordato, nonché verificare che la persona abbia effettivamente compreso le informazioni e le indicazioni fornite. Prima di concludere la relazione è importante offrire la disponibilità del Servizio per ulteriori contatti; infine, salutare adeguatamente e concludere la relazione.

Bibliografia

- Bellotti G.G., Bellani M. *Il counseling nell'infezione da HIV e nell'AIDS*. McGraw Hill Editore, Milano, 1997.
- Bert G., Quadrino S. *Parole di medici parole di pazienti*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2002.
- Cangemi M., Quadrino S. *Il Counseling in pediatria di famiglia*. UTET, Milano, 2000.
- Carkhuff R. *L'arte di aiutare*. Erickson, Trento, 1988.
- De Mei B., Luzi A.M., Gallo P. Proposta di un percorso formativo sul counseling integrato. *Ann Ist Super Sanità*, 34 (4): 529-539, 1998.
- De Mei B. et al. Metodi e tecniche per la formazione degli operatori sanitari all'HIV/AIDS Counseling. In Bellotti G.G., Bellani M. *Il counseling nell'infezione da HIV e nell'AIDS*. McGraw Hill Editore, Milano, 1997.
- Fontana D. *Stress Counseling*. Ed. Sovera, Roma, 1996.
- Francescato D., Giusti E. *Empowerment e clinica*. Ed. Kappa, Roma, 1999.
- Giusti E. *Essere in divenendo*. Ed Sovera, Roma, 2002.
- Giusti E., Ticconi G. *La comunicazione non verbale*. Scione Editore, Roma, 1998.
- Giusti E. *Autostima*. Ed. Sovera, Roma, 2000.
- Littrell J.M. *Il Counseling breve in azione*. Ed. ASPIC, 2001.
- Luzi A.M., De Mei B., Colucci A., Gallo P. Criteria for standardising counseling for HIV testing. *Ann Ist Super Sanità*, 46 (1): 42-50, 2010.
- May R. *L'arte del Counseling*. Astrolabio, Roma, 1991.
- Mucchielli R. *Apprendere il Counseling*. Erickson, Trento, 1994.
- Murgatroyd S. *Il Counseling nella relazione di aiuto*. Sovera, Roma, 1995.
- Pezzotta P., Gatti M., Bellotti G.G.. Il Counseling. In Bellotti G.G., Bellani M.L., De Mei B., Greco D. (a cura di). *Il Counseling nell'infezione e nella malattia da HIV*. Istituto Superiore di Sanità, Rapporti ISTISAN, 95/28, Roma, 1995.
- Rogers C.R. *La terapia centrata sul cliente*. Martinelli, Firenze, 1989.
- Spizzichino L. *Counseling e Psicoterapia nell'infezione da HIV*. FrancoAngeli, Roma, 2008.

4.2. Sospetto diagnostico e diagnosi della TBC attiva

4.2.1. Check list per il sospetto diagnostico di TBC attiva

**SOSPETTO
DIAGNOSTICO DI
TBC ATTIVA**

Segni e sintomi	Fattori di rischio (FR)
Polmonari <input type="checkbox"/> <i>Tosse da almeno 3 settimane</i> <input type="checkbox"/> <i>Emottisi</i> <input type="checkbox"/> Dolore toracico	Di infezione <input type="checkbox"/> <i>Contatto familiare o assimilabile con TB contagiosa</i> <input type="checkbox"/> Provenienza da Paesi ad elevata endemia <input type="checkbox"/> Personale sanitario <input type="checkbox"/> Personale di assistenza <input type="checkbox"/> Tossicodipendenti, alcolizzati e disagiati (senzafissadimora)
Sistemici <input type="checkbox"/> Febbre <input type="checkbox"/> Perdita di peso o di appetito <input type="checkbox"/> Malessere, astenia <input type="checkbox"/> Sudorazione notturna	Di progressione in malattia attiva <input type="checkbox"/> <i>Infezione recente</i> <input type="checkbox"/> <i>Immunodepressione</i> <input type="checkbox"/> <i>Bambini <5 anni</i> <input type="checkbox"/> Anziani <input type="checkbox"/> Patologie croniche
Extrapolmonari <input type="checkbox"/> <i>Segni meningei/neurologici o paralisi o alterazioni del sensorio o del comportamento</i> <input type="checkbox"/> Altri segni di coinvolgimento extrapolmonare (vedi retro)	Di trasmissione nella comunità <input type="checkbox"/> <i>Rischio di farmacoresistenza (MDR)</i> <input type="checkbox"/> <i>Residenza in comunità o con persone suscettibili</i>

**SOSPETTO DIAGNOSTICO
DI TBC
EXTRAPOLMONARE**

Segni e sintomi
<input type="checkbox"/> <i>segni meningei/neurologici o paralisi o alterazioni del sensorio o del comportamento;</i> <input type="checkbox"/> <i>malformazioni e dolore di colonna, ossa o articolazioni;</i> <input type="checkbox"/> linfadenopatie <input type="checkbox"/> disturbi gastrointestinali; <input type="checkbox"/> epatomegalia <input type="checkbox"/> splenomegalia; <input type="checkbox"/> disuria, ematuria; <input type="checkbox"/> dismenorrea, infertilità <input type="checkbox"/> masse ascessuali fredde; <input type="checkbox"/> polso paradossale, ipotensione <input type="checkbox"/> lesioni cutanee

4.2.2. Aiuti mnemonici per il sospetto di TBC

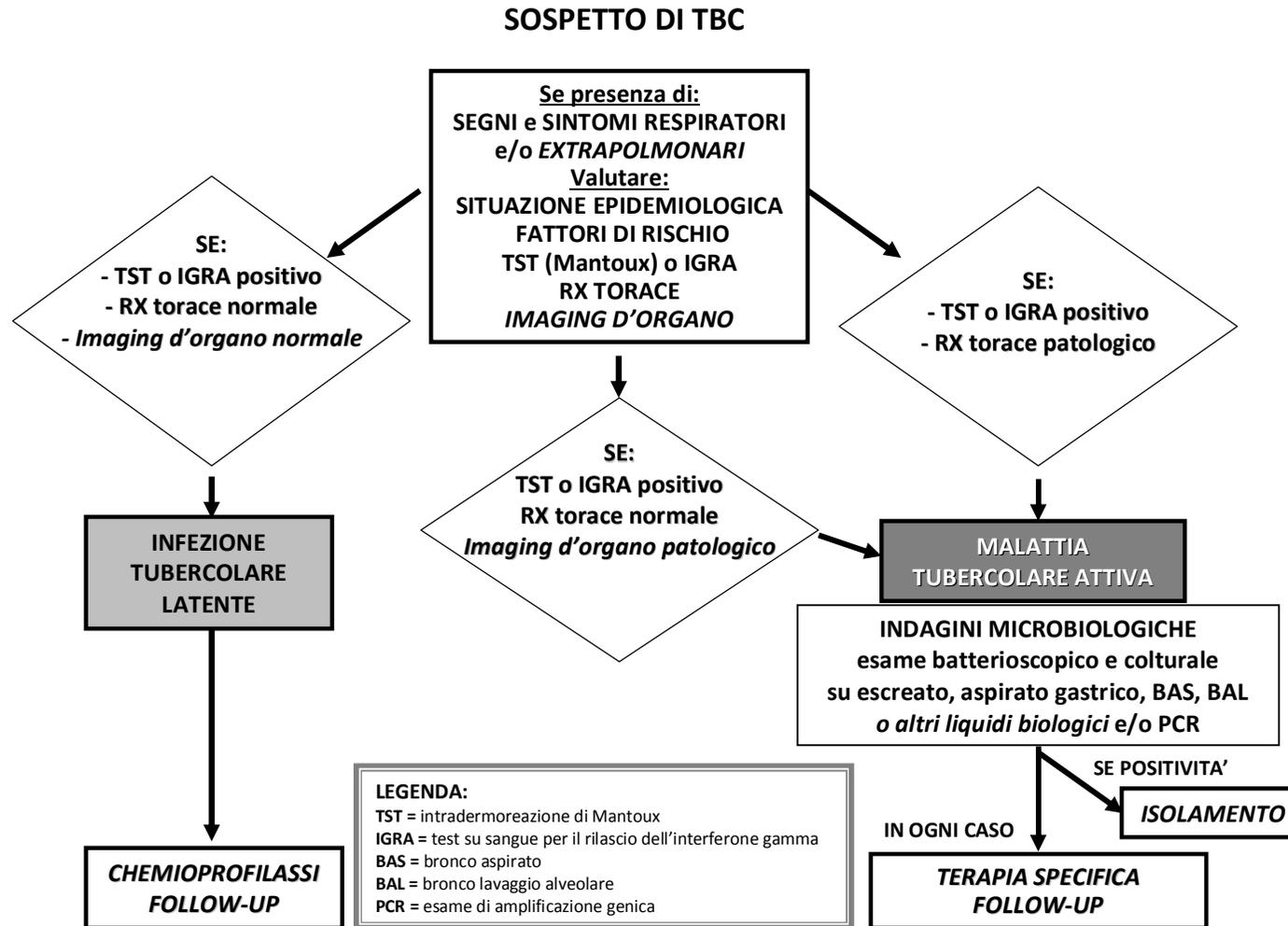
L'IMBARCO - Fattori di rischio di sviluppare una TBC attiva

- L**avori a rischio
- I**mmunodepressi (HIV, tp immunosoppressive) e **I**mmigrati da paesi a elevata endemia
- M**alattie croniche (diabete, silicosi, malattie reumatiche, tumori solidi o emolinfopoietici, insufficienza renale, gastrectomia, *bypass* digiuno-ileale)
- B**ambini (≤ 5 anni)
- A**nziani (≥ 65 anni)
- R**ietti dalla società (senza fissa dimora, tossicodipendenti, clandestini, rifugiati, nomadi, carcerati)
- C**ontatti recenti di caso contagioso
- O**spedalizzati e istituzionalizzati

FASTIDI - Sintomi suggestivi di TBC polmonare attiva

- F**ebbricola
- A**stenia
- S**angue nell'escreato e **S**udorazione notturna
- T**osse inspiegata da almeno 3 settimane
- I**nappetenza
- D**imagrimento, **D**olore al torace e **D**ispnea
- I**ndisposizione generale

4.2.3. Flow chart per la diagnosi e la gestione della TBC



4.3. Stime OMS di incidenza di TBC >90 su 100.000 nel 2008 per paese

Paese	Tassi per 100.000 ab.	Paese	Tassi per 100.000 ab.	Paese	Tassi per 100.000 ab.
Afghanistan	190	Ghana	200	Niger	180
Angola	290	Guinea	300	Nigeria	300
Azerbaijan	110	Guinea-Bissau	220	Pakistan	230
Bangladesh	220	Guinea Equat.	130	Papua Nuova Guinea	250
Bhutan	160	Guyana	110	Peru	120
Bolivia	140	Haiti	250	Rep. Centrafricana	340
Botswana	710	India	170	Romania	130
Burkina Faso	220	Indonesia	190	Rwanda	390
Burundi	360	Kazakhstan	180	Senegal	280
Cambogia	490	Kenya	330	Sierra Leone	610
Cameroon	190	Kyrgyzstan	160	Somalia	290
Cape Verde	150	Lao PDR	150	Sud Africa	960
Chad	290	Lesotho	640	Sudan	120
China	97	Liberia	280	Suriname	130
Congo	390	Madagascar	260	Swaziland	1200
Costa d'Avorio	410	Malawi	320	Tajikistan	200
DPR Corea	340	Malaysia	100	Tanzania	190
DR Congo	380	Mali	320	Thailandia	140
Eritrea	97	Mauritania	320	Timor-Est	500
Etiopia	370	Mongolia	210	Togo	440
Fed. Russa	110	Marocco	93	Uganda	310
Filippine	280	Moldavia	170	Ucraina	100
Gabon	450	Mozambico	420	Uzbekistan	130
Gambia	260	Myanmar	400	Viet Nam	200
Georgia	110	Namibia	750	Zambia	470
Gibuti	620	Nepal	160	Zimbabwe	760

In **grassetto** le nazionalità più rappresentate sul territorio italiano.

Per gli aggiornamenti annuali si consulti l'indirizzo web:

<http://www.who.int/tb/country/data/download/en/index.html>

4.4. Gestione della terapia antitubercolare

4.4.1. Valutazioni ed esami prima di iniziare la terapia

- Rx del torace: in due proiezioni.
- Esami microbiologici: esame diretto e colturale su 3 campioni con antibiogramma.
- Visita medica:
valutazione condizioni di base, peso, funzione visiva e auditiva, problemi neuropsichiatrici, comorbidità.
- Esami di laboratorio:
emocromo completo, creatinina sierica, transaminasi, K sierico, acido urico, glicemia.
- Test di gravidanza: in donne in età fertile.
- *Screening HIV*: in soggetti a rischio, previo consenso.
- Valutazione rischio per ridotta aderenza terapeutica:
condizioni familiari, abitative, socio-economiche, lavorative.

4.4.2. Durata della terapia per sede coinvolta e utilizzo di corticosteroidi

Sede/Tipo	Durata terapia (in mesi)	Utilizzo dei corticosteroidi
Polmonare	6	Non raccomandato
Polmonare con escreato positive a 2 mesi	9	Non raccomandato
Linfatica	6	Non raccomandato
Pericardica	6	Fortemente raccomandato
Pleurica	6	Non raccomandato
Sistema nervoso centrale (incluso meningite)	9-12	Fortemente raccomandato
Disseminata (se coinvolgimento meningeo)	6 (9-12)	Non raccomandato (ad eccezione di coinvolgimento meningeo o pericardico o presenza di insufficienza respiratoria)
Scheletrica	6-9	Non raccomandato
Genito-urinaria	6	Non raccomandato
Addominale	6	Non raccomandato
Peritoneale	6	Non raccomandato
Ogni sede, se resistente (MDR)	oltre 12 (almeno 18)	

4.4.3. Esami e interventi per il follow up della terapia antitubercolare

Esami/Interventi	Target	Raccomandazioni
esame diretto e colturale dell'espettorato	TBC polmonare bacillare	1° e 2° mese e a fine trattamento
Rx torace	TBC polmonare o intratoracica	fine 2° mese e a fine trattamento
controllo emocromo, transaminasi e creatinina sierica	tutti i pazienti in terapia anti-TBC	facoltativo 1v/2 sett in fase iniziale, poi 1v/mese; sistematica se: sintomi digestivi, alcolismo, malnutrizione, diabete, malattia epatica cronica, insufficienza renale, HIV
aggiunta di piridossina (vitamina B6)	gravidanza, bambini allattati, malnutriti, parestesie	10-50 mg/die per tutto il trattamento
controllo visione dei colori	se in terapia etambutolo	1v/mese
controllo udito	se in terapia streptomina	1v/mese
aderenza terapeutica	se in terapia isoniazide e/o rifampicina	urine per valutare colorazione arancione da R e/o per dosaggio quantitativo dei metaboliti di H

E = etambutolo; H = isoniazide; Z = pirazinamide; R = rifampicina; RPT = rifapentina

4.4.4. Regimi di trattamento per tubercolosi polmonare causata da micobatteri sensibili al farmaco

Fase iniziale			Fase successiva			N. totale di dosi (durata minima)	Livello * (evidenza) [†]	
Regime	Farmaco	Frequenza e totale dosi [‡] (durata minima)	Regime	Farmaco	Frequenza e totale dosi ^{‡§} (durata minima)		HIV ⁻	HIV ⁺
1	HRZE	7 gg/sett per 56 dosi (tot 8 sett) oppure 5 gg/sett per 40 dosi (tot 8 sett)	1 a	H/R	7 gg/sett per 126 dosi (tot 18 sett) oppure 5 gg/sett per 90 dosi (tot 18 sett)	182-130 (tot 26 sett)	A(I)	A(II)
			1 b	H/R	2 gg/sett per 36 dosi (tot 18 sett)	92-76 (tot 26 sett)	A(I)	A(II) #
			1c**	H/RPT	1 gg/sett per 18 dosi (tot 18 sett)	74-58 (tot 26 sett)	B(I)	E(I)
2	HRZE	7 gg/sett per 14 dosi (tot 2 sett), in seguito 2 gg/sett per 12 dosi (tot 6 sett) oppure 5 gg/sett per 10 dosi (tot 2 sett), in seguito 2 gg/sett per 12 dosi (tot 6 sett)	2a	H/R	2 gg/sett per 36 dosi (tot 18 sett)	62-58 (tot 26 sett)	A(II)	B(II) #
			2b**	H/RPT	1 gg/sett per 18 dosi (tot 18 sett)	44-40 (tot 26 sett)	B(I)	E(I)
3	HRZE	3 gg/sett per 24 dosi (tot 8 sett)	3a	H/R	3 gg/sett per 54 dosi (tot 18 sett)	78 (tot 26 sett)	B(I)	B(II)
4	HRE	7 gg/sett per 56 dosi (tot 8 sett) oppure 5 gg/sett per 40 dosi (tot 8 sett)	4a	H/R	7gg/sett per 217 dosi (tot 31 sett) oppure 5 gg/sett per 155 dosi (tot 31 sett)	273-195 (tot 39 sett)	C(I)	C(II)
			4b	H/R	2 gg/sett per 62 dosi (tot 31 sett)	118-102 (tot 39 sett)	C(I)	C(II)

Fonte: tratto e tradotto dall'*Interactive Core Curriculum on Tuberculosis: what the clinician should know*
dal sito <http://www.cdc.gov/tb/webcourses/CoreCurr/index.htm>

Abbreviazioni

gg = giorni

sett = settimana

tot = in totale

E = etambutolo; H = isoniazide; Z = pirazinamide; R = rifampicina; RPT = rifapentina

Note:

* Definizioni dei livelli di evidenza:

A = preferito;

B = alternativa accettabile;

C = somministrare quando A e B non possono essere somministrati;

E = non deve essere mai somministrato.

† Definizioni dei livelli di evidenza: I = *trial* clinici randomizzati; II = dati ottenuti da *trial* clinici non randomizzati o condotti in altre popolazioni; III = opinione di esperti.

‡ Quando viene usata la *directly observed therapy* (DOT), i farmaci possono essere somministrati 5 giorni a settimana e il numero di dosi deve essere modificato di conseguenza. Sebbene non siano disponibili studi che mettono a confronto 5 dosi al giorno con 7 dosi al giorno, l'esperienza indica che questa potrebbe essere una pratica efficace.

§ Pazienti che in una radiografia del torace iniziale evidenziavano un'immagine cavitaria e, al completamento di 2 mesi di terapia, presentano ancora positività alla coltura, devono essere sottoposti a un'ulteriore fase di 7 mesi di terapia (31 settimane; 217 dosi [giornaliere] oppure 62 dosi [2 volte a settimana]).

¶ Un regime per 5 giorni a settimana è sempre somministrato con *directly observed therapy* (DOT). Il livello di evidenza per regimi di 5 giorni a settimana è AIII.

Non raccomandato per pazienti con HIV che presentano livelli di cellule CD4+ <100 cellule/ μ l

** Le opzioni 1c e 2b devono essere usate solamente in pazienti HIV- che, al completamento di 2 mesi di terapia, presentano uno striscio dell'escreato negativo e in coloro che in una radiografia del torace iniziale non evidenziano un'immagine cavitaria. Nei pazienti che hanno iniziato questo regime e che al termine dei 2 mesi presentano una coltura positiva, il trattamento deve essere prolungato di altri 3 mesi.

