

# Linee guida per la diagnosi, terapia, prevenzione e controllo della tubercolosi

Antonino Cartabellotta<sup>1\*</sup>, Federica Riccio<sup>2</sup>, Arabella Fontana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medico, Fondazione GIMBE, <sup>2</sup>Medico, Azienda USL Novara, <sup>3</sup>Medico, Azienda USL Novara

L'incidenza della tubercolosi (TBC) nel Regno Unito rimane elevata rispetto ad altri paesi dell'Europa occidentale<sup>1</sup>: questa patologia colpisce in maniera particolare gruppi emarginati, quali soggetti senza fissa dimora o che risiedono in abitazioni di fortuna, che appartengono alle classi più povere, con problemi di droga e persone provenienti da paesi ad elevata incidenza di TBC<sup>2</sup>. Tuttavia, molti casi sono prevenibili con misure di sanità pubblica e la maggior parte dei pazienti con TBC possono essere trattati. Questo articolo sintetizza le più recenti raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sulla diagnosi, gestione e prevenzione della TBC<sup>1</sup>. Questa linea guida aggiorna quella del 2011<sup>3</sup> e integra la linea guida di sanità pubblica sull'identificazione e gestione della TBC nei gruppi emarginati<sup>4</sup>.

Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida — *Guidelines Development Group* (GDG) — e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

## 1. Diagnosi di infezione latente

Il box 1 riporta i principi generali per l'identificazione dell'infezione latente.

### 1.1. Bambini e giovani che sono stati a stretto contatto con casi di tubercolosi

- Per i bambini di età <2 anni che sono stati a stretto contatto con soggetti affetti con TBC polmonare o laringea fare riferimento alla figura 1. [*Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa ad elevata, su un'analisi economica e sull'esperienza e l'opinione del GDG*]
- Eseguire il test Mantoux a soggetti di età compresa tra 2 e 17 anni, che sono stati a stretto contatto con soggetti con TBC polmonare o laringea. Se negativo, dopo 6 settimane eseguire il test IGRA (*interferon  $\gamma$  release assay*) e ripetere il test Mantoux. [*Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa ad elevata, su un'analisi economica e sull'esperienza e l'opinione del GDG*]
- Considerare esclusivamente l'IGRA test nei bambini e nei giovani se il test Mantoux è indisponibile o non fattibile, incluse le situazioni in cui è necessario effettuare il test su un numero elevato di soggetti. [*Raccomanda-*

## Glossario

**TBC attiva:** infezione da *Mycobacterium tuberculosis complex*, dove i micobatteri sono in crescita e provocano sintomi e segni della malattia tubercolare.

**TBC latente:** infezione da *Mycobacterium tuberculosis complex* dove batteri vivi non causano TBC attiva.

**Paese ad elevata incidenza:** >40 casi/anno per 100.000 abitanti<sup>5</sup>.

**Test Mantoux:** test cutaneo in cui viene iniettata la tubercolina per via intradermica. Il sito di iniezione viene esaminato dopo 2-3 giorni per i segni di una reazione cutanea locale (indurimento). Indipendentemente dalla storia BCG, il test Mantoux è positivo se il diametro trasversale della zona di indurimento è  $\geq 5$  mm.

**IGRA test:** test per la diagnosi di TBC latente basato sulla risposta leucocitaria agli antigeni TBC.

**Test di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT):** rileva frammenti di acido nucleico e permette una diagnosi rapida e specifica di *Mycobacterium tuberculosis complex* da diversi campioni.

**TBC multifarmaco-resistente:** TBC resistente a isoniazide e rifampicina, con o senza altre resistenze.

**Interruzione del trattamento:** interruzione nella prescrizione