4.4.5. Dosaggi* dei farmaci antitubercolari per adulti e bambini†

Farmaco	Preparazione	Adulti/ Bambini	Dose giornaliera	Dosi		
				1v/sett	2v/sett	3v/sett
FARMACI DI PRIMA SCELTA						
Isoniazide	Compresse (50 mg, 100 mg, 300 mg); sciroppo (50 mg/5 ml); iniezione di soluzione acquosa (100 mg/ml) per via endovenosa o intramuscolare	Adulti (max)	5 mg/Kg (max 300 mg)	15 mg/Kg (900 mg)	15 mg/Kg (900 mg)	15 mg/Kg (900 mg)
		Bambini (max)	10-15 mg/Kg (300 mg)		20-30 mg/Kg (900 mg)	
Rifampicina	Capsule (150 mg, 300 mg) la polvere può essere diluita per la somministrazione orale; iniezione di soluzione acquosa per via endovenosa	Adulti‡ (max)	10 mg/Kg (600 mg)		10 mg/Kg (600 mg)	10 mg/Kg (600 mg)
		Bambini (max)	10-20 mg/Kg (600 mg)		10-20 mg/Kg (600 mg)	
Rifabutina	Capsule (150 mg)	Adulti‡ (max)	5 mg/Kg (300 mg)		5 mg/Kg (300 mg)	5 mg/Kg (300 mg)
		Bambini (max)	Non si conosce la dose adeguata per i bambini			
Rifapentina	Compresse (150 mg, film-rivestite)	Adulti		10 mg/Kg (fase di mantenimento 600 mg)		
		Bambini	L'uso del farmaco nei bambini non è approvato			
Pirazinamide	Compresse (500 mg, tacca mediana)	Adulti	Si veda tabella "Dosaggi di pirazinamide Compresse intere. Adulti tra i 40 e i 90 Kg"		Si veda tabella "Dosaggi di pirazinamide. Compresse intere. Adulti tra i 40 e i 90 Kg"	Si veda tabella "Dosaggi di pirazinamide. Compresse intere. Adulti tra i 40 e i 90 Kg"
		Bambini (max)	15-30 mg/Kg (2 g)		50 mg/Kg (2 g)	
Etambutolo	Compresse (100 mg 400 mg)	Adulti	Si veda tabella "Dosaggi di etambutolo. Compresse intere. Adulti tra i 40 e i 90 Kg"		Si veda tabella "Dosaggi di etambutolo. Compresse intere. Adulti tra i 40 e i 90 Kg"	Si veda tabella "Dosaggi di etambutolo. Compresse intere. Adulti tra i 40 e i 90 Kg"
		Bambini § (max)	15-20 mg/Kg/giorno (1 g)		50 mg/Kg (2.5 g)	

TB FLAG BAG
La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi
Parte IV - Strumenti per la pratica assistenziale

Farmaco	Preparazione	Adulti/ Bambini	Dose giornaliera	Dosi		
				1v/sett	2v/sett	3v/sett
FARMACI DI SECONDA SCELTA						
Cicloserina	Capsule (250 mg)	Adulti (max)	10-15 mg/Kg/giorno (1 g in due dosi), di solito 500-750 mg/giorno in due dosi ##	Non esistono dati a sostegno della somministrazione intermittente		
		Bambini (max)	10-15 mg/Kg/giorno (1 g/giorno)			
Etionamide	Compresse (250 mg)	Adulti# (max)	15-20 mg/Kg/giorno (1 g/giorno), di solito, 500- 750 mg/giorno in una sola dose giornaliera o diviso in due dosi #	Non esistono dati a sostegno della somministrazione intermittente		
		Bambini (max)	15-20 mg/Kg/giorno (1 g/giorno)			
Streptomicina	Soluzione acquosa (fiale 1 g) per somministrazione intramuscolare o endovenosa	Adulti (max)		**		
		Bambini (max)	20-40 mg/Kg/giorno (1 g)		20 mg/Kg	
Amikacina/ Kanamicina	Soluzione acquosa (500 mg e fiale da 1 g) per somministrazione intramuscolare o endovenosa	Adulti (max)		**		
		Bambini (max)	15-30 mg/Kg/giorno (1 g) intramuscolare o endovenosa come dose unica giornaliera		15-30 mg/Kg	
Capreomicina	Soluzione acquosa (fiale da 1 g) somministrazione intramuscolare o endovenosa	Adulti (max)		**		
		Bambini (max)	15-30 mg/Kg/ giorno (1 g) come dose unica giornaliera		15-30 mg/Kg	

TB FLAG BAG
La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi
Parte IV - Strumenti per la pratica assistenziale

Farmaco	Preparazione	Adulti/ Bambini	Dose giornaliera	Dosi		
				1v/sett	2v/sett	3v/sett
FARMACI DI SECONDA SCELTA (segue)						
Acido paraminosalicilico	Granuli (pacchetti da 4 g) possono essere mescolati al cibo; compresse (500 mg) sono ancora disponibili in alcuni paesi, ma non negli USA; in Europa è disponibile una soluzione per somministrazione per via endovenosa.	Adulti	8-12 g/giorno in 2 o 3 dosi	Non esistono dati a sostegno della somministrazione intermittente		
		Bambini	200-300 mg/Kg/giorno in 2 fino a 4 dosi (10g)			
Levofloxacina	Compresse (250 mg, 500 mg, 750 mg); soluzione acquosa (fiale da 500 mg) da iniettare per via endovenosa.	Adulti	500-1.000 mg al giorno	Non esistono dati a sostegno della somministrazione intermittente		
		Bambini		††		
Moxifloxacina	Compresse (400 mg); soluzione acquosa (in fiale da 400 mg/250 ml) da iniettare per via endovenosa.	Adulti	400 mg al giorno	Non esistono dati a sostegno della somministrazione intermittente		
		Bambini		‡‡		
Gatifloxacina	Compresse (400 mg); soluzione acquosa (200 mg/20 ml; 400 mg/40 ml) per iniezione per via endovenosa.	Adulti	400 mg al giorno	Non esistono dati a sostegno della somministrazione intermittente		
		Bambini		§§		

Fonte: tratto e tradotto dall' *Interactive Core Curriculum on Tuberculosis: what the clinician should know* dal sito <http://www.cdc.gov/tb/webcourses/CoreCurr/index.htm>

Abbreviazioni

v = volte

sett = settimana

max = dose massima

Note

- * La dose per il peso è basata sul peso ideale. Per i bambini che pesano oltre 40 Kg si faccia riferimento alle dosi per adulti.
- † In questo documento le dosi per adulto sono indicate a partire dai 15 anni di età.
- ‡ È possibile che la dose debba essere modificata se si usano contemporaneamente inibitori della proteasi o inibitori non-nucleosidici della transcriptasi inversa.
- § Il farmaco può essere usato in modo sicuro in bambini più grandi ma deve essere usato con cautela in bambini al di sotto dei 5 anni, nei quali l'acuità visiva non può essere monitorata. Qualora si sospetti o vi sia certezza in merito alla resistenza all'isoniazide o alla rifampicina, è possibile usare l'etambutolo in dosi di 15 mg/Kg al giorno nei bambini più piccoli.
- ## È importante notare che, sebbene questa sia la dose generalmente raccomandata, molti medici con esperienza nell'uso della cicloserina riferiscono che difficilmente i pazienti sono in grado di tollerare tale quantità. Le misurazioni di concentrazione sierica spesso sono utili per determinare la dose ottimale per un determinato paziente.
- # La singola dose giornaliera può essere somministrata prima di coricarsi e durante il pasto principale.
- ** Dose: 15 mg/Kg al giorno (1 g), e 10 mg/Kg in soggetti con oltre 59 anni (750 mg). Dose usuale: 750-1.000 mg somministrata per via endovenosa o intramuscolare, data come singola dose per 5-7 giorni a settimana e ridotta a 2 o 3 volte a settimana dopo i primi 2-4 mesi o dopo la negativizzazione della coltura, a seconda dell'efficacia dimostrata dagli altri farmaci nel regime.
- †† L'uso prolungato (di numerose settimane) della levofloxacina in bambini e adolescenti non è stato approvato perché preoccupano i possibili effetti sulla crescita delle ossa e delle cartilagini. Tuttavia, la maggior parte degli esperti concorda sul fatto che il farmaco debba essere preso in considerazione per i bambini con tubercolosi causata da organismi resistenti sia all'isoniazide sia alla rifampicina. La dose ottimale non è conosciuta.
- ‡‡ L'uso prolungato (di numerose settimane) della moxifloxacina in bambini e adolescenti non è stato approvato perché preoccupano i possibili effetti sulla crescita delle ossa e delle cartilagini. La dose ottimale non è conosciuta.
- §§ L'uso prolungato (di numerose settimane) della gatifloxacina in bambini e adolescenti non è stato approvato perché preoccupano i possibili effetti sulla crescita delle ossa e delle cartilagini. La dose ottimale non è conosciuta.

4.4.5.1. Dosaggi suggeriti di pirazinamide (Z) - Compresse intere. Adulti tra i 40 e i 90 Kg

FREQUENZA	Peso (Kg)*		
	40-55	56-75	76-90
Giornaliera mg (mg/Kg)	1.000 (18.2-25.0)	1.500 (20.0-26.8)	2.000 [†] (22.2-26.3)
Tre volte a settimana mg (mg/Kg)	1.500 (27.3-37.5)	2.500 (33.3-44.6)	3.000 [†] (33.3-39.5)
Due volte a settimana mg (mg/Kg)	2.000 (36.4-50.0)	3.000 (40.0-53.6)	4.000 [†] (44.4-52.6)

Fonte: tratto e tradotto dall' *Interactive Core Curriculum on Tuberculosis: what the clinician should know*:
<http://www.cdc.gov/tb/webcourses/CoreCurr/index.htm>

* Basato sulla stima della massa magra

† Dose massima a prescindere dal peso

4.4.5.2. Dosaggi suggeriti di etambutolo (E) - Compresse intere. Adulti tra i 40 e i 90 Kg

FREQUENZA	Peso (Kg)*		
	40-55	56-75	76-90
Giornaliera mg (mg/Kg)	800 (14.5-20.0)	1.200 (16.0-21.4)	1.600 [†] (17.8-21.1)
Tre volte a settimana mg (mg/Kg)	1.200 (2 1.8-30.0)	2.000 (26.7-35.7)	2.400 [†] (26.7-31.6)
Due volte a settimana mg (mg/Kg)	2.000 (36.4-50.0)	2.800 (37.3-50.0)	4.000 [†] (44.4-52.6)

Fonte: tratto e tradotto dall' *Interactive Core Curriculum on Tuberculosis: what the clinician should know*
dal sito <http://www.cdc.gov/tb/webcourses/CoreCurr/index.htm>

* Basato sulla stima della massa magra

† Dose massima a prescindere dal peso

4.4.6. Regimi potenziali per tubercolosi polmonare farmacoresistente

Farmaco-resistenza	Regime suggerito	Durata del trattamento (mesi)	Commenti
H (± S)	R, Z, E (un F potrebbe rinforzare il regime di trattamento in pazienti con malattia disseminata)	6	Nei trial del BMRC, i regimi di trattamento per 6 mesi hanno avuto un tasso di successo superiore al 95% nonostante la resistenza all'H se i 4 farmaci venivano usati nella fase iniziale e se la R, l'E o la S venivano usati per tutto il periodo di trattamento.* Ulteriori studi hanno suggerito che si hanno risultati migliori se anche la Z viene usata lungo tutto l'arco dei 6 mesi (livello BII). [†] Negli studi effettuati dal BMRC non sono stati usati F, tuttavia potrebbero rafforzare il trattamento in pazienti con malattia disseminata (livello BIII). La somministrazione di H deve essere interrotta in caso di resistenza all'H.
H + R (± S)	F, Z, E, AI ± agente alternativo	18-24	In questi casi, il prolungamento del trattamento è necessario per ridurre il rischio di recidiva. Nei casi di malattia disseminata, può essere considerato l'uso di un farmaco supplementare (agente alternativo) per ridurre il rischio di insuccesso e di acquisizione di ulteriori resistenze. Potrebbe essere appropriata la chirurgia segmentale.
H, R (± S), E oppure Z	F (E oppure Z se attivi), AI, e due agenti alternativi	24	Uso dei farmaci di prima scelta ai quali vi è sensibilità. Aggiunta di due o più agenti alternativi in caso di malattia disseminata. Dovrebbe essere presa in considerazione la soluzione chirurgica.
R	H, E, F, associati a Z per i primi 2 mesi (si potrebbe includere un AI per i primi 2-3 mesi in pazienti con malattia disseminata).	12-18	In un trial effettuato dal BMRC [‡] si sono dimostrati efficaci (livello BI) regimi di somministrazione quotidiana e trisettimanale di H, Z e S per un periodo di 9 mesi. Tuttavia l'uso esteso di agente iniettabile potrebbe non essere fattibile. In questi regimi non si sa se la somministrazione di E sia tanto efficace quanto quella di S. Un regime totalmente orale della durata di 12-18 mesi dovrebbe essere efficace (livello BIII). Tuttavia in caso di maggiore gravità e/o di durata più breve (per esempio fino a 12 mesi), può essere aggiunto un agente iniettabile nei primi due mesi di trattamento (livello BIII).

Fonte: tratto e tradotto dall' *Interactive Core Curriculum on Tuberculosis: what the clinician should know* dal sito <http://www.cdc.gov/tb/webcourses/CoreCurr/index.htm>

Abbreviazioni:

BMRC = British Medical Research Council

E = etambutolo

H = isoniazide

Z = pirazinamide

R = rifampicina

S = streptomina

F = fluorochinolone; nella maggior parte dei casi sono comprese ofloxacina, levofloxacina o ciprofloxacina.

AI = agente iniettabile; può includere aminoglicosidi (streptomina, amikacina, o kanamicina) o capreomicina polipeptidica.

Agenti alternativi = etionamide, cicloserina, acido paraminosalicilico, claritromicina, amoxicillina/clavulanato, linezolid.

* Fonte: Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 133: 423-430, 1986.

† Fonte: Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Five-year follow up of a controlled trial of five, 6 month regimens of chemotherapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 136: 1339-1342, 1987.

‡ Fonte: Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis*, 115: 727-735, 1977.

4.4.7. Utilizzo dei farmaci antitubercolari in gravidanza e durante l'allattamento

Farmaco	Raccomandazioni ^{4,5,6}	* Allattamento ^{1,2,3}
Isoniazide (H)	Sicuro ^{4,5,6}	È ritenuto "compatibile" con l'allattamento al seno. H e acetilisoniazide vengono secreti nel latte materno. Il picco della concentrazione di isoniazide nel latte materno va da 6 a 16 mcg/ml dopo l'assunzione di una dose di 5 mg/Kg. Latte: il rapporto del plasma è di 1:1. Il neonato va monitorato per l'epatite e la nevrite periferica. ²
Rifampicina (R)	Sicuro ^{4,5,6}	È ritenuto "compatibile" con l'allattamento al seno. La R viene secreta nel latte materno. Il picco della concentrazione di R nel latte va da 1 a 3 mcg/ml dopo l'assunzione di una dose di 600 mg. Latte: il rapporto del plasma è di 0,20.
Etambutolo (E)	Sicuro ^{4,5,6}	È ritenuto "compatibile" con l'allattamento al seno. L'E viene secreto nel latte materno. Il picco della concentrazione nel latte è di ca. 1.4 mcg/ml dopo l'assunzione di una dose di 15 mg/Kg. Latte: il rapporto del plasma è di 1:1.
Pirazinamide (Z)	Da evitare ^{4,5} , dati non sufficienti ⁶	La Z viene secreta nel latte materno. Il picco della concentrazione di Z nel latte materno è di circa 1.5 mcg/ml dopo l'assunzione di una dose di 1 g (picco del livello di plasma = 42 mcg/ml).
Ofloxacina (Ofx) / Levofloxacina (Lfx) / Moxifloxacina (Mfx) / Norfloxacina (Nfx) / Ciprofloxacina (Cfx)	Non usare ^{4,5,6}	Il picco della concentrazione di Ofx nel latte è di 2.41 mcg/ml dopo 400 mg per os 2v/die (il picco del livello di plasma è di 2.45 mcg/ml).
Streptomicina (S) / Kanamicina (Km) / Capreomicina (Cm)	Da evitare ^{4,5,6}	È considerato "compatibile" con l'allattamento al seno. La S viene secreta nel latte materno. Latte: il rapporto col plasma è di 0.5-1. Non ci si attende otossicità giacché l'assorbimento orale di S è scarso, tuttavia può causare modifiche alla flora batterica intestinale.
Cicloserina (Cs)	Da evitare ^{4,5}	È considerato "compatibile" con l'allattamento al seno. La Cs viene secreta nel latte materno. La concentrazione di Cs nel latte dopo 250 mg 4v/die varia tra 6-19 mcg/ml (72% dei livelli di siero).
Etionamide (Eto) / Protionamide (Pto)	Da evitare ^{4,5}	Non esistono informazioni in merito alla secrezione di etionamide nel latte materno.
Acido paraminosalicilico (PAS)	Sicuro ⁴	L'acido paraminosalicilico è secreto nel latte materno. Il picco di concentrazione nel latte dopo 1 g era di 1.1 mcg/ml (la concentrazione di plasma era di 70 mcg/ml).
Clofazimina (Cfz)	Da evitare ⁴	Secreta nel latte materno. Nel neonato si presenta pigmentazione.

TB FLAG BAG

La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi
Parte IV - Strumenti per la pratica assistenziale

- * Se un neonato è sottoposto a trattamento farmacologico per la TBC, è bene evitare l'allattamento al seno. Ulteriori farmaci ingeriti dal neonato attraverso il latte materno accrescono il rischio di reazioni avverse.

Note

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (eds). *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.
2. Snider DE, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med*, 144: 589-590, 1984.
3. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*; 93: 137-150, 1994.
4. *CDC Core Curriculum on Tuberculosis*. 3rd edition, 1994.
5. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*, 149: 1359-1374, 1994.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. *Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia*. Ministero della salute.

4.4.8. Trattamento della TBC in situazioni particolari

Questa sezione riporta numerose indicazioni in merito al trattamento della TBC in situazioni particolari. La prima parte è dedicata al trattamento della TBC in gravidanza, nella fase dell'allattamento al seno, nella contraccezione. Si prosegue con indicazioni riservate al trattamento della TBC nei bambini e in individui con patologie specifiche quali il diabete, l'insufficienza renale, l'epilessia, le patologie epatiche, l'HIV, ecc. Al termine sono riportate note bibliografiche di interesse.

Le informazioni sono tratte da *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008*. WHO, 2008.

Introduzione

Il personale che assiste i malati di TBC deve essere in stretta comunicazione sia con gli specialisti infettivologi o pneumologi per la gestione del *follow up* della terapia antitubercolare, sia con gli specialisti che si occupano delle condizioni morbose concomitanti, per individuare, valutare e correggere eventuali interazioni tra terapia anti-TBC e altri farmaci e/o condizioni morbose che possono influire negativamente sul buon esito del trattamento.

In gravidanza

Prima di iniziare un trattamento antitubercolare tutte le donne in età fertile dovrebbero essere testate per la gravidanza. La gravidanza non è una controindicazione al trattamento della TBC attiva, che può porre in grave rischio di vita madre e feto [1, 2].

Comunque, per tutte le donne non gravide in trattamento anti-TBC è fortemente raccomandato di utilizzare metodi contraccettivi per le frequenti e severe reazioni avverse ai farmaci. Le donne gravide dovrebbero essere valutate attentamente, prendendo in considerazione l'età gestazionale e la severità della malattia tubercolare. Dovrebbero essere attentamente valutati i rischi e i benefici del trattamento, con l'obiettivo primario di raggiungere la negativizzazione degli esami microscopici per proteggere la salute della madre e del bambino, sia prima che dopo la nascita.

Linee guida generali

Iniziare il trattamento nel secondo trimestre o al più presto se le condizioni della paziente sono severe. Poiché la maggioranza degli effetti teratogeni avviene nel primo trimestre, la terapia dovrebbe essere ritardata fino al secondo trimestre.

La decisione di posporre l'inizio del trattamento dovrebbe essere concordato tra paziente e medico dopo un'analisi dei rischi e dei benefici. La valutazione deve basarsi primariamente sul giudizio clinico risultante dall'analisi dei segni/sintomi che possono indicare un rischio per la vita e della severità/aggressività della malattia (generalmente caratterizzata dall'entità della perdita di peso e dal coinvolgimento polmonare nelle settimane precedenti).

Quando la terapia è iniziata, dovrebbero essere usati 3 o 4 farmaci ad uso orale di dimostrata efficacia contro il ceppo infettante e quindi al momento della nascita dovrebbero essere aggiunti un farmaco iniettabile e possibilmente altri farmaci [3].

Evitare farmaci iniettabili. In generale, gli aminoglicosidici non dovrebbero essere usati in donne gravide e potrebbero essere particolarmente ototossici nello sviluppo fetale.

Evitare l'etionamide (non in commercio in Italia). L'etionamide può aumentare il rischio di nausea e vomito associato alla gravidanza, e in studi in animali sono stati osservati effetti teratogenici. Se possibile, l'etionamide dovrebbe essere evitata in donne gravide.

Allattamento al seno

Una donna che sta allattando al seno e ha una TBC dovrebbe ricevere un pieno regime di terapia antitubercolare. Una terapia tempestiva e appropriata è il miglior modo per prevenire la trasmissione dei bacilli tubercolari da madre a bambino.

Nelle madri che allattano, la maggior parte dei farmaci antitubercolari sarà presente nel latte solo in bassa concentrazione rispetto ai dosaggi utilizzati nei bambini. Non sono stati stabiliti gli effetti sui bambini di un regime per tubercolosi resistente.

Quindi, in alternativa all'allattamento al seno si raccomanda di utilizzare formulazioni di latte artificiale.

Contracezione

Non ci sono controindicazioni all'uso di contraccettivi orali in regimi non contenenti rifampicina. Le pazienti che hanno episodi di vomito subito dopo l'assunzione del contraccettivo orale possono essere a rischio di ridotto assorbimento e quindi di ridotta efficacia. A queste pazienti si dovrebbe consigliare l'assunzione di contraccettivi in momenti distanziati per evitare il rischio di vomito causato dal trattamento antitubercolare. Le pazienti che vomitano sistematicamente entro 2 ore dall'assunzione del contraccettivo orale dovrebbero utilizzare metodi barriera di contraccezione finché non può essere tollerato l'intero ciclo mensile di pillole contraccettive.

Per le pazienti con TBC mono o poliresistente ma suscettibile alla rifampicina, la rifampicina interagisce con i farmaci contraccettivi riducendone l'efficacia. Pertanto le possibili soluzioni sono scegliere tra consultare il medico e valutare l'assunzione di un contraccettivo orale contenente una dose più alta di estrogeni (50 µg), oppure usare un'altra forma di contraccezione.

Bambini

I bambini con TBC resistente generalmente hanno acquisito un'infezione con resistenza primaria trasmessa da un caso indice. Anche se i bambini sono frequentemente negativi alla coltura, questa deve essere sempre eseguita, a maggior ragione in caso di rischio di TBC resistente, poiché è importante l'esecuzione dell'antibiogramma per scegliere la terapia ed evitare di esporre i bambini a farmaci tossici non necessari.

Ci sono limitate esperienze sull'impiego nei bambini dei farmaci di seconda linea per periodi estesi. I rischi e i benefici di ogni farmaco dovrebbero essere attentamente considerati al momento della scelta del regime terapeutico. È importante fin dall'inizio informare chiaramente i familiari.

La TBC resistente è rischiosa per la vita e nei bambini nessun farmaco antitubercolare ha controindicazioni assolute. Bambini che hanno ricevuto un trattamento per TBC resistente generalmente tollerano bene i farmaci di seconda linea [4, 5].

Nonostante i fluorochinoloni abbiano mostrato di ritardare la crescita della cartilagine in cuccioli di cane [6], il loro uso non ha mostrato effetti simili negli umani [7, 8]. Si considera che il beneficio del trattamento della TBC resistente con i fluorochinoloni nei bambini superi qualsiasi rischio.

In aggiunta, etionamide, PAS e cicloserina sono stati usati efficacemente nei bambini e sono ben tollerati.

In generale, i farmaci antitubercolari dovrebbero essere dosati in accordo con il peso corporeo. Il monitoraggio mensile del peso è quindi di particolare importanza nei casi pediatrici, per l'aggiustamento dei dosaggi in relazione alle variazioni di peso dei bambini [9].

Tutti i farmaci, inclusi i fluorochinoloni, dovrebbero essere somministrati alle dosi più elevate ogni volta sia possibile, ad eccezione dell'etambutolo.

L'etambutolo dovrebbe essere somministrato a 15 mg/Kg, e non a 25 mg/Kg come a volte utilizzato negli adulti con TBC resistente, poiché il monitoraggio per la neurite ottica nei bambini è più difficile.

Nei bambini che inizialmente sono negativi alla coltura, è difficile valutare il fallimento del trattamento. Anomalie persistenti all'Rx del torace non implicano necessariamente una mancanza di miglioramento. Nei bambini, la perdita di peso o, più comunemente, il ridotto accrescimento è di particolare importanza e spesso uno dei primi (se non l'unico) segni di fallimento terapeutico. Questo è un altro motivo importante per monitorare il peso nei bambini.

Evidenze aneddotiche suggeriscono che gli adolescenti sono ad alto rischio di esiti sfavorevoli del trattamento. La diagnosi precoce, un supporto sociale forte, il *counseling* individuale e familiare e una stretta relazione con i sanitari possono aiutare a migliorare gli esiti di questo gruppo.

Diabete mellito

Pazienti diabetici con TBC resistente sono a rischio di esiti sfavorevoli. Inoltre, la presenza di diabete mellito può potenziare gli effetti avversi dei farmaci anti-TBC, in particolare la disfunzione renale e la neuropatia periferica. Il diabete deve essere gestito strettamente in associazione con il trattamento della TBC resistente. Gli ipoglicemizzanti orali non sono controindicati durante il trattamento anti TBC, ma potrebbero richiedere un aumento del dosaggio. L'uso di etionamide o protionamide (non in commercio in Italia) può rendere molto più difficile il controllo dei livelli di insulina. La creatinina e i livelli di potassio dovrebbero essere monitorati più frequentemente, settimanalmente per il primo mese e mensilmente in seguito.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale causata da TBC cronica o da precedenti trattamenti con aminoglicosidi non è rara. Dovrebbe essere prestata grande attenzione nel somministrare farmaci di seconda linea in pazienti con insufficienza renale; i dosaggi e gli intervalli tra le assunzioni dovrebbero essere aggiustati in accordo con i livelli di *clearance* della creatinina (vedi Tabella).

Tabella Aggiustamento dei dosaggi nei soggetti con insufficienza renale^{ab}

FARMACO	Cambiare la frequenza?	Dosi raccomandate ^c e frequenza per <i>clearance</i> della creatinina <30ml/minuto o per pazienti in emodialisi
Isoniazide	Non cambiare	300 mg 1v al giorno o 900 mg 3v/settimana
Rifampicina	Non cambiare	600 mg 1v al giorno o 600 mg 3v/settimana
Pirazinamide	Cambiare	25-35 mg/Kg per dose 3v/settimana (no quotidiano)
Etambutolo	Cambiare	15-25 mg/Kg per 3v/settimana (no quotidiano)
Ofloxacina	Cambiare	600-800 mg per 3v/settimana (no quotidiano)
Levofloxacina	Cambiare	750-1.000 mg per 3v/settimana (no quotidiano)
Moxifloxacina	Non cambiare	400 mg 1v al giorno
Cicloserina	Cambiare	250 mg 1v al giorno, o 500 mg 3v/settimana ^d
Protionamide ^g	Non cambiare	250-500 mg per dose (quotidiano)
Etionamide ^g	Non cambiare	250-500 mg per dose (quotidiano)
Acido para-aminosalicilico ^e	Non cambiare	4 g/dose, 2v al giorno
Streptomina	Cambiare	12-15 mg/Kg per 2v o 3v/settimana (no quotidiano) ^f
Capreomicina ^g	Cambiare	12-15 mg/Kg per 2v o 3v/settimana (no quotidiano) ^f
Kanamicina	Cambiare	12-15 mg/Kg per 2v o 3v/settimana (no quotidiano) ^f
Amikacina	Cambiare	12-15 mg/Kg per 2v o 3v/settimana (no quotidiano) ^e

Note

- ^a Adattato da *Treatment of tuberculosis (11)*.
- ^b Per i farmaci del Gruppo 5 vedere le raccomandazioni delle ditte produttrici sui dosaggi nell'insufficienza renale.
- ^c Per avvantaggiarsi dell'effetto battericida dipendente dalla concentrazione di molti farmaci anti-TBC, devono essere prescritte le dosi standard finché non si manifesti intolleranza.
- ^d L'appropriatezza della dose quotidiana con 250 mg non è stata stabilita. È necessario un monitoraggio attento per evidenziare eventuale neurotossicità (se possibile, si consiglia di misurare la concentrazione sierica e di aggiustare la dose).
- ^e Le formulazioni di sale di sodio del PAS potrebbero causare un eccessivo carico di sodio e dovrebbero essere evitate in pazienti con insufficienza renale. Le formulazioni di PAS che non usano i sali di sodio possono essere usate senza rischio di ritenzione di sodio.
- ^f Particolare attenzione dovrebbe essere usata riguardo agli agenti iniettabili in pazienti con danno della funzionalità renale in quanto aumenta il rischio sia di ototossicità che di nefrotossicità.
- ^g Non in commercio in Italia.

Pazienti con disordini epatici

I farmaci di prima linea associati con epatotossicità sono isoniazide, rifampicina e pirazinamide. La rifampicina è meno probabile che causi danno epatocellulare, nonostante possa determinare ittero colestatico. La pirazinamide è la più epatotossica dei tre farmaci di prima linea. Anche tra i farmaci di seconda linea, PAS, etionamide e protionamide (non in commercio in Italia) possono essere epatotossici, ma meno rispetto ai farmaci di prima linea. Raramente si manifesta epatite con i fluorochinoloni. Pazienti con una storia pregressa di malattie epatiche possono ricevere il classico regime per la TBC (anche resistente) escludendo che vi siano evidenze cliniche di malattia epatica cronica severa, infezioni virali latenti, storie recenti di epatite acuta o abuso di alcool. Comunque, in questi pazienti possono verificarsi più frequentemente reazioni epatotossiche ai farmaci anti-TBC e pertanto dovrebbero essere ben monitorati. In generale, pazienti con malattia epatica cronica non dovrebbero ricevere pirazinamide. Tutti gli altri farmaci possono essere usati, ma è consigliato uno stretto monitoraggio degli enzimi epatici. Se si verifica un significativo aggravamento dell'infiammazione epatica, devono essere interrotti i farmaci che potrebbero essere responsabili. Raramente, un paziente con TBC può avere un'epatite acuta concomitante che non è correlata alla TBC o al trattamento antitubercolare. In questo caso, è necessario prendere una decisione in base alla clinica. In alcuni casi, è possibile sospendere il trattamento anti-TBC fino alla risoluzione della fase acuta dell'epatite. In altri casi quando il trattamento TBC è necessario nonostante l'epatite, la soluzione più sicura è combinare 4 farmaci non epatotossici.

Pazienti epilettici

Alcuni pazienti in trattamento per TBC potrebbero avere un'anamnesi remota o recente per crisi epilettiche. In primo luogo si valuti se tali disturbi sono sotto controllo e se il paziente sta assumendo terapia antiepilettica. Se le crisi epilettiche non sono sotto controllo, sarà necessario iniziare o aggiustare la terapia antiepilettica prima di introdurre anche la terapia per TBC. Inoltre, deve essere corretta ogni altra condizione o causa sottostante di crisi epilettiche. La cicloserina (non in commercio in Italia) dovrebbe essere evitata in pazienti con epilessia attiva e non ben controllata con i farmaci. Comunque, in casi in cui la cicloserina sia un farmaco essenziale per il trattamento, può essere somministrato e i farmaci antiepilettici devono essere modificati in relazione alla risposta. I rischi e i benefici dell'utilizzo di cicloserina dovrebbero essere discussi con il paziente e la decisione se assumerla deve essere concordata. In casi mono e poli-resistenti, l'uso di isoniazide e rifampicina può interferire con farmaci antiepilettici. Le interazioni con altri farmaci devono essere considerate prima del loro utilizzo. L'epilessia che si presenta per la prima volta durante il trattamento anti-TBC è probabilmente un effetto avverso a uno dei farmaci del trattamento.

Disordini psichiatrici

Per i pazienti psichiatrici è consigliabile una valutazione da parte di operatori sanitari formati in psichiatria prima dell'inizio del trattamento per TBC (in particolare se resistente). La valutazione iniziale documenta la presenza di una condizione psichiatrica esistente e stabilisce lo stato basale di riferimento da comparare in caso si sviluppino nuovi sintomi durante il trattamento.

Ogni malattia psichiatrica identificata all'inizio o durante il trattamento deve essere ben gestita. È elevata l'incidenza di depressione e di ansia in pazienti con TBC resistente, spesso collegate con la cronicità e fattori socio-economici di stress associati alla malattia. Il trattamento con farmaci psichiatrici, il *counseling* individuale e/o la terapia di gruppo possono essere necessari per gestire la sofferenza del paziente dovuta a una condizione psichiatrica o a un evento psichiatrico causato dai farmaci. La terapia di gruppo è molto importante nel supporto ai pazienti con TBC multiresistente e può essere utile per pazienti con o senza condizioni psichiatriche. Durante la terapia di gruppo devono essere messe in atto misure adeguate per prevenire il rischio di trasmissione dell'infezione. L'uso di cicloserina (non in commercio in Italia) non ha controindicazioni assolute per i pazienti psichiatrici. Eventi avversi della cicloserina possono essere più frequenti nei pazienti psichiatrici, ma i benefici di utilizzare questo farmaco possono superare i rischi di effetti collaterali. In tal caso è comunque raccomandato uno stretto monitoraggio. Emergenze psichiatriche includono psicosi, ideazioni suicide e ogni condizione del paziente che può mettere in pericolo se stesso o gli altri.

Dipendenza da sostanze

Ai pazienti tossicodipendenti dovrebbe essere offerto un trattamento per i loro disturbi di dipendenza da sostanze. Deve essere fortemente incoraggiata l'assoluta astinenza da alcool o altre sostanze, nonostante il consumo attivo non sia una controindicazione per il trattamento anti-TBC. Se il trattamento è ripetutamente interrotto a causa della dipendenza del paziente, la terapia dovrebbe essere sospesa finché non siano state prese misure per assicurare l'aderenza. Una supervisione dell'assunzione della terapia (DOT: *directly observed therapy*) ben eseguita permette di mantenere il contatto con i pazienti e il supporto da parte dei servizi sanitari, con miglioramento del trattamento anche in pazienti tossicodipendenti. La cicloserina (non in commercio in Italia) ha una maggiore incidenza di eventi avversi nei pazienti con dipendenza da alcool o altre sostanze (come nei pazienti psichiatrici), in particolare una maggiore incidenza di crisi epilettiche. Comunque, se la cicloserina è considerata importante per il regime terapeutico, può essere usata con stretto monitoraggio degli eventi avversi, che quindi possono essere adeguatamente trattati.

Pazienti con HIV

Per le importanti interazioni tra infezione HIV e TBC si rimanda a manuali più specialistici.

Bibliografia

1. Figueroa-Damián R., Arredondo-García J.L. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Archives of Medical Research*, 32 (1): 66-69, 2001.
2. Brost B.C., Newman R.B. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 24 (3): 659-673, 1997.
3. Duff P. Antibiotic selection in obstetric patients. *Infectious Disease Clinics of North America*, 11 (1): 1-12, 1997.

4. Swanson D.S., Starke J.R. Drug resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatric Clinics of North America*, 42 (3): 553-581, 1955.
5. Mukherjee J.S. *et al.* Clinical and programmatic considerations in the treatment of MDR-TB in children: a series of 16 patients from Lima, Peru. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 7 (7): 637-644, 2003.
6. Takizawa T. *et al.* The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Human and Experimental Toxicology*, 18 (6): 392-329, 1999.
7. Warren R.W. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 16 (1): 118-122, 1997.
8. Hampel B., Hullmann R., Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use - safety report. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 16 (1): 127-129, 1997.
9. Loebstein R., Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Pediatric Review*, 19 (12): 423-428, 1998.
10. Siberry G.K., Iannone R. (eds). *The Harriet Lane handbook*. 15th ed. Baltimore, Mosby, 2000.
11. Centers for Disease Control and Prevention, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 52 (RR11): 1-77, 2003.

4.4.9. Interazioni farmacologiche con rifampicina

Farmaco (F)/ Classe di farmaci (CF)	Certezza dell'interazione	Parametri/sintomi da monitorare	Modifica dosaggio farmaco	Commenti
Aloperidolo	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Anticoagulanti orali	BD	INR (international normalized ratio)	Se necessario ↑CF	/
Antiemetici 5HT3	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑CF	Eventualm. usare F alternativo
B-bloccanti	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑ propranololo o metoprololo	/
Buspirone	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	Eventualm. usare F alternativo
Caspofungina	RR	Risposta clinica	↑ F a 70 mg/die	/
Chinidina	BD	[] sierica F, aritmie	Se necessario ↑F	/
Chinino	RR	Risposta clinica	/	Eventualm. usare F alternativo
Ciclosporina	BD	[] sierica F	Se necessario ↑F	/
Citalopram	RR/NUS	Risposta clinica	/	/
Claritromicina	NUS/RR	*Segni e sintomi di infezione	*Se indispensabile: ↑F	EVITARE ASSOCIAZIONE: usare F alternativo. Se indispensabile, vedi*
Cloramfenicolo	NUS	[] sierica F	Se necessario ↑F	/
Clozapina	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	Eventualm. usare F alternativo
Contraccettivi orali	BD	/	/	<i>Counseling</i> e controllo alternativo delle nascite
Dapsone	NUS	Risposta clinica, effetti tossici ematologici		Ulteriori studi per la profilassi per <i>P. carinii</i>
Diazepam	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Digitossina	BD	[] sierica F, aritmie e scompenso cardiaco	/	/
Digossina orale	NUS	[] sierica F, aritmie e scompenso cardiaco	/	/
Diltiazem	NUS	Risposta clinica*	Dosaggi elevati di F potrebbero essere inadeguati*	*Usare F alternativo
Disopiramide	NUS	Aritmie	Se necessario ↑F	/
Doxiciclina	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/

TB FLAG BAG
La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi
Parte IV - Strumenti per la pratica assistenziale

Farmaco (F)/ Classe di farmaci (CF)	Certezza dell'interazione	Parametri/sintomi da monitorare	Modifica dosaggio farmaco	Commenti
Everolimus	RR	[] sierica F, risposta clinica	Se necessario ↑F	Eventualm. usare F alternativo
Fenitoina	BD	[] sierica F, crisi epilettiche	Se necessario ↑F	/
Fluconazolo	NUS/RR	Risposta clinica e microbiologica	Se necessario ↑F	Riduzione della [] sierica minore rispetto ad altri azoli
Gefitinib	RR	/	°Se indispensabile: ↑F	EVITARE ASSOCIAZIONE: usare F alternativo. Se indispensabile, vedi°
Glucocorticoidi	BD	/	↑ di 2-3 volte CF	/
Imatinab	RR	/	^Se indispensabile ↑F	EVITARE ASSOCIAZIONE: usare F alternativo. Se indispensabile, vedi^
Inibitori del HMG-CoA riduttasi (simvastatin)	BD	[] lipidi	Se necessario ↑simvastatina	/
Inibitori del HMG-CoA riduttasi (atorvastatin, pravastatin)	RR	[] colesterolo	/	/
Inibitori della ciclo-ossigenasi 2 (COX 2) (celecoxib, rofecoxib)	RR	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Itraconazolo/ketoconazolo	BD	§Risposta clinica	§Se indispensabile ↑F	EVITARE ASSOCIAZIONE: usare F alternativo. Se indispensabile, vedi§
Levotiroxina	NUS	TSH	Se necessario ↑F	/
Lorazepam	RR	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Losartan	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Meflochina	RR/NUS	/	/	EVITARE ASSOCIAZIONE: usare F alternativo
Meglitinidi (repaglinide, nateglinide)	RR	[] glucosio sierico, risposta clinica	Modificare in base a [] glucosio sierico	/
Metadone	BD	Risposta clinica, sintomi astinenza	↑ F	/
Metronidazolo	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Micofenolato mofentil	RR	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Midazolam/triazolam	BD	/	/	EVITARE ASSOCIAZIONE: usare F alternativo

TB FLAG BAG
La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi
Parte IV - Strumenti per la pratica assistenziale

Farmaco (F)/ Classe di farmaci (CF)	Certezza dell'interazione	Parametri/sintomi da monitorare	Modifica dosaggio farmaco	Commenti
Nifedipina	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	Usare CF alternative
Nilvadipina	RR	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Nortriptilina	NUS	[] sierica F, risposta clinica	/	/
Oppiacei (morfina, codeina)	NUS	Risposta clinica, controllo del dolore	/	/
Oppiacei (fentanil)	RR	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Praziquantel	RR	Risposta clinica	/	Eventualm. usare F alternativo
Propafenone	BD	Risposta clinica	Se necessario ↑F	Eventualm. usare F alternativo
Sertralina	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Sulfaniluree	NUS	[] glucosio sierico, risposta clinica	Modificare in base a [] glucosio sierico	/
Sulfaniluree (gliclazide, glimepiride)	RR	[] glucosio sierico, risposta clinica	Modificare in base a [] glucosio sierico	/
Tacrolimus	BD	[] sierica F, risposta clinica	Se necessario ↑F	Eventualm. usare F alternativo
Tamoxifene/toremifene	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Teofillina	BD	[] sierica F	Se necessario ↑F	/
Tiazolidinedioni (rosiglitazone, pioglitazone)	RR	[] glucosio sierico, risposta clinica	Modificare in base a [] glucosio sierico	/
Tocainide	NUS	Aritmie	Se necessario ↑F	/
Trimetoprim/sulfametoxazolo	RR	Risposta clinica	Se necessario ↑F	/
Verapamil	BD	+Risposta clinica	+Dosaggi elevati di F potrebbero essere inadeguati*	Usare F alternativo+
Zolpidem	NUS	Risposta clinica	Se necessario ↑F	Eventualm. usare F alternativo

Fonte: Baciewicz A.M. *et al.* Update on Rifampin and Rifabutin Drug Interactions. *Am J Med Sci*, 335 (2): 126-136, 2008.

BD = ben documentata NUS = necessari ulteriori studi RR = riportata recentemente

* ^{1,2}, Adattato da Baciewicz *et al.* ³ Borcharding *et al.* ⁴ Strayhorn *et al.* ⁵ Finch *et al.*

Correggere attentamente le dosi se la rifampicina è usata in maniera discontinuativa. L'effetto dell'induzione dell'enzima si riduce gradualmente dopo 1-2 settimane o più.

Tabella Riduzione delle concentrazioni dei farmaci antiretrovirali in associazione con rifampicina e rifabutina

	Riduzione % con rifampicina	Riduzione % con rifabutina
Indinavir	89	32
Ritonavir	35	0
Ritonavir/Lopinavir	75	0
Nelfinavir	82	0-32*
Atazanavir	72	+15
Fosamprenavir	82**	15**
Ritonavir/Darunavir	NR	ND
Ritonavir/Tipranavir	NR	ND
Saquinavir	84	40
Delavirdina	96	80
Nevirapina	20-58	16
Efavirenz	25	0

Fonte: Baciewicz A.M. *et al.* Update on Rifampin and Rifabutin Drug Interactions. *Am J Med Sci*, 335 (2): 126-136, 2008.

* 32% con 750 mg q8h e nessun cambiamento se 1250 mg q12h.

** Dati basati su studi con amprenavir; si dovrebbero attendere risultati simili con fosamprenavir, un pro-farmaco di amprenavir.

+ Rifabutina aumenta i livelli di atazanavir del 15%.

NR non raccomandato

ND no dati

4.5. Effetti collaterali dei farmaci antitubercolari e loro gestione

4.5.1. Gestione degli effetti collaterali della terapia antitubercolare

Effetti collaterali	Farmaci responsabili	Gestione
MAGGIORI		<i>SOSPENDERE i farmaci anti-TBC considerati responsabili e INVIO URGENTE allo specialista</i>
Rash cutaneo (con o senza prurito)	Isoniazide, rifampicina, pirazinamide, streptomycin	SOSPENDERE tutti i farmaci anti-TBC
Ittero (escluse altre cause), epatite	Isoniazide, pirazinamide, rifampicina	SOSPENDERE tutti i farmaci anti-TBC
Confusione (sospetto di insufficienza epatica acuta da farmaci se c'è ittero)	La maggior parte di farmaci anti-TBC	SOSPENDERE tutti i farmaci anti-TBC
Deficit visivo (escluse altre cause)	Etambutolo	SOSPENDERE l'etambutolo
Shock, porpora, insufficienza renale acuta	Rifampicina	SOSPENDERE la rifampicina
Ridotta produzione di urine	Streptomycin	SOSPENDERE la streptomycin
Deficit uditivi (no cerume all'otoscopia)	Streptomycin	SOSPENDERE la streptomycin
Capogiri (vertigine e nistagmo)	Streptomycin	SOSPENDERE la streptomycin
MINORI		<i>PROSEGUIRE i farmaci anti-TBC e CONTROLLARE i dosaggi</i>
Anoressia, nausea, dolore addominale	Pirazinamide, rifampicina, isoniazide	Dare i farmaci con poco cibo o appena prima di andare a letto, consigliare ai pazienti di ingerire le compresse con piccoli sorsi di acqua. Se i sintomi persistono o peggiorano, o si presentano VOMITO PROTRATTO o SANGUINAMENTO, SOSPENDERE i farmaci anti-TBC probabilmente responsabili e INVIO URGENTE allo specialista
Dolore articolare	Pirazinamide	Aspirina o FANS o paracetamolo
Brucciore, anestesia o formicolio a mani o piedi	Isoniazide	Piridossina 10-50 mg/die
Sonnolenza	Isoniazide	Rassicurare. Dare i farmaci prima di andare a letto.
Urine e fluidi corporei arancioni/rossi	Rifampicina	Rassicurare. Al momento dell'inizio del trattamento i pazienti dovrebbero essere sempre informati di questo e di altri effetti collaterali.
Sindrome influenzale (febbre, brividi, malessere, cefalea, dolore alle ossa)	Rifampicina a dosaggi intermittenti	Cambiare regime da dosaggi intermittenti a dosaggi quotidiani.

Fonte: *Treatment of tuberculosis Guidelines*. 4^o edition, WHO, 2009.

4.5.2. Effetti indesiderati dei farmaci tubercolari di prima scelta: isoniazide*

Reazione	Descrizione
Aumento asintomatico delle transaminasi	Nel 10-20% dei soggetti a cui viene somministrata l'isoniazide come terapia preventiva per il trattamento dell'infezione tubercolare latente, si presenta un aumento del livello delle transaminasi fino a 5 volte superiore il limite normale. I livelli enzimatici di solito rientrano nella norma anche se si prosegue con la somministrazione del farmaco.
Epatopatia	Dati recenti indicano che l'incidenza dell'epatopatia è più bassa di quanto si ritenesse. In uno studio su 11.141 soggetti affetti da tubercolosi in area urbana è stato dimostrato che l'incidenza dell'epatopatia è dello 0,1-0,15% nei soggetti in cui è stata somministrata l'isoniazide come terapia preventiva dell'infezione tubercolare latente. Studi precedenti avevano stimato un tasso di epatopatia in soggetti sottoposti a isoniazide dello 0,6%. Nella metanalisi il tasso di epatopatia era dell'1,6% quando l'isoniazide veniva somministrata con altri farmaci. Il rischio si presentava infatti maggiore quando il farmaco era combinato con la rifampicina: una media del 2,7% in 19 report. Nell'uso dell'isoniazide quale farmaco unico, il rischio accresceva con l'accrescere dell'età: è insolito in soggetti al di sotto dei 20 anni, ma colpisce il 2% dei soggetti tra i 50 e i 64 anni. Il rischio potrebbe aumentare anche in soggetti con patologie al fegato, in coloro che presentano una storia di abuso di alcool e nel periodo post-parto, in particolare nelle donne di origine ispanica.
Epatite fulminante	Secondo un'ampia indagine il tasso di epatite fulminante si attesta allo 0,023%, tuttavia studi più recenti indicherebbero un tasso sostanzialmente più basso. Il rischio sembra aumentato nelle donne. La morte è stata associata a somministrazioni continuative di isoniazide nonostante l'insorgere dei sintomi dell'epatite.
Neurotossicità periferica	Si tratta di un effetto dose-dipendente ed è poco comune (<0,2 %) in dosaggi convenzionali. Il rischio aumenta in soggetti che presentano altre condizioni che possono essere associate a neuropatia, come deficit nutrizionali, diabete, infezione da HIV, insufficienza renale, alcolismo, così come in donne gravide o che allattano. L'integrazione di piridossina (10-40 mg/giorno) è raccomandata nel caso di pazienti in queste condizioni per aiutarli a prevenire la neuropatia.
Effetti sul sistema nervoso centrale	Effetti avversi quali disartria, irritabilità, sincopi, disforia e difficoltà di concentrazione sono stati riferiti ma non sono stati quantificati.
Sindrome simil-lupus	Circa il 20% dei soggetti cui viene somministrata l'isoniazide sviluppa anticorpi antinucleari. Meno dell'1% sviluppa un lupus erimatoso che costringe a sospendere la somministrazione del farmaco.
Reazioni di ipersensibilità	Sono rare reazioni quali febbre, dermatite, sindrome di Stevens-Johnson, anemia emolitica, vasculite e neutropenia.
Intossicazione da monoammine (istamina/tiramina)	È stato riportato che possono presentarsi tali intossicazioni dopo l'ingestione di alimenti o bevande - come formaggio e vino - con alta concentrazione di monoammine.
Dissenteria	L'uso di alcuni preparati liquidi di isoniazide è associato a dissenteria perché contengono sorbitolo.

Uso in gravidanza	L'uso di isoniazide è considerato sicuro in gravidanza; tuttavia potrebbe crescere il rischio di contrarre l'epatite nel periodo perinatale. L'integrazione di piridossina (10-40 mg/giorno) è raccomandata quando l'isoniazide viene somministrata in gravidanza. È importante notare che i preparati multivitaminici presentano quantità di piridossina variabili ma che generalmente sono inferiori a 25 mg/giorno e pertanto potrebbero non fornire un'adeguata integrazione.
Monitoraggio del paziente	Non è necessario monitorare costantemente il paziente. Tuttavia, in pazienti con pre-esistenti patologie al fegato o che hanno sviluppato alterazioni epatiche anomale tali da non richiedere la sospensione del farmaco, gli indici di funzionalità epatica andrebbero monitorati con cadenza mensile e quando si presentano i sintomi. Le concentrazioni sieriche di fenitoina e di carbamazepina possono aumentare in soggetti che assumono isoniazide. Comunque nell'associazione con rifampicina, l'effetto dell'isoniazide nelle concentrazioni sieriche degli antiepilettici è controbilanciato dalla diminuzione causata dalla rifampicina. Perciò è importante misurare le concentrazioni sieriche di questi farmaci in pazienti che assumono isoniazide con o senza rifampicina, così come è importante regolare le dosi se necessario.

* Fonte: American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. *MMWR*, S2 (No. RR-11), 2003.

4.5.3. Effetti indesiderati dei farmaci tubercolari di prima scelta: rifampicina*

Reazione	Descrizione
Reazioni cutanee	Prurito, con o senza dermatite, si manifesta nel 6% dei soggetti ma è generalmente circoscritto. Questa reazione non sempre rappresenta una reale ipersensibilità ed è pertanto possibile continuare il trattamento farmacologico. Reazioni più gravi sono rare, si manifestano infatti solo nello 0,07-0,03% dei pazienti.
Reazioni gastrointestinali (nausea, anoressia, dolore addominale)	L'incidenza è variabile, ma i sintomi sono raramente così gravi da rendere necessaria la sospensione del farmaco.
Sindrome simil-influenzale	Può manifestarsi nello 0,4-0,7% dei soggetti a cui sono stati somministrati 600 mg 2 volte a settimana, mentre non accade in caso di somministrazione giornaliera della stessa dose. È molto più probabile che i sintomi si manifestino in caso di somministrazione intermittente di un dosaggio maggiore.
Epatossicità	Può manifestarsi iperbilirubinemia asintomatica passeggera nello 0,6% dei soggetti cui si somministra il farmaco. Possono anche manifestarsi epatiti più gravi di tipo colestatico. L'epatite è più comune quando il farmaco viene somministrato in combinazione con isoniazide (2,7%) che non quando somministrato da solo (quasi lo 0%) o con altri farmaci diversi dall'isoniazide (1,1%).
Gravi reazioni immunologiche	Oltre le reazioni cutanee e alla sindrome simil-influenzale, si possono manifestare reazioni mediate dal sistema immunitario; tra queste la trombocitopenia, l'anemia emolitica, l'insufficienza renale acuta e la porpora trombocitopenica. Queste reazioni sono rare, ognuna si manifesta con una percentuale inferiore allo 0,1%.
Colorazione arancione dei fluidi corporei (escreato, urine, sudore, lacrime)	Si tratta di un effetto universale del farmaco. I pazienti dovrebbero essere avvisati dell'effetto quando iniziano il trattamento. Le lenti a contatto morbide, così come gli abiti, possono macchiarsi permanentemente.
Interazioni del farmaco dovute all'induzione di enzimi epatici microsomiali	Esistono alcune interazioni farmacologiche con potenziali serie conseguenze. Preoccupa in particolare la riduzione - spesso a livelli di inefficacia - di concentrazioni sieriche di farmaci comuni quali i contraccettivi orali, il metadone e il warfarin. Inoltre esistono importanti interazioni tra rifampicina e agenti antiretrovirali.
Monitoraggio del paziente	Non è necessario monitorare costantemente il paziente. Tuttavia, la rifampicina provoca numerose interazioni farmacologiche che possono rendere necessarie regolari misurazioni delle concentrazioni sieriche del farmaco in questione.

* Fonte: American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. *MMWR*, S2 (No. RR-11), 2003.

4.5.4. Effetti indesiderati dei farmaci tubercolari di prima scelta: rifabutina*

Reazione	Descrizione
Tossicità ematologica	In un <i>trial</i> controllato verso placebo in doppio cieco, a cui hanno preso parte pazienti con AIDS avanzata (numero di cellule CD4 <200/ml), si è manifestata la neutropenia nel 25% dei casi contro il 20% dei pazienti cui era stato somministrato un placebo (p=0,03). Nel 2% dei pazienti cui era stato somministrato il farmaco si è manifestata una neutropenia sufficientemente grave da richiedere la sospensione del farmaco. L'effetto è dose-dipendente; si manifesta più frequentemente nel caso di somministrazione giornaliera che non nel caso di somministrazione intermittente della stessa dose. In numerosi recenti studi su pazienti con o senza infezione da HIV, né la neutropenia né la trombocitopenia erano associate alla rifabutina.
Uveite	Si tratta di una complicazione che si manifesta raramente (<0,01%) quando il farmaco viene somministrato da solo alla dose standard (300 mg al giorno). L'evento si manifesta con maggiore frequenza (8%) con dosi più elevate o quando la rifabutina viene usata in combinazione con macrolidi che ne riducono la <i>clearance</i> . L'uveite si può manifestare anche con altri farmaci che riducono la <i>clearance</i> , come gli inibitori della proteasi e gli agenti antifungini azolici.
Sintomi gastrointestinali	Questi sintomi si presentano nel 3% dei pazienti con infezione da HIV avanzata a cui si somministrano 300 mg/giorno. In studi successivi non è stata registrata una crescita dell'incidenza dei sintomi gastrointestinali tra pazienti sottoposti a rifabutina.
Poliartralgia	Questo sintomo si è presentato nell'1-2% dei soggetti che hanno ricevuto una dose standard di 300 mg. Si presenta più comunemente a dosi superiori. Non sono state registrate poliartralgie in studi recenti che hanno coinvolto sia pazienti con infezione da HIV, sia pazienti senza infezione.
Epatossicità	L'elevazione asintomatica degli enzimi epatici registrata è simile a quella registrata nel caso della rifampicina. L'epatite si manifesta con una percentuale inferiore all'1% in pazienti cui viene somministrato il farmaco.
Pseudoittero	Di solito è circoscritto e si risolve sospendendo la somministrazione del farmaco.
Dermatite	Sebbene inizialmente sia stato riferito che si manifesta nel 4% dei pazienti con infezione da HIV avanzata, studi successivi hanno suggerito che la dermatite solo raramente è associata alla rifabutina (<0,1%).
Sindrome simil-influenzale	La sindrome simil-influenzale è rara (<0,1%) nei pazienti che assumono rifabutina.
Uso in gravidanza	Non esistono dati sufficienti per raccomandare l'uso di rifabutina in gravidanza; il farmaco dovrebbe essere usato con cautela durante la gestazione.
Monitoraggio del paziente	Il monitoraggio è simile a quello raccomandato per la rifampicina. Sebbene con la rifabutina le interazioni farmacologiche si presentino meno problematiche, queste si manifestano lo stesso e richiedono un attento monitoraggio.

* Fonte: American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. *MMWR*, S2 (No. RR-11), 2003.

4.5.5. Effetti indesiderati dei farmaci tubercolari di prima scelta: pirazinamide*

Reazione	Descrizione
Epatossicità	Studi in cui sono state utilizzate dosi di 40-70 mg/Kg al giorno riportano alti livelli di epatossicità. Tuttavia, in <i>trial</i> in cui la pirazinamide è stata impiegata in associazione con altri farmaci, compresa l'isoniazide, la tossicità epatica si è manifestata raramente a dosi di 25 mg/Kg al giorno o inferiori. In uno studio, tuttavia, l'epatossicità attribuibile alla pirazinamide usata in dosi standard si è presentata con una percentuale dell'1% circa.
Sintomi gastrointestinali (nausea, vomito)	Una leggera nausea e una leggera anoressia sono comuni a dosi standard. Nausea grave e vomito sono rari, tranne nei casi in cui si usano alti dosaggi.
Poliartralgia non gottosa	Le poliartralgie possono manifestarsi fino nel 40% dei pazienti che assumono dosi giornaliere di pirazinamide. Quest'ultima raramente richiede modifiche del dosaggio o la sospensione del farmaco. Il dolore generalmente risponde all'aspirina o ad altri farmaci antinfiammatori non-steroidi. In <i>trial</i> clinici con pirazinamide, durante la fase iniziale del trattamento le artralgie non hanno rappresentato un problema significativo.
Iperuricemia asintomatica	Si tratta di un effetto indesiderato frequente e generalmente non ha conseguenze avverse.
Artrite gottosa acuta	La gotta acuta è rara ad eccezione di casi con gotta pre-esistente; quest'ultima è generalmente una controindicazione all'uso del farmaco.
Dermatite passeggera morbilliforme	Questo effetto è generalmente circoscritto e non richiede la sospensione del farmaco.
Dermatite	La pirazinamide può causare dermatite fotosensibile.
Monitoraggio del paziente	Misurazioni della concentrazione di acido urico sierico non sono raccomandate di <i>routine</i> , ma può essere un esame adeguato per assicurare il paziente sul fatto che non ha la gotta. Il monitoraggio degli indici di funzionalità epatica dovrebbe essere effettuato quando il farmaco viene usato in pazienti con patologie epatiche o quando viene usato in associazione con rifampicina e isoniazide.

* Fonte: American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. *MMWR*, S2 (No. RR-11), 2003.

4.5.6. Effetti indesiderati dei farmaci tubercolari di prima scelta: etambutolo*

Reazione	Descrizione
Neurite retrobulbare	La neurite retrobulbare si manifesta con una diminuzione dell'acuità visiva o con una ridotta discriminazione cromatica rosso/verde che può interessare uno o entrambi gli occhi. È necessario sospendere immediatamente il farmaco. Si tratta di un effetto dose-dipendente, con rischio minimo in caso di dosi giornaliere di 15 mg/Kg. Non è stata riscontrata alcuna differenza nella prevalenza di diminuzione dell'acuità visiva tra regimi che contenevano 15 mg/Kg di etambutolo e quelli che non lo contenevano. Il rischio di tossicità oculare è maggiore a dosi giornaliere superiori (18% dei pazienti che assumono più di 30 mg/Kg/giorno) e in pazienti con insufficienza renale. Le dosi superiori possono essere somministrate in modo sicuro 2 o 3 volte a settimana.
Neurite periferica	È un raro effetto avverso.
Reazioni cutanee	Reazioni cutanee che esigono la sospensione del farmaco si presentano nello 0,2-0,7% dei pazienti.

Monitoraggio del paziente	Si deve misurare l'acuità visiva mediante la tabella di Snellen ed effettuare un test con le tavole di Ishihara per evidenziare l'eventuale deficit nella visione dei colori. Durante ognuna delle visite mensili, si deve chiedere al paziente se avverte disturbi visivi, tra questi una visione sfocata o uno scotoma. I test per misurare l'acuità visiva e la visione dei colori sono raccomandati in pazienti che assumono dosi superiori a 15-25 mg/Kg, nei pazienti che assumono il farmaco per più di 2 mesi, e in tutti i soggetti con insufficienza renale. L'etambutolo va immediatamente e permanentemente sospeso se si presentano segni di tossicità visiva. Va suggerito ai pazienti di contattare immediatamente il medico o di recarsi in ospedale qualora si presenti un cambiamento visivo.
----------------------------------	---

* Fonte: American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. *MMWR*, S2 (No. RR-11), 2003.

4.6. Indicazioni all'uso dei test diagnostici per infezione tubercolare

4.6.1. Caratteristiche dei nuovi test diagnostici

	T-SPOT.TB® assay	QuantiFERON-TB® Gold
Materiale utilizzato	Cellule mononucleate purificate da sangue periferico	Sangue intero
Tecnica	Gli anticorpi anti-IFN γ , adesi al fondo dei pozzetti della piastra per ELISPOT, legano l'IFN γ prodotto dalle cellule linfomononucleate in seguito a stimolo con antigeni tubercolari. Utilizzando un secondo anti-IFN γ coniugato con un enzima si rivelano gli spot in corrispondenza delle singole cellule producenti la citochina.	Dopo incubazione del sangue intero con gli antigeni tubercolari, si recupera il siero e si quantifica (con tecnica ELISA) l'IFN γ prodotto.*
Lettura	Gli spot che si formano vengono contati (manualmente o automaticamente).	Uno spettrofotometro misura l'assorbanza.
Modalità di esprimere i risultati	Il risultato è espresso come cellule formanti-spot e quindi producenti IFN γ .	Il risultato è espresso come UI/ml.

* Il Quantiferon ® è ora disponibile anche come QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, di più semplice utilizzo rispetto al QuantiFERON-TB® Gold.

Fonte: ASSR Emilia-Romagna - Area Rischio infettivo. "Indicazioni all'uso dei test diagnostici per infezione tubercolare su sangue". Aprile 2007.

4.6.2. Sintesi delle evidenze sulla performance e sulle caratteristiche operative di TST e IGRA

Parametro	TST	IGRA	Commento
Sensibilità (nella rilevazione di infezione tubercolare latente)	75-90%	75-95%	In linea generale e nella popolazione immunocompetente, è verosimilmente sovrapponibile per il TST e i due tipi di IGRA. Di fatto, non è possibile misurare direttamente la sensibilità di questi test data l'assenza di un <i>gold standard</i> per l'infezione: la sensibilità viene generalmente stimata nelle persone con TB accertata. La sensibilità del TST è inferiore a 75-90% nei bambini e nelle persone immunocompromesse. I dati disponibili per IGRA sono ancora scarsi e non evidenziano differenze significative con TST, anche se T-SPOT.TB sembra essere più sensibile di QuantiFERON-TB.
Specificità (nella rilevazione di infezione tubercolare latente)	70-95%	95-100%	La specificità è importante per discriminare rispetto alla pregressa vaccinazione con BCG o all'infezione con micobatteri atipici. In linea generale, gli IGRA hanno maggiore specificità rispetto al TST. La specificità di TST dipende dalla soglia considerata per la positività: più alta è la soglia (cioè il diametro della reazione), maggiore è la specificità. Aumentando il valore soglia di positività del TST sono possibili anche valori >95%. Ad es. è stato riscontrato un valore pari al 98,8%, con una soglia TST >12 mm, nel distinguere i contatti di caso da vaccinati [1]. Il VPP (Valore predittivo positivo) dipende dalla specificità e dalla prevalenza di infezione nella popolazione considerata (VPP aumentata con l'aumentare di entrambe). Nello studio citato il VPP per TST è risultato 99% su una popolazione con prevalenza di infezione del 27% definito con soglia TST >12mm, oppure con prevalenza del 38% con soglia >11 mm.
Cross-reazione con MAC e altri MOTT	Sì	Possibile per <i>M. kansasii</i> , <i>M. szulgai</i> e <i>M. marinum</i>	La cross-reazione con MOTT nel nostro paese sembra avere un'importanza limitata, dato che la loro diffusione nella popolazione generale è molto contenuta. In Italia infatti, i dati di incidenza delle micobatteriosi non tubercolari e di cutiprevalenza nelle fasce di popolazione storicamente osservate (in particolare la popolazione scolastica infantile e adulta) depongono per una bassissima diffusione.
Cross-reazione con BCG	Sì	No	La quota di popolazione vaccinata con BCG in Italia è molto contenuta. Dal 1970 al 2001 era obbligatoria per le categorie a rischio, ma in realtà l'obbligo è stato fortemente disatteso. Dal 2001 il numero di persone per le quali la vaccinazione continua a essere obbligatoria/raccomandata si è ulteriormente ridotto e riguarda soprattutto alcune categorie di operatori sanitari. La prevalenza di vaccinati è alta in alcune popolazioni immigrate. Anche in questo caso, tuttavia, la vaccinazione è stata somministrata molti anni prima dell'arrivo in Italia. Se consideriamo che la maggior parte delle persone vaccinate presenta già dopo 3-5 anni TST <10 mm, si possono ritenere in linea generale contenute le interferenze del BCG sui TST in questa fascia di popolazione. Con una soglia di positività di TST >12 mm si riduce la probabilità di cross-reazione a circa 1%; una soglia >15 mm virtualmente la esclude. Le precedenti considerazioni trovano eccezione per le persone provenienti dall'Est europeo e dai paesi francofoni, spesso sottoposte a più somministrazioni di BCG. In questi casi la soglia di 15 mm riduce la probabilità di cross-reazione ma non la elimina.

Parametro	TST	IGRA	Commento
Effetto <i>booster</i>	Si	No	<ul style="list-style-type: none"> • L'effetto <i>booster</i> può manifestarsi a ogni età, ma è più comune in età adulta e avanzata: si ha una risposta falsamente negativa al primo TST, seguita da una risposta positiva su un nuovo TST eseguito a distanza di una settimana o di mesi. La comparsa di cutipositività non è cioè dovuta a una vera cuticonversione ma alla risposta al primo test falsamente negativa. • Gli IGRA sono privi di effetto <i>booster</i> e in rapporto a questo aspetto presentano un vantaggio sul TST. Il vantaggio dell'IGT consisterebbe cioè nell'evitare di confondere le cuticonversioni dovute all'effetto <i>booster</i> da quelle dovute da infezione recente. • Il problema potrebbe essere di una certa rilevanza in gruppi a rischio per i quali siano programmati accertamenti periodici. • Nel caso degli operatori sanitari, l'effetto <i>booster</i> può rendere difficoltosa l'interpretazione di una positività post-esposizione in un soggetto inizialmente cutinegativo. • Nel caso della popolazione di età avanzata istituzionalizzata, occorre anche considerare che in questo gruppo si pongono meno indicazioni alla chemioterapia preventiva e, inoltre, si effettua generalmente lo <i>screening</i> non di infezione ma di malattia (Rx torace).
Utilità nel valutare conversione e reversione	Si	Evidenze insufficienti	Per IGRA non esistono dati sul <i>cut off</i> per la valutazione dei risultati di test ripetuti e sul significato di una conversione o di una reversione del risultato.
Riproducibilità del test se effettuato con <i>kit</i> commerciali diversi	Si	Ancora da valutare	Per IGRA, test eseguiti con prodotti di aziende diverse, o anche con <i>kit</i> artigianali approntati da singoli laboratori, non danno risultati costantemente sovrapponibili. Sono stati pubblicati recentemente due lavori di confronto fra T-SPOT.TB® assay e QuantiFERON-TB® Gold. I risultati depongono a favore di una maggiore sensibilità del primo rispetto al secondo, in misura variabile a seconda dei parametri e del contesto considerati.
Riproducibilità del test se effettuato da operatori diversi	Moderata, per diversi motivi	Dati limitati, ma sembra elevata	Entrambi i test IGRA e TST risultano affidabili se eseguiti da operatori esperti. È esperienza comune di molti operatori che per i TST possono presentarsi problemi di omogeneità, specie in fase di lettura. D'altra parte, anche per gli IGRA viene segnalato che l'abilità e l'esperienza specifica del laboratorista che processa il campione possono influenzare l'affidabilità del test stesso. Per TST, possibile <i>digit preference</i> , cioè la tendenza di ciascun operatore ad arrotondare le cifre a valori superiori o inferiori a quelli effettivamente misurati; variabilità dei metodi di lettura fra osservatori (infiltrato, rilevazione di uno o più diametri, ecc.), sottostima nella misura dell'infiltrato. Per IGRA mancano dati sulla variabilità inter-laboratori.

TB FLAG BAG
La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi
Parte IV - Strumenti per la pratica assistenziale

Parametro	TST	IGRA	Commento
Associazione tra test positivo e successiva malattia TBC	Da moderata a forte (<i>Risk Ratio</i> 2.2-26.3)	Pochi dati a riguardo	I dati pubblicati sui test IGRA sono molto limitati e comunque depongono per un'associazione positiva fra test e progressione verso TB attiva (<i>Risk Ratio</i> 10).
Benefici nel trattamento dei soggetti con test positivo	Sì	No evidenze	Numerosi RCTs (<i>trial</i> clinici randomizzati) hanno dimostrato che il trattamento di LTBI, diagnosticata con una positività al TST, riduce il rischio di TB attiva di circa il 60%.
Utilità ai fini diagnostici di TB attiva	No	No	Sia TST che IGRA non hanno valore diagnostico di malattia TB attiva. È discusso il loro ruolo per le forme di sospetta TB con esame colturale negativo, in particolare per differenziarle da quelle da MOTT.
Costi del materiale	Bassi	Moderati/elevati	
Tempo necessario per i risultati	2-3 gg	Da 1 giorno in su	Il tempo per IGRA è variabile secondo l'organizzazione, può essere più lungo se si attende di analizzare insieme più campioni.
Necessità di infrastrutture di laboratorio e gestione campioni	No	Sì	Gli GRA hanno limitazioni pratiche che includono la necessità di prelevare il sangue e di assicurare la consegna dei campioni in tempo per essere testati presso laboratori qualificati. Il sangue deve essere incubato con gli antigeni del test entro 12 ore dal prelievo in modo che i linfociti siano vitali. Il test QuantiFERON®-TB Gold In-Tube semplifica alcuni problemi di gestione pratica rispetto al test QuantiFERON®-TB Gold.
Necessità di utilizzare operatori formati	Sì	Sì	
Praticità			Gli IGRA risultano di più agevole applicazione per il cittadino e per gli operatori, poiché consistono in un semplice prelievo di sangue. Un corretto campione richiede almeno 5 ml di sangue; questo potrebbe essere un limite per testare neonati o bambini con età inferiore a 5 anni.
Numero di accessi	2	1	Il numero di accessi per il TST è effettivamente di due. Il numero di accessi per il gli IGRA può essere in alcuni casi superiore a quello del solo prelievo: consegna del risultato, eventuale gestione del risultato positivo, ecc.

TB FLAG BAG
 La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi
Parte IV - Strumenti per la pratica assistenziale

Parametro	TST	IGRA	Commento
Reazioni avverse	Rare (1-3 per milione di inoculazioni)	Molto rare, poiché si tratta delle sole reazioni avverse a un prelievo di sangue periferico	Le reazioni avverse del TST consistono in ipersensibilità immediata alla tuberculina o a componenti del diluente (es. al tween 80); la reazione ha comparsa dopo breve tempo dall'iniezione e scompare entro 24 ore.
Accettabilità da parte della persona da sottoporre a test			Gli IGRA presentano un vantaggio nei confronti del TST, soprattutto da parte di coloro che hanno ricordo di una risposta non completamente negativa al TST, in quanto il test IGT non provoca la flogosi procurata da un TST positivo. Inoltre gli IGRA non comportano la necessità del ritorno in ambulatorio per la lettura del test, riducono di fatto un ulteriore accesso ai soggetti con test negativo.

Fonte: ASSR Emilia-Romagna - Area Rischio infettivo. "Indicazioni all'uso dei test diagnostici per infezione tubercolare su sangue". Aprile 2007.

4.6.3. Vantaggi, limiti e problemi aperti secondo le linee guida esistenti

	CDC, 2005	NICE, 2006	SIMeR/AIPO
Vantaggi	<ul style="list-style-type: none"> • Maggiore specificità nei vaccinati con BCG e negli esposti a micobatteri ambientali • Non vi è effetto <i>booster</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Maggiore specificità nei vaccinati con BCG • Migliore correlazione con esposizione in contesti a bassa prevalenza, contatti di caso ed epidemie 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevata specificità per la mancata risposta a <i>M. bovis</i> BCG e ai MOTT, con l'eccezione di <i>M. kansasii</i> e <i>M. szulgai</i>) • Buona concordanza con TST (nei soggetti immuno-competenti non vaccinati). Nessun effetto <i>booster</i>. Maggiore correlazione con il livello di esposizione (in caso di contatto con caso di TB attiva bacillifera) • Non necessità di visita di ritorno del paziente. Minore variabilità di lettura del risultato • Rapida disponibilità del risultato, in relazione al volume di lavoro del laboratorio • Presenza di un controllo negativo, che se test positivo consente di considerare eventuali errori tecnici • Presenza di un controllo positivo, che se test negativo può indicare concomitante immunodeficienza • Test su un numero maggiore di individui per seduta • Standardizzazione reagenti e procedure di esecuzione

TB FLAG BAG
 La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi
 Parte IV - Strumenti per la pratica assistenziale

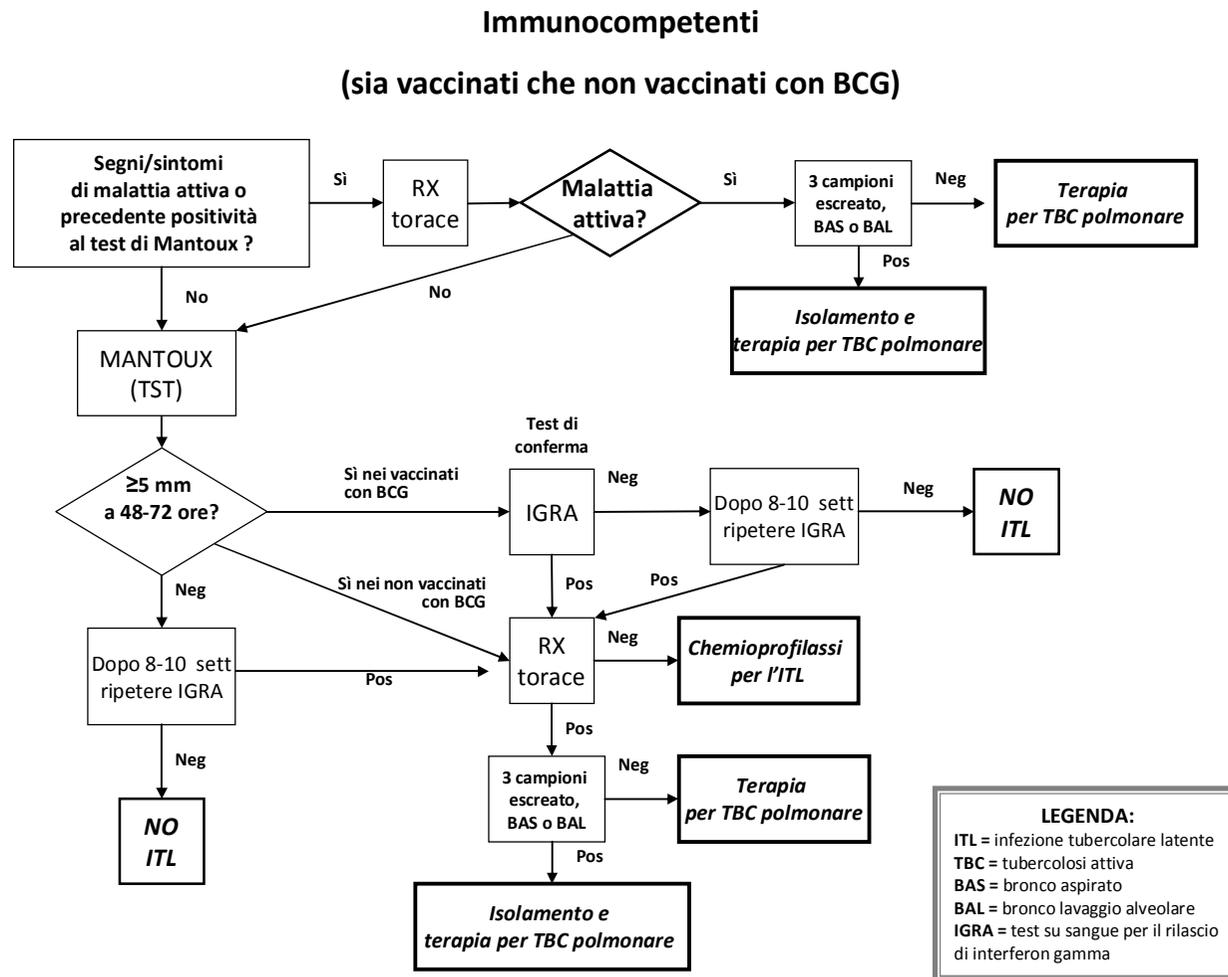
	CDC, 2005	NICE, 2006	SIMeR/AIPO
Limiti	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilità non determinata in bambini e immunocompromessi (HIV, farmaci immunosoppressori, patologie ematologiche, neoplasie, diabete, silicosi, insufficienza renale cronica): potrebbe essere inferiore a TST • Necessario il trattamento con INH in soggetti a rischio di progressione (bambini <5 anni, immunodepressi, HIV) anche in presenza di un test negativo • Necessari tempi brevi di trasporto al laboratorio (<12 ore) • Prelievo di 5 ml di sangue può non essere possibile o accettabile nei bambini più piccoli • Necessità di confermare il test nei contatti di caso 8-10 settimane dopo, ma l'intervallo di tempo ottimale non è determinato • Attenzione alla qualità del laboratorio (formazione) • In caso di risultato indeterminato (bassa risposta al mitogeno o alta risposta basale) non è definita quale sia la strategia migliore: ripetere il test? Fare TST? 	<ul style="list-style-type: none"> • Dati insufficienti per quanto concerne l'utilizzo dei nuovi test nelle persone con infezione HIV, altri immunocompromessi, bambini • Costi 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessità di laboratori attrezzati e di personale tecnico addestrato • Necessità di processare elevato numero di esami per evitare spreco di reagenti e per mantenere un rapido <i>turnover</i> • Elevato costo unitario • Disponibilità economica adeguata per garantire la continuità delle prestazioni • Potenziale rischio professionale per i laboratoristi per manipolazione di materiale biologico

	CDC, 2005	NICE, 2006	SIMeR/AIPO
Problemi aperti che richiedono ricerca ulteriore	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Performance</i> a lungo termine (<5 anni) • <i>Performance</i> negli immunodepressi • <i>Performance</i> e utilizzabilità in <i>screening</i> periodici • Incidenza di TBC dopo IGRA positivo/negativo • Intervallo di tempo tra esposizione, infezione e test positivo • Valutazione economica • Variazione di IGRA in corso di terapia • Capacità di individuare una re-infezione dopo trattamento • <i>Performance</i> in programmi di <i>screening</i> mirati (immigrati e contatti) 		<ul style="list-style-type: none"> • Riproducibilità dei risultati • Valutazione costo/beneficio • Valore predittivo del test per la riattivazione di TBC • Valutazione della sensibilità nei soggetti con immunodepressione severa iatrogenica • Valutazione della sensibilità nei soggetti in età pediatrica • Applicabilità nel percorso diagnostico della TBC polmonare attiva sputo-negativa e della TBC extrapolmonare • Applicabilità nel monitoraggio del trattamento antitubercolare (in corso di TBC attiva, TBC-MDR, LBTI) • Valutazione comparativa di varie tipologie di test immunologici nei diversi campi di applicazione clinica • Sviluppo di nuovi test che consentano di discriminare tra LBTI e TBC attiva

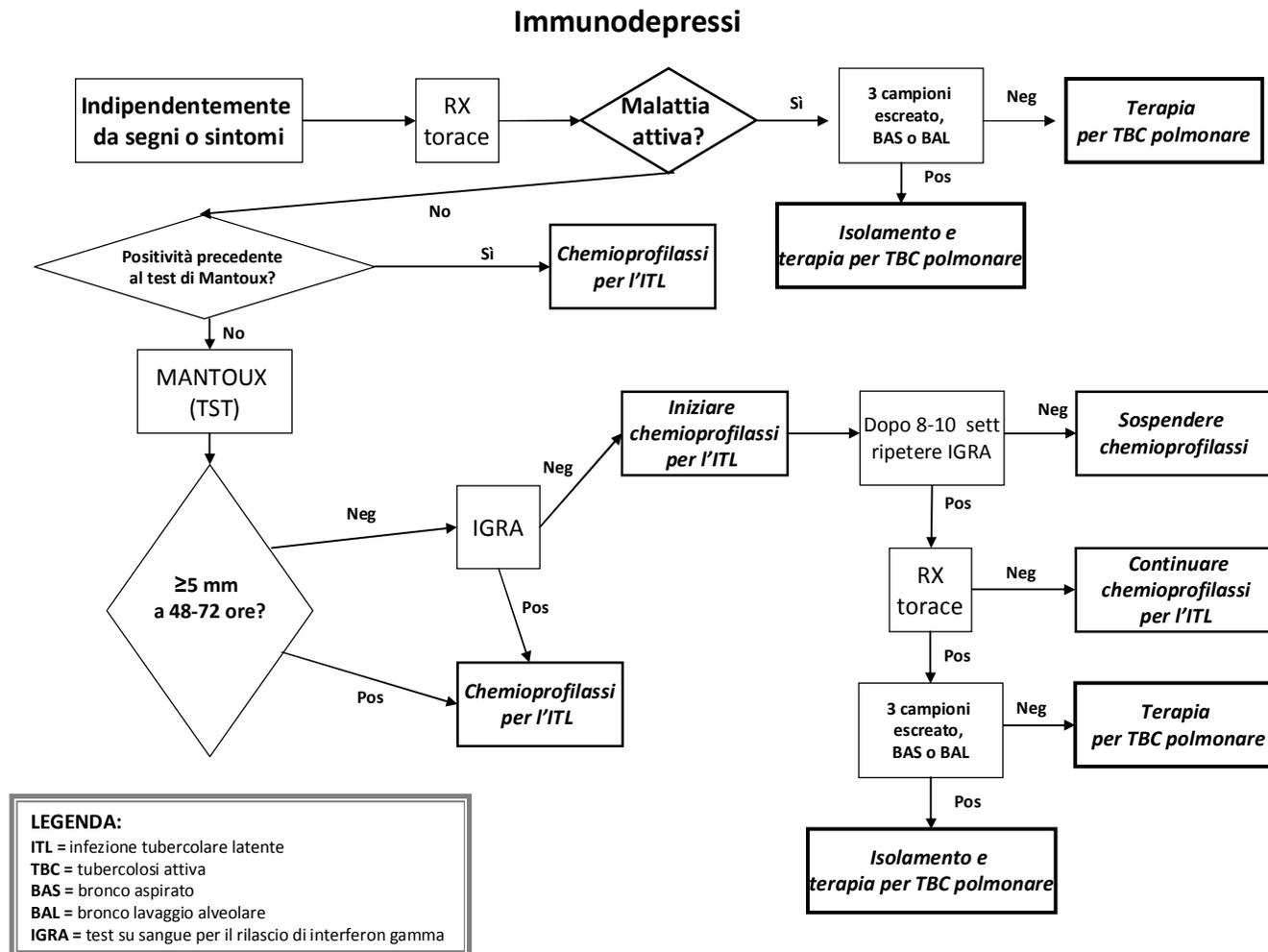
Fonte: ASSR Emilia-Romagna - Area Rischio infettivo. "Indicazioni all'uso dei test diagnostici per infezione tubercolare su sangue". Aprile 2007.

4.7. Flow chart per la gestione dei contatti di caso

4.7.1. Immunocompetenti

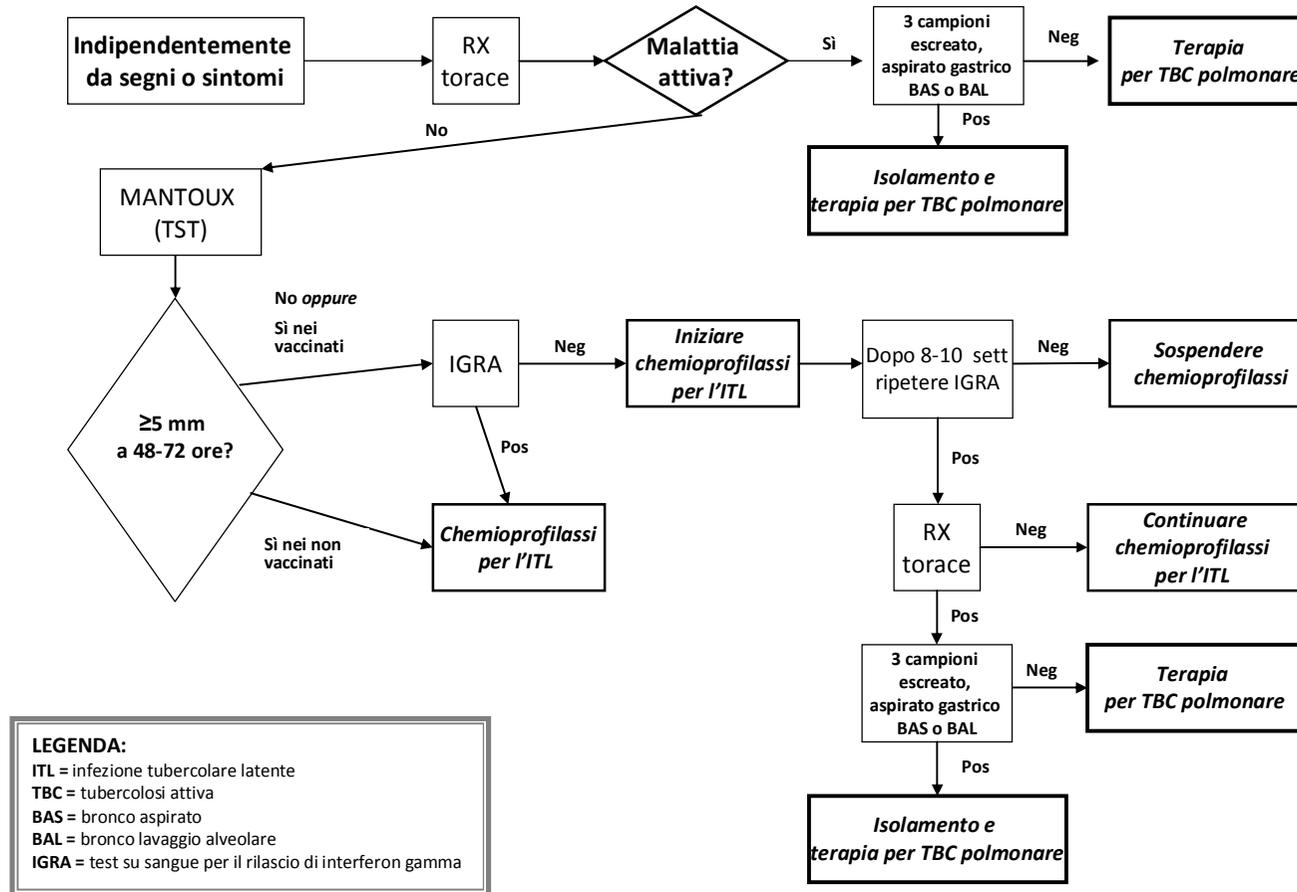


4.7.2. Immunodepressi



4.7.3. Bambini con età inferiore o uguale a 5 anni

Bambini ≤ 5 anni



LEGENDA:
 ITL = infezione tubercolare latente
 TBC = tubercolosi attiva
 BAS = bronco aspirato
 BAL = bronco lavaggio alveolare
 IGRA = test su sangue per il rilascio di interferon gamma

4.8. Questionario per la valutazione del rischio individuale nei bambini

1. Il/la vostro/a bambino/a è nato/a all'estero?
Se SI', dove è nato/a?
Se è nato/a in Africa, Asia, America latina o Europa dell'Est in paesi a elevata incidenza
⇨ **proporre il TST (o l'IGRA, se precedentemente vaccinazione con BCG)**
2. Il/la vostro/a bambino/a ha viaggiato all'estero?
Se SI', dove ha viaggiato, con chi è stato e per quanto tempo?
Se è stato/a in Africa, Asia, America latina o Europa dell'Est con parenti o amici in paesi a elevata incidenza per più di una settimana cumulativa
⇨ **proporre il TST (o l'IGRA, se precedentemente vaccinazione con BCG)**
3. Il/la vostro/a bambino/a è stato/a a contatto con un paziente con TBC?
Se SI', è necessario chiedere se il paziente aveva TBC attiva o infezione tubercolare latente (ITL), quando è avvenuta l'esposizione e con quale modalità di contatto
Se è confermato o sospettato il contatto con TBC attiva o con paziente con ITL
⇨ si deve contattare il Servizio di igiene e di sanità pubblica e **segnalare** il caso, sospetto o confermato
⇨ si deve **proporre il TST (o l'IGRA, se precedentemente vaccinazione con BCG)**
⇨ si deve eseguire un **Rx del torace** in caso di sintomatologia (e se contatto recente in caso di bambini <5anni, immunodepressi o se TST/IGRA positivo)
⇨ valutare la **vaccinazione con BCG** nei bambini minori di 5 anni
4. Il/la vostro/a bambino/a è stato/a a contatto con un paziente con TST positivo?
Se SI', andare al punto 3
In relazione alle situazioni epidemiologiche locali
 - a. il/la vostro/a bambino/a passa tempo con persone a rischio quali carcerati, operatori socio-assistenziali, operatori di comunità, rifugiati, tossicodipendenti, immunodepressi?
 - b. il/la vostro/a bambino/a ha bevuto latte non pastorizzato o mangiato formaggio fresco?
 - c. il/la vostro/a bambino/a ha conviventi nati all'estero?
 - d. il/la vostro/a bambino/a ha conviventi che hanno viaggiato all'estero?

Da *Pediatric Tuberculosis Collaborative Group Infection in Children and Adolescents Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Pediatrics*. 2004, **modificato**.

4.9. Raccomandazioni per i viaggi in aereo

Per i viaggiatori

Prima del viaggio

1. Le persone con TBC contagiosa o potenzialmente contagiosa devono posticipare ogni viaggio che si effettui per mezzo di velivoli commerciali (ad eccezione di apparecchi specifici per il trasporto medico) fino a quando non siano più infettivi.

Per i medici

Prima del viaggio

1. I medici devono informare ogni paziente contagioso o potenzialmente contagioso che non possono volare su nessun velivolo commerciale fino a quando il test dell'escreato non dia esito negativo per almeno due volte (per MDR-TB e XDR-TB, si veda raccomandazione n. 3).
2. I medici devono informare ogni paziente MDR-TB e XDR-TB che per nessuna ragione è loro consentito di volare su un velivolo commerciale - a prescindere dalla durata del volo - fino a quando non sarà più considerato infettivo (ossia quando il test dell'escreato dia esito negativo per almeno due volte consecutive).
3. I medici devono avvisare immediatamente l'autorità di sanità pubblica competente quando siano a conoscenza del fatto che un paziente contagioso o potenzialmente contagioso intenda viaggiare nonostante il parere negativo del medico.
4. I medici devono informare immediatamente l'autorità di sanità pubblica competente quando siano a conoscenza del fatto che un paziente contagioso o potenzialmente contagioso debba affrontare per circostanze eccezionali uno spostamento che richieda l'utilizzo di un velivolo commerciale.

Dopo il viaggio

1. I medici devono informare immediatamente l'autorità di sanità pubblica competente quando un paziente contagioso o potenzialmente contagioso ha viaggiato su un velivolo commerciale nei tre mesi precedenti.

Per le autorità pubbliche

(si vedano anche i requisiti presenti nel Regolamento sanitario internazionale)

Prima del viaggio

1. Le autorità di sanità pubblica a conoscenza del fatto che una persona contagiosa o potenzialmente contagiosa sta pianificando un viaggio che richieda l'utilizzo di un velivolo commerciale, devono avvisare la compagnia di viaggio interessata e richiedere che venga negato l'imbarco a questa persona.

2. Se un paziente contagioso o potenzialmente contagioso a fronte di eccezionali circostanze deve intraprendere un viaggio, l'autorità di sanità pubblica deve accertare che la/e compagnia/e aerea/e e l'autorità nazionale di sanità pubblica abbiano approvato, alla partenza, all'arrivo e in ogni transito, il volo commerciale e le procedure per il volo.

Dopo il viaggio

1. L'autorità di sanità pubblica deve contattare prontamente la compagnia aerea qualora venga a conoscenza del fatto che un paziente contagioso o potenzialmente contagioso ha viaggiato su un volo commerciale della durata di 8 ore e oltre nei tre mesi precedenti, allo scopo di ottenere le informazioni necessarie alla valutazione iniziale del rischio (per esempio confermare che il passeggero si trovava su quel volo e la durata totale del volo).
2. L'autorità di sanità pubblica del Paese in cui è stata effettuata la diagnosi deve eseguire una valutazione del rischio basata su condizioni specifiche del caso. Se si ritiene che il "caso x" sia contagioso o potenzialmente contagioso, le autorità di sanità pubblica di tutti i Paesi coinvolti dovranno essere informate (per esempio tutti i paesi in cui quel volo è decollato o atterrato).
3. Se la ricerca dei contatti coinvolge numerosi paesi, le autorità di sanità pubblica dei Paesi coinvolti devono concordare i rispettivi ruoli e responsabilità. Agenzie internazionali come OMS, ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie) e altre, se richiesta, possono offrire assistenza.
4. L'autorità nazionale di sanità pubblica che ha ottenuto dalla compagnia aerea le informazioni sul passeggero, deve prendere contatto con la controparte del Paese a sua volta coinvolto e fornire le informazioni sul caso-fonte e le informazioni utili per contattare i passeggeri che si ritiene possano essere stati potenzialmente esposti al contagio (per esempio i passeggeri seduti nella stessa fila del passeggero contagioso e nelle due file davanti e dietro il "soggetto x").
5. Le autorità di sanità pubblica possono seguire le politiche nazionali e le linee guida relative alla ricerca del contatto nella loro giurisdizione in conformità con i requisiti indicati nel Regolamento sanitario internazionale (IHR).
6. Le autorità di sanità pubblica devono essere in comunicazione con il loro *focal point* nazionale IHR per qualsiasi evento che possa riguardare l'IHR, compresi gli eventi per cui si avvii una ricerca dei contatti, per la valutazione di ogni azione da eseguire nel quadro del Regolamento e per sostenere e facilitare la comunicazione.
7. Le autorità di sanità pubblica nazionali e internazionali sono incoraggiate a collaborare agli studi di ricerca su TBC e viaggi aerei.

Per le compagnie aeree

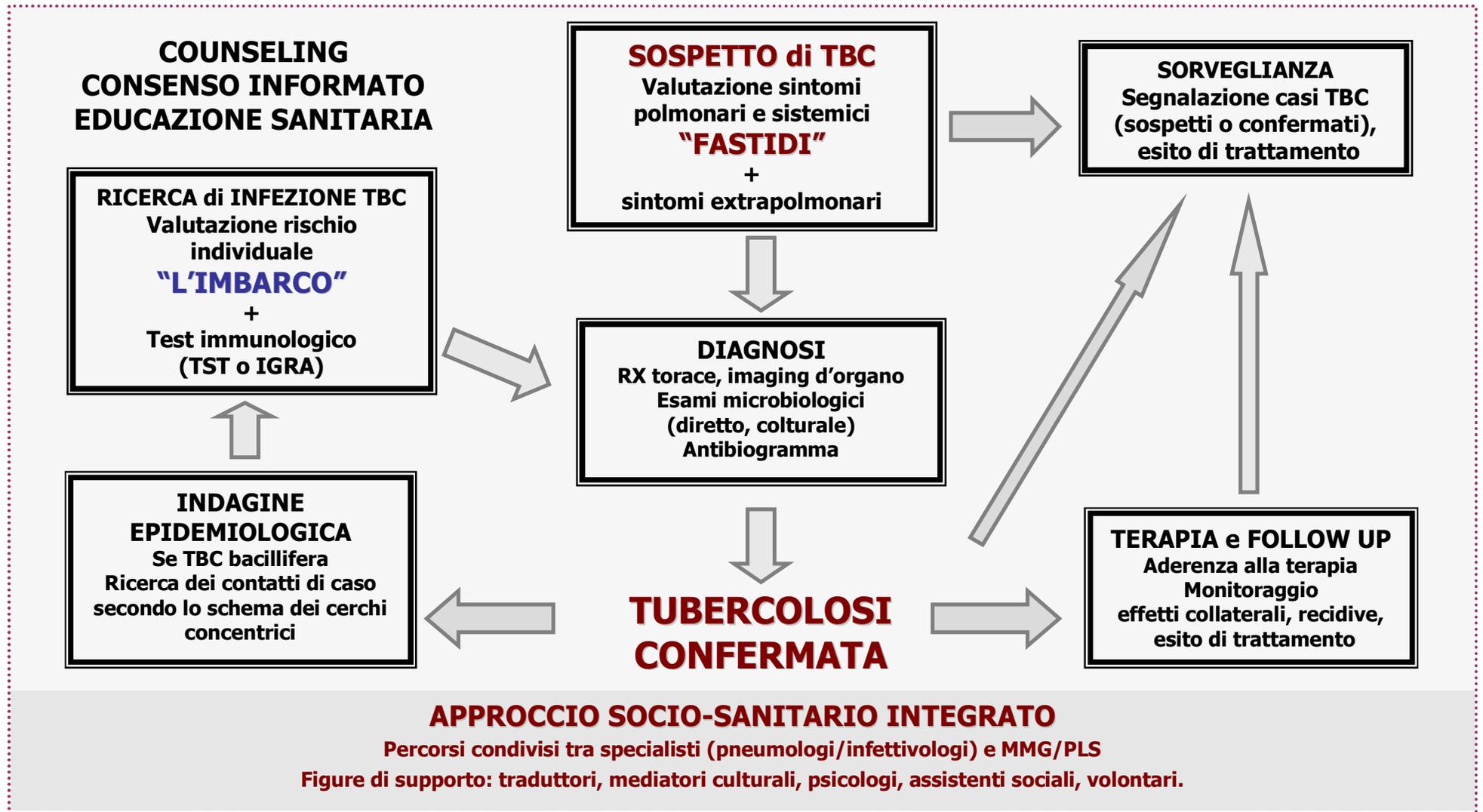
Prima del viaggio

1. Le compagnie aeree devono negare l'imbarco a persone che sanno essere contagiose o potenzialmente contagiose secondo quanto riferito dall'autorità di sanità pubblica competente.
2. In caso di ritardo nel decollo di almeno 30 minuti, la compagnia aerea deve garantire ai passeggeri a bordo che il sistema di ventilazione del velivolo sia attivo.
3. Le compagnie aeree devono garantire che tutti i loro velivoli abbiano un sistema di filtrazione. I nuovi velivoli devono garantire la presenza di filtri HEPA con efficienza del 99,97%, oppure un'alternativa che abbia lo stesso livello di efficienza. Questo sistema di filtraggio deve essere sottoposto a manutenzione conformemente alle indicazioni e raccomandazioni del produttore.
4. Le compagnie aeree devono accertarsi che l'equipaggio di cabina riceva adeguata formazione sulla potenziale esposizione a patologie trasmissibili, nel primo intervento e nell'applicazione di precauzioni universali quando si presenti l'esposizione a liquidi corporei.
5. Le compagnie aeree devono accertarsi che a bordo vi sia adeguata dotazione medica per emergenze (compresi guanti, maschere chirurgiche, borse per lo smaltimento dei rifiuti con rischio biologico e disinfettante).

Dopo il viaggio

1. Le compagnie aeree devono cooperare con le autorità di sanità pubblica fornendo il prima possibile tutte le informazioni sui viaggiatori, necessarie per la ricerca dei contatti, conformemente ai requisiti legali applicabili, compreso il Regolamento sanitario internazionale.

4.10. Framework per la gestione generale della TBC



5. Bibliografia

5.1. Bibliografia generale

- Bloom B.R., Small P.M. The evolving relation between humans and Mycobacterium tuberculosis. *N Engl J Med*, 338 (10): 677-678, 1998.
- Corbett E.L., Watt C.J., Walker N., Maher D., Williams B.G., Raviglione M.C. *et al.* The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*, 163 (9): 1009-1021, 2003.
- Mostowy S., Behr M.A. The origin and evolution of Mycobacterium tuberculosis. *Clin Chest Med*, 26 (2): 207-216, 2005.
- WHO. Controllo globale della tubercolosi della World Health Organisation: epidemiologia, strategie e finanziamento. WHO, 2009.
http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf (pdf, 6,94 Mb)

5.2. Linee guida

- Agenzia italiana del farmaco. *Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia.* Agenzia italiana del farmaco, Ministero della salute, maggio 2004.
<http://www.farmaciegravidanza.org/>
- American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *MMWR*, vol. 52, no. RR-11, 2003.
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5211.pdf> (pdf, 1,46 Mb)
- Centers for Disease Control and Prevention. *Interactive Core Curriculum on Tuberculosis: What the clinician should know.* Centers for Disease Control and Prevention, 2004.
<http://www.cdc.gov/tb/webcourses/CoreCurr/index.htm>
- Lega polmonare svizzera. *Manuale della tubercolosi.* 2007.
http://www.tbinfo.ch/uploads/media/Handbuch_Tuberkulose_i_140507.pdf (pdf, 1,50 Mb)
- Ministero della salute. *Linee guida italiane per il controllo della malattia tubercolare* (DLgs 112/1998). 1998a.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_615_allegato.pdf (pdf, 112 Kb)
- Ministero della salute. *Linee guida italiane per la diagnosi microbiologica della tubercolosi.* 1998b.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_614_allegato.pdf (pdf, 120 Kb)
- Ministero della salute. *Linee guida italiane per la gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale.* 2009.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1221_allegato.pdf (pdf, 264 Kb)

- Ministero della salute. *Linee guida italiane sulle politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata*. 2010a.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1261_allegato.pdf (pdf, 980 Kb)
- Ministero della salute. *La tubercolosi in Italia. Anno 2008. Rapporto*. 2010b.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1222_allegato.pdf (pdf, 211 Kb)
- New York City Department of Health and Mental Hygiene. *Clinical policies and protocols*. NYCDOHMH, 2008.
<http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/tb/tb-protocol.pdf> (pdf, 2,63 Mb)
- Philadelphia Tuberculosis Control Program. *Guidelines for the Management of Adverse Drug Effects of Antimycobacterial Agents*. 1998.
<http://www.uphs.upenn.edu/TBPA/treatment/managingsideeffects.pdf> (pdf, 168 Kb)
- WHO. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. WHO, 2006a.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf (pdf, 328 Kb)
- WHO. *International Standards For Tuberculosis Care*. WHO, 2006b.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/istc_report_eng.pdf (pdf, 1,89 Mb)
- WHO. *Tuberculosis and air travel. Guidelines for prevention and control*. WHO, 2008.
http://www.who.int/tb/publications/2008/WHO_HTM_TB_2008.399_eng.pdf (pdf, 504 Kb)
- WHO. *Treatment of tuberculosis*. Guidelines. WHO, 2009.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf (pdf, 1 Mb)

5.3. Counseling

- Bellotti G.G., Bellani M. *Il counseling nell'infezione da HIV e nell'AIDS*. McGraw Hill Editore, Milano, 1997.
- Bert G., Quadrino S. *Parole di medici parole di pazienti*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2002.
- Cangemi M., Quadrino S. *Il Counseling in pediatria di famiglia*. UTET, Milano, 2000.
- Cappelli V., Luppi C., Priami D. Guida formativa per infermieri alla promozione di stili di vita salutari. Azienda USL di Bologna, 2011 (in stampa).
- Carkhuff R. *L'arte di aiutare*. Erickson, Trento, 1988.
- De Mei B., Luzi A.M., Gallo P. Proposta di un percorso formativo sul counseling integrato. *Ann Ist Super Sanità*, 34 (4): 529-539, 1998.
http://www.iss.it/binary/publ/cont/Pag._529_539_Annali_Vol._34_N._4_1998.pdf (pdf, 4 Mb)
- De Mei B. *et al.* Metodi e tecniche per la formazione degli operatori sanitari all'HIV/AIDS Counseling. In Bellotti G.G., Bellani M. *Il counseling nell'infezione da HIV e nell'AIDS*. McGraw Hill Editore, Milano, 1997.
- Fontana D. *Stress Counseling*. Ed. Sovera, Roma, 1996.
- Francescato D., Giusti E. *Empowerment e clinica*. Ed. Kappa, Roma, 1999.
- Giusti E. *Essere in divenendo*. Ed. Sovera, Roma, 2002.

- Giusti E., Ticconi G. *La comunicazione non verbale*. Scione Editore, Roma, 1998.
- Giusti E. *Autostima*. Ed. Sovera, Roma, 2000.
- Littrell J.M. *Il Counseling breve in azione*. Ed. ASPIC, 2001.
- Luzi A.M., De Mei B., Colucci A., Gallo P. Criteria for standardising counseling for HIV testing. *Ann Ist Super Sanità*, 46 (1): 42-50, 2010.
- May R. *L'arte del Counseling*. Astrolabio, Roma, 1991.
- Mucchielli R. *Apprendere il Counseling*. Erickson, Trento, 1994.
- Murgatroyd S. *Il Counseling nella relazione di aiuto*. Sovera, Roma, 1995.
- Pezzotta P., Gatti M., Bellotti G.G. Il Counseling. In Bellotti G.G., Bellani M.L., De Mei B., Greco D. (a cura di). *Il Counseling nell'infezione e nella malattia da HIV*. Istituto superiore di sanità, Rapporti ISTISAN, 95/28, Roma, 1995.
- Rogers C.R. *La terapia centrata sul cliente*. Martinelli, Firenze, 1989.
- Spizzichino L. *Counseling e Psicoterapia nell'infezione da HIV*. FrancoAngeli, Roma, 2008.

5.4. Trasmissione e patogenesi

- Bates J.H. Reinfection Tuberculosis. How important is it? *Am J Respir Crit Care Med*, 163 (3): 600-601, 2001.
- Behr M.A., Warren S.A., Salamon H. et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 353: 444-449, Feb 6, 1999.
- Cardona P.J., Ruiz-Manzano J. On the nature of Mycobacterium tuberculosis-latent bacilli. *Eur Resp J*, 24 (6): 1044-1051, 2004.
- Fine P.E., Small P.M. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med*, 341 (16): 1226-1227, 1999.
- Jasmer R.M., Bozeman L., Schwartzman K., Cave M.D., Saukkonen J.J., Metchock B. et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*, 170 (12): 1360-1366, 2004.
- MacIntyre C.R., Plant A.J., Hulls J., Streeton J.A., Graham N.M.H., Rouch G.J. High rate of transmission of tuberculosis in an office: impact of delayed diagnosis. *Clin Infect Dis*, 21: 1170-1174, 1995.
- Maes H.H., Causse JE, Maes RF. Tuberculosis I: a conceptual frame for the immunopathology of the disease. *Med Hypotheses*, 52 (6): 583-593, 1999.
- Noble R.C. Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy. *Am J Infect Control*, 9: 6-10, 1981.
- Norregaard J., Heckscher T., Viskum K. Abacillary pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 71: 35-38, 1990.
- Sharma S.K., Mohan A., Sharma A., Mitra D.K. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis*, 5 (7): 415-430, 2005.

- Sonnenberg P., Murray J., Glynn J.R., Shearer S., Kambashi B., Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*, 358 (9294): 1687-1693, 2001.
- Tufariello J.M., Chan J., Flynn J.L. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis*, 3 (9): 578-590, 2003.
- Van Rie A., Warren R., Richardson M., Victor T.C., Gie R.P., Enarson D.A. *et al.* Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*, 341 (16): 1174-1179, 1999.
- Verver S., Warren R.M., Beyers N., Richardson M., van der Spuy G.D., Borgdorff M.W. *et al.* Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (12): 1430-1435, 2005.
- Zellweger J.P. Pathogenesis and transmission of tuberculosis. *Eur Respir Mon*, 4: 1-13, 1997.

5.5. Fattori di rischio specifici

- Bothamley G.H. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax*, 60 (7): 527-528, 2005.
- Gomez-Reino J.J., Carmona L., Valverde V.R., Mola E.M., Montero M.D. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active surveillance report. *Arthritis Rheum*, 48 (8): 2122-2127, 2003.
- Gordin F.M., Matts J.P., Miller C., Brown L.S., Hafner R., John S.L., Klein M., Vaughn A., Besch C.L., Perez G., Szabo S., El-Sadr W. for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med*, 337 (5): 315-320, 1997.
- Keane J., Gershon S., Wise R.P., Mirabile-Levens E., Kasznica J., Schwieterman W.D., Schwieterman W.D., Siegel J.N., Braun M.M. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*, 345 (15): 1098-1104, 2001.
- Kim S.J., Hong Y.P., Lew W.J., Yang S.C., Lee E.G. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle Lung Dis*, 76: 529-533, 1995.
- Menzies D., Fanning A., Yuan L., Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *New Engl J Med*, 332: 92-98, 1995.

5.6. Clinica e diagnostica

- American Thoracic Society Workshop. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? *Am J Respir Crit Care Med*, 155: 1804-1814, 1997.
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 1376-1395, 2000.

- Behr M.A., Small P.M. Molecular fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*: how can it help the clinician? *Clin Infect Dis*, 25: 806-810, 1997.
- Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. *Respiration*, 65 (2): 97-105, 1998.
- Burman W.J., Reves R.R. Review of false-positive cultures for *mycobacterium tuberculosis* and recommendations for avoiding unnecessary treatment. *Clin Infect Dis*, 31: 1390-1395, 2000.
- Byrd T., Zinser P. Tuberculosis meningitis. *Curr Treat Options Neurol*, 3 (5): 427-432, 2001.
- Cheng V.C., Yew W.W., Yuen K.Y. Molecular diagnostics in tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 24 (11): 711-720, 2005.
- Cohen R., Muzaffar S., Capellan J., Azar H., Chinikamwala M. The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. *Chest*, 109 (2): 420-423, 1996.
- Conde M.B., Loivos A.C., Rezende V.M., Soares S.L.M., Mello F.C.Q., Reingold A.L., Daley C.L., Kritski A.L. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 167 (5): 723-725, 2003.
- Diacon A.H., van de Wal B.W., Wyser C., Smedema J.P., Bezuidenhout J., Bolliger C.T., Walzl G. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J*, 22 (4): 589-591, 2003.
- Gow J.G., Barbosa S. Genitourinary tuberculosis: a study of 1117 cases over a period of 34 years. *Br J Urol*, 56: 449-455, 1984.
- Graham S., Das G.K., Hidvegi R.J., Hanson R., Kosiuk J., Al Z.K., Menzies D. Chest radiograph abnormalities associated with tuberculosis: reproducibility and yield of active cases. *Int J Tuberc Lung Dis*, 6 (2): 137-142, 2002.
- Hale Y.M., Pfyffer G.E., Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clinical Infectious Diseases*, 33: 834-846, 2001.
- Hasaneen N.A., Zaki M.E., Shalaby H.M., El Morsi A.S. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest*, 124 (6): 2105-2111, 2003.
- Hesseling A.C., Schaaf H.S., Gie R.P., Starke J.R., Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 6 (12): 1038-1045, 2002.
- Hussain S.F., Irfan M., Abbasi M., Anwer S.S., Davidson S., Haqqee R., Khan J.A., Islam M. Clinical characteristics of 110 miliary tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8 (4): 493-499, 2004.
- Kirschner P., Rosenau J., Springer B., Teschner K., Feldmann K., Bottger E.C. Diagnosis of mycobacterial infections by nucleic acid amplification: 18-month prospective study. *J Clin Microbiol*, 34 (2): 304-312, 1996.
- McWilliams T., Wells A.U., Harrison A.C., Lindstrom S., Cameron R.J., Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*, 57 (12): 1010-1014, 2002.

- Parsons L.M., Somoskovi A., Urbanczik R., Salfinger M. Laboratory diagnostic aspects of drug resistant tuberculosis. *Front Biosci*, 9: 2086-2105, 2004.
- Rizvi N., Rao N.A., Hussain M. Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 4 (2): 147-151, 2000.
- Somoskovi A., Hotaling J.E., Fitzgerald M., O'Donnell D., Parsons L.M., Salfinger M. Lessons from a proficiency testing event for acid-fast microscopy. *Chest*, 120 (1): 250-257, 2001.
- Tattevin P., Casalino E., Fleury L., Egmann G., Ruel M., Bouvet E. The validity of medical history, classic symptoms, and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest*, 115 (5): 1248-1253, 1999.
- Waecker N.J. Tuberculous meningitis in children. *Curr Treat Options Neurol*, 4 (3): 249-257, 2002.
- Wilcke J.T., Kok-Jensen A. Diagnostic strategy for pulmonary tuberculosis in a low-incidence country: results of chest X-ray and sputum cultured for Mycobacterium tuberculosis. *Respir Med*, 91 (5): 281-285, 1997.
- Zellweger J.P., Heinzer R., Touray M., Vidondo B., Altpeter E. Intra-observer and overall agreement in the radiological assessment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 10: 1123-1126, 2006.

5.7. Terapia ed effetti collaterali

- Alzeer A.H., FitzGerald J.M. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use of adjunct therapy. *Tubercle Lung Dis*, 74: 6-11, 1993.
- Burman W.J. Issues in the management of HIV-related tuberculosis. *Clin Chest Med*, 26 (2): 283-294, 2005.
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 161 (4 Pt 2): S221-S247, 2000.
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society / CDC recommendations - United States 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 164: 1319-1320, 2001.
- Blumberg H.M., Leonard M.K. Jr, Jasmer R.M. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA*, 293 (22): 2776-2784, 2005.
- Blumberg H.M., Burman W.J., Chaisson R.E., Daley C.L., Etkind S.C., Friedman L.N., Fujiwara P., Grzemska M., Hopewell P.C., Iseman M.D., Jasmer R.M., Koppaka V., Menzies R.I., O'Brien R.J., Reves R.R., Reichman L.B., Simone P.M., Starke J.R., Vernon A.A., American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 167 (4): 603-662, 2003.

- Bothamley G.H. Smoking and tuberculosis: a chance or causal association? *Thorax*, 60 (7): 527-528, 2005.
- Breen R.A., Smith C.J., Bettinson H., Dart S., Bannister B., Johnson M.A., Lipman M. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*, 59 (8): 704-707, 2004.
- Byrd T., Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options Neurol*, 3 (5): 427-432, 2001.
- Caminero J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis*, 10: 829-837, 2006.
- Cardona P.J., Amat I., Gordillo S., Arcos V., Guirado E., Diaz J., Vilaplana C., Tapia G., Ausina V. Immunotherapy with fragmented Mycobacterium tuberculosis cells increases the effectiveness of chemotherapy against a chronic infection in a murine model of tuberculosis. *Vaccine*, 23 (11): 1393-1398, 2005.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR Recomm Rep*, 47 (RR-20): 1-58, 1998.
- Chan C.Y., Au-Yeang C., Yew W.W., Leung C.C., Cheng A.F. In vitro postantibiotic effects of rifapentine, isoniazid, and moxifloxacin against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 48 (1): 340-343, 2004.
- Chang K.C., Leung C.C., Yew W.W., Ho S.C., Tam C.M. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 170 (10): 1124-1130, 2004.
- Cohn D.L. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Hosp Infect*, 30 (Suppl): 322-328, 1995.
- Deruaz J., Zellweger J.P. Directly observed therapy for tuberculosis in a low prevalence region: first experience at the Tuberculosis Dispensary in Lausanne. *Swiss Med Wkly*, 134 (37-38): 552-558, 2004.
- Dooley D.P., Carpenter J.L., Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis*, 25: 872-887, 1997.
- Dossing M., Wilcke J.T.R., Askgaard D.S., Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuberc Lung Dis*, 77: 335-340, 1996.
- Drobac P.C., del Castillo H., Sweetland A., Anca G., Joseph J.K., Furin J., Shin S. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis*, 40 (11): 1689-1692, 2005.
- Duncan K., Barry C.E. Prospects for new antitubercular drugs. *Curr Opin Microbiol*, 7 (5): 460-465, 2004.
- Dutt A.K., Moers D., Stead W.W. Short-course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis: nine years experience. *Ann Intern Med*, 104: 7-12, 1986.
- Dworkin M.S., Adams M.R., Cohn D.L., Davidson A.J., Buskin S., Horwitch C., Morse A., Sackoff J., Thompson M., Wotring L., McCombs S.B., Jones J.L. Factors That Complicate the

Treatment of Tuberculosis in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 39 (4): 464-470, 2005.

- Ellard G.A., Humphries M.J., Allen B.W. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis*, 148: 650-655, 1993.
- Escalante P., Graviss E.A., Griffith D.E., Musser J.M., Awe R.J. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest*, 119 (6): 1730-1736, 2001.
- Fallab-Stubi C.L., Zellweger J.P., Sauty A., Uldry C., Iorillo D., Burnier M. Electronic monitoring of adherence to treatment in the preventive chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2: 525-530, 1998.
- Faustini A., Hall A.J., Perucci C.A. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. *Eur Respir J*, 26 (3): 503-510, 2005.
- Faustini A., Hall A.J., Perucci C.A. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*, 61 (2): 158-163, 2006.
- Feja K., Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med*, 26 (2): 295-312, vii, 2005.
- Fernandez-Villar A., Sopena B., Fernandez-Villar J., Vazquez-Gallardo R., Ulloa F., Leiro V., Mosteiro M., Piñeiro L. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8 (12): 1499-1505, 2004.
- Fountain F.F., Tolley E., Chrisman C.R., Self T.H. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest*, 128 (1): 116-123, 2005.
- Fox W., Ellard G.A., Mitchison D.A. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*, 3 (10 Suppl 2): S231-S279, 1999.
- Grant A.D., Charalambous S., Fielding K.L., Day J.H., Corbett E.L., Chaisson R.E., De Cock K.M., Hayes R.J., Churchyard G.J. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*, 293 (22): 2719-2725, 2005.
- Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Shepherd S., McLarty J., Griffith L., Wallace R.J. Jr. Ethambutol Ocular Toxicity in Treatment Regimens for Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 172 (2): 250-253, 2005.
- Gupta S., Berg D., de Lott F., Kellner P., Driver C. Directly observed therapy for tuberculosis in New York City: factors associated with refusal. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8 (4): 480-485, 2004.
- Helbling P., Medinger C., Altpeter E., Raeber P.A., Beeli D., Zellweger J.P. Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*, 132: 517-522, 2002.
- Hong Kong Chest Service / Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Resp Dis*, 145 (1): 36-41, 1992.
- Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J., Wu J.C., Lai S.L., Yang S.Y., Chang F.Y., Lee S.D. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 35 (4): 883-889, 2002.

- Iseman M.D. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 329: 784-791, 1993.
- Keane J., Gershon S., Wise R.P., Mirabile-Levens E., Kasznica J., Schwieterman W.D., Siegel J.N., Braun M.M. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*, 345 (15): 1098-1104, 2001.
- Kopanoff D.E., Snider D.E., Caras G.J. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis*, 117: 991-1001, 1978.
- Kwara A., Flanigan T.P., Carter E.J. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis*, 9 (3): 248-257, 2005.
- Jawahar M.S. Current trends in chemotherapy of tuberculosis. *Indian J Med Res*, 120 (4): 398-417, 2004.
- Jindani A., Nunn A.J., Enarson D.A. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet*, 364 (9441): 1244-1251, 2004.
- Lawn S.D., Bekker L.G., Miller R.F. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*, 5 (6): 361-373, 2005.
- Leung C.C., Law W.S., Chang K.C., Tam C.M., Yew W.W., Chan C.K., Wong M.Y. Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong. *Chest*, 124 (6): 2112-2118, 2003.
- Leung C.C., Li T., Lam T.H., Yew W.W., Law W.S., Tam C.M., Chan W.M., Chan C.K., Ho K.S., Chang K.C. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong. *Am J Respir Crit Care Med*, 170 (9): 1027-1033, 2004.
- Matchaba P.T., Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev*, (2): CD001876, 2000.
- Mayanja-Kizza H., Jones-Lopez E., Okwera A., Wallis R.S., Ellner J.J., Mugerwa R.D., Whalen C.C., Uganda-Case Western Research Collaboration. Immunoadjuvant prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis*, 191 (6): 856-865, 2005.
- Mehta J.B., Shantaveerapa H., Byrd R.P. Jr, Morton S.E., Fountain F., Roy T.M. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest*, 120 (5): 1520-1524, 2001.
- Menzies D., Dion M.J., Rabinovitch B., Mannix S., Brassard P., Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med*, 170 (4): 445-449, 2004.
- Migliori G.B., Raviglione M.C., Schaberg T., Davies P.D., Zellweger J.P., Grzemska M., Mihaescu T., Clancy L., Casali L. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization (WHO) and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), Europe Region. *Eur Respir J*, 14 (4): 978-992, 1999.

- Mitchison D.A. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (7): 699-706, 2005.
- Moulding T., Dutt A.K., Reichman L.B. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med*, 122: 951-954, 1995.
- Mukherjee J.S., Rich M.L., Socci A.R., Joseph J.K., Viru F.A., Shin S.S., Furin J.J., Becerra M.C., Barry D.J., Kim J.Y., Bayona J., Farmer P., Smith Fawzi M.C., Seung K.J. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*, 363 (9407): 474-481, 2004.
- Nolan C.M. Isoniazid for latent tuberculosis infection: approaching 40 and reaching its prime. *Am J Respir Crit Care Med*, 168 (4): 412-413, 2003.
- O'Brien R.J., Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med*, 26 (2): 327-340, vii, 2005.
- Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one). *Int J Tuberc Lung Dis*, 5 (7): 589-593, 2001.
- Ormerod L.P. Directly observed therapy (DOT) for tuberculosis: why, when, how and if? *Thorax*, 54 (2): S42-S45, 1999.
- Ormerod L.P., Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle Lung Dis*, 77: 37-42, 1996.
- Patel A.N., McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculous drugs. *Drug safety*, 12: 1-25, 1995.
- Peloquin C. Use of therapeutic drug monitoring in tuberculosis patients. *Chest*, 126 (6): 1722-1724, 2004.
- Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring: principles and application in mycobacterial infections. *Drug Ther*, 22: 31-36, 1992.
- Peloquin C.A., MacPhee A.A., Berning S.E. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med*, 329: 1122-1123, 1993.
- Pletz M.W., de Roux A., Roth A., Neumann K.H., Mauch H., Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*, 48 (3): 780-782, 2004.
- Pope D.S., Chaisson R.E. TB treatment: as simple as DOT? *Int J Tuberc Lung Dis*, 7 (7): 611-615, 2003.
- Raju B., Schluger N. Tuberculosis and pregnancy. *Sem Resp Crit Care Med*, 19 (3): 295-306, 1998.
- Saukkonen J.J., Cohn D., Jasmer R.M., Schenker S., Jereb J.A., Nolan C.M., Peloquin C.A., Gordin F.M., Nunes D., Strader D.B., Bernardo J., Venkataramanan R., Sterling T.R.; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 174: 935-952, 2006.
- Schaberg T., Rebhan K., Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*, 9: 2026-2030, 1996.

- Seung K.J., Gelmanova I.E., Peremitin G.G., Golubchikova V.T., Pavlova V.E., Sirotkina O.B., Yanova G.V., Strelis A.K. The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 39 (9): 1321-1328, 2004.
- Small P.M., Fujiwara P. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med*, 345 (3): 189-200, 2001.
- Smieja M.J., Marchetti C.A., Cook D.J., Smail F.M. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane review* Issue 4. Oxford, The Cochrane Library, 1999.
- Snider D.E., Caras G.J., Koplan J.P. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA*, 255: 1579-1583, 1986.
- Snider D.E. Jr, Caras G.J. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis*, 145: 494-497, 1992.
- Snyder D.C., Chin D.P. Cost-effectiveness analysis of directly observed therapy for patients with tuberculosis at low risk for treatment default. *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 582-586, 1999.
- Sonnenberg P., Murray J., Glynn J.R., Shearer S., Kambashi B., Godfrey-Faussett. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*, 358 (9294): 1687-1693, 2001.
- Thompson N.P., Caplin M.E., Hamilton M.I., Gillespie S.H., Clarke S.W., Burroughs A.K., McIntyre N. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J*, 8 (8): 1384-1388, 1995.
- Thwaites G.E., Nguyen D.B., Nguyen H.D., Hoang T.Q., Do T.T., Nguyen T.C., Nguyen Q.H., Nguyen T.T., Nguyen N.H., Nguyen T.N., Nguyen N.L., Nguyen H.D., Vu N.T., Cao H.H., Tran T.H., Pham P.M., Nguyen T.D., Stepniewska K., White N.J., Tran T.H., Farrar J.J. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351 (17):1741-1751.
- Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1 (1): 12-15, 1997.
- Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 329: 784-791, 1993.
- Van Rie A., Warren R., Richardson M., Victor T.C., Gie R.P., Enarson D.A., Beyers N., van Helden P.D. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*, 341 (16): 1174-1179, 1999.
- Veen J., Raviglione M., Rieder H.L., Migliori G.B., Graf P., Grzemska M., Grzemska M., Zalesky R. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J*, 12 (2): 505-510, 1998.

- Verver S., Warren R.M., Beyers N., Richardson M., van der Spuy G.D., Borgdorff M.W., Enarson D.A., Behr M.A., van Helden P.D. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (12): 1430-1435, 2005.
- Volmink J., Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): CD003343. 2003.
- Waecker N.J. Tuberculous Meningitis in Children. *Curr Treat Options Neurol*, 4 (3): 249-257, 2002.
- Walley J.D., Khan M.A., Newell J.N., Khan M.H. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*, 357 (9257): 664-669, 2001.
- Wallis R.S. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 41 (2): 201-208, 2005.
- Wallis R.S., Kyambadde P., Johnson J.L., Horter L., Kittle R., Pohle M., Ducar C., Millard M., Mayanja-Kizza H., Whalen C., Okwera A. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS*, 18 (2): 257-264, 2004.
- Weis S.E., Pogoda J.M., Yang Z., Cave M.D., Wallace C., Kelley M., Barnes P.F. Transmission dynamics of tuberculosis in Tarrant county, Texas. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (1): 36-42, 2002.
- Woldehanna S., Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): CD000171. 2004.
- Wong W.M., Wu P.C., Yuen M.F., Cheng C.C., Yew W.W., Wong P.C., Tam C.M., Leung C.C., Lai C.L. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*, 31 (1): 201-206, 2000.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes. World Health Organization, editor. *WHO / CDS / TB* 2003.313. Geneva, 2003.
- Wrighton-Smith P., Zellweger J.P. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J*, 28: 45-50, 2006.
- Yee D., Valiquette C., Pelletier M., Parisien I., Rocher I., Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 167 (11): 1472-1477, 2003.
- Zwarenstein M., Schoeman J.H., Vundule C., Lombard C.J., Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet*, 352: 1340-1344, 1998.

5.8. Ricerca dell'infezione tubercolare latente

- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 161 (4 Pt 2): S221-S247, 2000.
- Anderson S.T., Williams A.J., Brown J.R., Newton S.M., Simsova M., Nicol M.P., Sebo P., Levin M., Wilkinson R.J., Wilkinson K.A. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* Undetected by Tuberculin Skin Testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 173 (9): 1038-1042, 2006.
- Barnes P.F. Weighing gold or counting spots: which is more sensitive to diagnose latent tuberculosis infection? *Am J Respir Crit Care Med*, 174 (7): 731-732, 2006.
- Brock I., Weldingh K., Leyten E.M., Arend S.M., Ravn P., Andersen P. Specific T-cell epitopes for immunoassay based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol*, 42 (6): 2379-2387, 2004.
- Brock I., Weldingh K., Lillebaek T., Follmann F., Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*, 170 (1): 65-69, 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR*, 54 (RR-15): 1-48, 2005.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR*, RR-15: 49-56, 2005.
- Connell T.G., Curtis N., Ranganathan S.C., Buttery J.P. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax*, 61 (7): 616-620, 2006.
- Connell T.G., Rangaka M.X., Curtis N., Wilkinson R.J. QuantiFERON-TB Gold: state of the art for the diagnosis of tuberculosis infection? *Expert Rev Mol Diagn*, 6 (5): 663-677, 2006.
- Davies P.D., Drobniewski F. The use of interferon-gamma-based blood tests for the detection of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J*, 28 (1): 1-3, 2006.
- Dheda K., Chang J.S., Kim L.U., Huggett J.F., Johnson M.A., Zumla A. et al. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 5 (6): 324-325, 2005.
- Diel R., Nienhaus A., Lange C., Meywald-Walter K., Forssbohm M., Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res*, 7: 77, 2006.
- Dogra S., Narang P., Mendiratta D.K., Chaturvedi P., Reingold A.L., Colford J.M. Jr, Riley L.W., Pai M. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect*, 54 (3): 267-276, 2007.
- Edwards L.B., Acquaviva F.A., Livesay V.T. Identification of tuberculous infected. Dual tests and density of reaction. *Am Rev Respir Dis*, 108: 1334-1339, 1973.

- Elzi L., Schlegel M., Weber R., Hirschel B., Cavassini M., Schmid P., Bernasconi E., Rickenbach M., Furrer H.; Swiss HIV Cohort Study. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis*, 44 (1): 94-102, 2007.
- Feja K., Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med*, 26 (2): 295-312, vii, 2005.
- Ferrara G., Losi M., D'Amico R., Roversi P., Piro R., Meacci M., Meccugni B., Dori I.M., Andreani A., Bergamini B.M., Mussini C., Rumpianesi F., Fabbri L.M., Richeldi L. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet*, 367 (9519): 1328-1334, 2006.
- Gooding S., Chowdhury O., Hinks T., Richeldi L., Losi M., Ewer K., Millington K., Gunatheesan R., Cerri S., McNally J., Lalvani A. Impact of a T cell-based blood test for tuberculosis infection on clinical decision making in routine practice. *J Infect*, 54 (3): e169-e174, 2007.
- Harada N., Nakajima Y., Higuchi K., Sekiya Y., Rothel J., Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 27 (5): 442-448, 2006.
- Hill P.C., Brookes R.H., Adetifa I.M., Fox A., Jackson-Sillah D., Lugos M.D., Donkor S.A., Marshall R.J., Howie S.R., Corrah T., Jeffries D.J., Adegbola R.A., McAdam K.P. Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to Mycobacterium tuberculosis. *Pediatrics*, 117 (5): 1542-1548, 2006.
- Horsburgh C.R. Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*, 350 (20): 2060-2067, 2004.
- Jasmer R.M., Nahid P., Hopewell P.C. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*, 347 (23): 1860-1866, 2002.
- Jensen P.A., Lambert L.A., Iademarco M.F., Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings. 2005. *MMWR*, 54 (RR17): 1-141, 2005.
- Kang Y.A., Lee H.W., Yoon H.I., Cho B., Han S.K., Shim Y.S., Yim J.J. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*, 293 (22): 2756-2761, 2005.
- Lalvani A., Pathan A.A., Durkan H., Wilkinson K.A., Whelan A., Deeks J.J., Reece W.H., Latif M., Pasvol G., Hill A.V. Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet*, 357 (9273): 2017-2021, 2001.
- Lalvani A., Pathan A.A., McShane H., Wilkinson R.J., Latif M., Conlon C.P., Pasvol G., Hill A.V. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 163 (4): 824-828, 2001.
- Lee J.Y., Choi H.J., Park I.N., Hong S.B., Oh Y.M., Lim C.M., Lee S.D., Koh Y., Kim W.S., Kim D.S., Kim W.D., Shim T.S. Comparison of two commercial interferon gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection. *Eur Respir J*, 28 (1): 24-30, 2006.

- Liebeschuetz S., Bamber S., Ewer K., Deeks J., Pathan A.A., Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet*, 364 (9452): 2196-2203, 2004.
- Mahomed H., Hughes E.J., Hawkrigde T., Minnies D., Simon E., Little F., Hanekom W.A., Geiter L., Hussey G.D. Comparison of mantoux skin test with three generations of a whole blood IFN-gamma assay for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*, 10 (3): 310-316, 2006.
- Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Hesselning A.C., Obihara C.C., Starke J.J., Enarson D.A., Donald P.R., Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8 (4): 392-402, 2004.
- Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (1): 15-21, 1999.
- Nakaoka H., Lawson L., Squire S.B., Coulter B., Ravn P., Brock I., Hart C.A., Cuevas L.E. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis*, 12 (9): 1383-1388, 2006.
- Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn*, 6 (3): 413-422, 2006.
- Pai M., Lewinsohn D.M. Interferon-gamma assays for tuberculosis: is anergy the Achilles' heel? *Am J Respir Crit Care Med*, 172 (5): 519-521, 2005.
- Pai M., Menzies D. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? *Clin Infect Dis*, 44 (1): 74-77, 2007.
- Pai M., Riley L.W., Colford J.M. Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 4 (12): 761-776, 2004.
- Piana F., Codecasa L.R., Cavallerio P., Ferrarese M., Migliori G.B., Barbarano L., Morra E., Cirillo D.M. Use of a T-cell based test for detection of TB infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J*, 28: 31-34, 2006.
- Radhakrishna S., Frieden T.R., Subramani R. Association of initial tuberculin sensitivity, age and sex with the incidence of tuberculosis in south India: a 15-year follow up. *Int J Tuberc Lung Dis*, 7 (11): 1083-1091, 2003.
- Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*, 174 (7): 736-742, 2006.
- Richeldi L., Ewer K., Losi M., Hansell D.M., Roversi P., Fabbri L.M., Lalvani A. Early diagnosis of subclinical multidrug resistant tuberculosis. *Ann Intern Med*, 140: 709-713, 2004.
- Starke J.R. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. *Pediatr Infect Dis J*, 25 (10): 941-942, 2006.
- Tissot F., Zanetti G., Francioli P., Zellweger J.P., Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis*, 40 (2): 211-217, 2005.

- Wang L., Turner M.O., Elwood R.K., Schulzer M., FitzGerald J.M. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*, 57 (9): 804-809, 2002.
- Zahrani K.A., Jahdali H.A., Menzies D. Does size Matter? utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 162 (4 Pt 1): 1419-1422, 2000.
- Zellweger J.P., Zellweger A., Ansermet S., de Senarclens B., Wrighton-Smith P. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis*, 9 (11): 1242-1247, 2005.

5.9. Tubercolosi nei bambini

- American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Pickering LK, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006.
- Curtis A.B., Ridzon R., Vogel R., McDonough S., Hargreaves J., Ferry J., Valway S., Onorato I.M. Extensive transmission of Mycobacterium tuberculosis from a child. *N Engl J Med*, 341 (20): 1491-1495, 1999.
- Feja K., Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med*, 26 (2): 295-312, vii, 2005.
- Hesseling A.C., Schaaf H.S., Gie R.P., Starke J.R., Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 6: 1038-1045, 2002..
- Kubica G., Kent K. *Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention; 1985, pp. 60-63.
- Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Hesseling A.C., Obihara C.C., Starke J.J., Enarson D.A., Donald P.R., Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8 (4): 392-402, 2004.
- Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Hesseling A.C., Obihara C.C., Nelson L.J., Enarson D.A., Donald P.R., Beyers N. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8: 278-285, 2004.
- Shingadia D., Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*, 3: 624-632, 2003.
- Starke J.R. Tuberculosis: An old disease but a new threat to the mother, fetus, and neonate. *Clin Perinatol*, 24: 107-127, 1997.
- World Health Organization. *Guidelines for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. WHO/HTM/TB/2006.371. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.

5.10. Vaccinazione

- Bellet J.S., Prose N.S. Skin complications of Bacillus Calmette-Guerin immunization. *Curr Opin Infect Dis*, 18 (2): 97-100, 2005.
- Brewer M.A., Edwards K.M., Palmer P.S., Hinson H.P. Bacille Calmette-Guérin immunization in normal healthy adults. *J Infect Dis*, 170: 476-479, 1994.
- Cobelens F.G., Van Deutekom H., Draayer-Jansen I.W., Schepp-Beelen A.C., van Gerven P.J., van Kessel R.P., Mensen M.E. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet*, 356 (9228): 461-465, 2000.
- Colditz G.A., Brewer T.F., Berkey C.S., Wilson M.E., Burdick E., Fineberg H.E., Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA*, 271: 698-702, 1994.
- Colditz G.A., Berkey C.S., Mosteller F., Brewer T.F., Wilson M.E., Burdick E., Fineberg H.V. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 96: 29-35, 1995.
- Hagan P. Routine vaccination for tuberculosis ends in UK. *BMJ*, 331 (7509): 128, 2005.
- al Kassimi F.A., al Hajjaj M.S., al Orainey I.O., Bamgboye E.A. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med*, 152 (5 Pt 1): 1575-1578, 1995.
- Lamm D.L., Steg A., Boccon-Gibod L., Morales A., Hanna M.G. Jr, Pagano F., Alfthan O., Brosman S., Fisher H.A., Jakse G. Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. *Prog Clin Biol Res*, 310: 335-355, 1989.
- Martin C. The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? *Eur Respir J*, 26 (1): 162-167, 2005.
- Menzies R., Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*, 145: 621-625, 1992.
- Orme I.M. Current progress in tuberculosis vaccine development. *Vaccine*, 23 (17-8): 2105-2108, 2005.
- Romanus V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*, 65: 32-35, 1990.
- Romanus V., Svensson A., Hallander H.O. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tubercle Lung Dis*, 73: 150-161, 1992.
- Tissot F., Zanetti G., Francioli P., Zellweger J.P., Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis*, 40 (2): 211-217, 2005.
- Trnka L., Dankova D., Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination: Risk of tuberculosis infection and disease. *Tubercle Lung Dis*, 74: 167-172, 1993.

- Trnka L., Dankova D., Zitova J., Cimprichova L., Migliori G.B., Clancy L., Zellweger J.P. Survey of BCG vaccination policy in Europe 1994-96. *WHO Bulletin OMS*, 76: 8-91, 1998.
- World Health Organization. BCG vaccine, WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, 79: 25-40, 2004.

COLLANA DOSSIER

a cura dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale

1990

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi. Bologna. (*)
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS). Bologna. (*)
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica. Bologna. (*)
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990. Bologna. (*)
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPEL. Bologna. (*)

1991

6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro. Bologna. (*)
7. Radioattività naturale nelle abitazioni. Bologna. (*)
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990". Bologna. (*)

1992

9. Guida alle banche dati per la prevenzione. Bologna.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna. Bologna. (*)
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990). Bologna. (*)
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo. Bologna.
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia-Romagna. 2ª edizione. Bologna. (*)

1993

14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative. Bologna. (*)
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991. Bologna. (*)
16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991. Bologna. (*)
17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari. Bologna. (*)

1994

18. Venti anni di cultura per la prevenzione. Bologna.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992. Bologna. (*)
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992. Bologna. (*)
21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi. Bologna. (*)
22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992. Ravenna. (*)
23. 5ª Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna.

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria e sociale regionale. Sono anche scaricabili dal sito http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/archivio_dossier_1.htm

1995

- 24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993. Bologna. (*)
- 25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993. Bologna. (*)

1996

- 26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994. Bologna. (*)
- 27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994. Bologna. (*)
- 28. Gli scavi in sotterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza. Ravenna. (*)

1997

- 29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP. Ravenna. (*)
- 30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari. Ravenna. (*)
- 31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina. Ravenna. (*)
- 32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella. Ravenna. (*)
- 33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida. Ravenna. (*)
- 34. EPI INFO versione 6. Ravenna. (*)

1998

- 35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna.
- 36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office. Ravenna. (*)
- 37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP. Ravenna. (*)
- 38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS. Ravenna. (*)
- 39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997. Ravenna. (*)

1999

- 40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997. Ravenna. (*)

2000

- 41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna.
- 42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999. Ravenna. (*)
- 43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione. Ravenna. (*)
- 44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna. Ravenna. (*)
- 45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente. Ravenna. (*)
- 46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna.

2001

- 47. Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna.
- 48. Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
- 49. Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna.
- 50. Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna. Ravenna. (*)

51. Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
52. Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna.
53. Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
54. La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
55. Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
56. La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
57. Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna.
58. Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)
59. Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute. Ravenna. (*)

2002

60. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Bologna.
61. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna. Bologna.
62. Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
63. Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
64. Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta. Bologna. (*)
65. Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti. Bologna. (*)
66. Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico. Bologna. (*)
67. Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001. Bologna.
68. Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna. (*)
69. Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna. (*)
70. I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna. (*)
71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
72. Linee guida per la chemiopprofilassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna. (*)
74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna. (*)
75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna.

2003

76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna. (*)
80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna. (*)
81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna. (*)
82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna. (*)
83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna.

- 84.** I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (*)
- 85.** Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna. (*)
- 86.** Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna.
- 87.** I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 88.** Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna. (*)

2004

- 89.** Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna. (*)
- 90.** La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna. (*)
- 91.** Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna. (*)
- 92.** Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna. (*)
- 93.** Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna. (*)
- 94.** Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna. (*)
- 95.** Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna. (*)
- 96.** Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 97.** Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna.
- 98.** La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna. (*)
- 99.** La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna. (*)
- 100.** Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna. (*)
- 101.** Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 102.** Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna. (*)
- 103.** Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna.
- 104.** Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna. (*)

2005

- 105.** SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna.
- 106.** La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna. (*)
- 107.** Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 108.** Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna.
- 109.** Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna.
- 110.** Domanda di cure domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna.
- 111.** Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna.
- 112.** La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna. (*)
- 113.** Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna. (*)
- 114.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna. (*)
- 115.** Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna. (*)
- 116.** Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna. (*)

2006

- 117.** Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna. (*)
- 118.** Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna. (*)
- 119.** Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna. (*)
- 120.** Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna.
- 121.** Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura. Bologna. (*)
- 122.** Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna. (*)
- 123.** Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna.
- 124.** Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna. (*)
- 125.** Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna. (*)
- 126.** Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna. (*)
- 127.** La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna. (*)
- 128.** La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna. (*)
- 129.** Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna. (*)
- 130.** La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna.
- 131.** La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna. (*)
- 132.** Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 133.** Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna. (*)
- 134.** Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna. (*)
- 135.** Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna. (*)
- 136.** Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacovigilanza. Bologna. (*)
- 137.** Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna. (*)
- 138.** Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 139.** La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna.
- 140.** Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna. (*)

2007

- 141.** Accreditamento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna. (*)
- 142.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna. (*)
- 143.** Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna. (*)
- 144.** La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento. Bologna. (*)
- 145.** Disuguaglianze in cifre. Potenzialità delle banche dati sanitarie. Bologna. (*)
- 146.** Gestione del rischio in Emilia-Romagna 1999-2007. Sussidi per la gestione del rischio 8. Bologna. (*)
- 147.** Accesso per priorità in chirurgia ortopedica. Elaborazione e validazione di uno strumento. Bologna. (*)
- 148.** I Bilanci di missione 2005 delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 149.** E-learning in sanità. Bologna. (*)
- 150.** Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2002-2006. Bologna. (*)
- 151.** "Devo aspettare qui?" Studio etnografico delle traiettorie di accesso ai servizi sanitari a Bologna. Bologna. (*)
- 152.** L'abbandono nei Corsi di laurea in infermieristica in Emilia-Romagna: una non scelta? Bologna. (*)

- 153.** Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. (*)
- 154.** Otitis media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna. (*)
- 155.** La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke. Bologna. (*)
- 156.** Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 1998-2004. Bologna. (*)
- 157.** FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato. Bologna. (*)
- 158.** Mediare i conflitti in sanità. L'approccio dell'Emilia-Romagna. Sussidi per la gestione del rischio 9. Bologna. (*)
- 159.** L'audit per il controllo degli operatori del settore alimentare. Indicazioni per l'uso in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 160.** Politiche e piani d'azione per la salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza. Bologna. (*)

2008

- 161.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2006. Bologna. (*)
- 162.** Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura e indicazioni d'uso appropriato. Bologna. (*)
- 163.** Le Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Una lettura di sintesi dei Bilanci di missione 2005 e 2006. Bologna. (*)
- 164.** La rappresentazione del capitale intellettuale nelle organizzazioni sanitarie. Bologna. (*)
- 165.** L'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Studio pilota sull'impatto del processo di accreditamento presso l'Azienda USL di Ferrara. Bologna. (*)
- 166.** Assistenza all'ictus. Modelli organizzativi regionali. Bologna. (*)
- 167.** La chirurgia robotica: il robot da Vinci. ORientamenti 1. Bologna. (*)
- 168.** Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. (*)
- 169.** Le opinioni dei professionisti della sanità sulla formazione continua. Bologna. (*)
- 170.** Per un Osservatorio nazionale sulla qualità dell'Educazione continua in medicina. Bologna. (*)
- 171.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2007. Bologna. (*)

2009

- 172.** La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. Bologna. (*)
- 173.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. (*)
- 174.** I tutor per la formazione nel Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna. Rapporto preliminare. Bologna. (*)
- 175.** Percorso nascita e qualità percepita. Analisi bibliografica. Bologna. (*)
- 176.** Utilizzo di farmaci antibatterici e antimicotici in ambito ospedaliero in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna. (*)
- 177.** Ricerca e innovazione tecnologica in sanità. Opportunità e problemi delle forme di collaborazione tra Aziende sanitarie e imprenditoria biomedicale. Bologna. (*)
- 178.** Profili di assistenza degli ospiti delle strutture residenziali per anziani. La sperimentazione del Sistema RUG III in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 179.** Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna. Analisi empirica attraverso dati amministrativi (2005 - 2007). Bologna. (*)
- 180.** La sperimentazione dell'audit civico in Emilia-Romagna: riflessioni e prospettive. Bologna. (*)
- 181.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2008. Bologna. (*)
- 182.** La ricerca come attività istituzionale del Servizio sanitario regionale. Principi generali e indirizzi operativi per le Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 183.** I Comitati etici locali in Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 184.** Il Programma di ricerca Regione-Università. 2007-2009. Bologna. (*)
- 185.** Il Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R) dell'Emilia-Romagna. Report delle attività 2005-2008. Bologna. (*)

- 186.** Le medicine non convenzionali e il Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Un approccio sperimentale. Bologna. (*)
- 187.** Studi per l'integrazione delle medicine non convenzionali. 2006-2008. Bologna. (*)

2010

- 188.** Misure di prevenzione e controllo di infezioni e lesioni da pressione. Risultati di un progetto di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna. (*)
- 189.** "Cure pulite sono cure più sicure" - Rapporto finale della campagna nazionale OMS. Bologna. (*)
- 190.** Infezioni delle vie urinarie nell'adulto. Linea guida regionale. Bologna. (*)
- 191.** I contratti di servizio tra Enti locali e ASP in Emilia-Romagna. Linee guida per il governo dei rapporti di committenza. Bologna. (*)
- 192.** La *governance* delle politiche per la salute e il benessere sociale in Emilia-Romagna. Opportunità per lo sviluppo e il miglioramento. Bologna. (*)
- 193.** Il *mobbing* tra istanze individuali e di gruppo. Analisi di un'organizzazione aziendale attraverso la tecnica del *focus group*. Bologna. (*)
- 194.** Linee di indirizzo per trattare il dolore in area medica. Bologna. (*)
- 195.** Indagine sul dolore negli ospedali e negli *hospice* dell'Emilia-Romagna. Bologna. (*)
- 196.** Evoluzione delle Unità di terapia intensiva coronarica in Emilia-Romagna. Analisi empirica dopo implementazione della rete cardiologica per l'infarto miocardico acuto. Bologna. (*)
- 197.** TB FLAG BAG. La borsa degli strumenti per l'assistenza di base ai pazienti con tubercolosi. Percorso formativo per MMG e PLS. Bologna. (*)
- 198.** La ricerca sociale e socio-sanitaria a livello locale in Emilia-Romagna. Primo censimento. Bologna. (*)
- 199.** Innovative radiation treatment in cancer: IGRT/IMRT. Health Technology Assessment. ORientamenti 2. Bologna. (*)
- 200.** SIRS - Servizio Informativo per i Rappresentanti per la Sicurezza. **(in fase di predisposizione)**
- 201.** Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2008. Bologna. (*)
- 202.** Master in Politiche e gestione nella sanità, Europa - America latina. Tracce del percorso didattico in Emilia-Romagna, 2009 - 2010. Bologna. (*)

2011

- 203.** Buone pratiche infermieristiche per il controllo delle infezioni nelle Unità di terapia intensiva. Bologna. (*)
- 204.** Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2009. Bologna. (*)
- 205.** L'informazione nella diagnostica pre-natale. Il punto di vista delle utenti e degli operatori. Bologna. (*)

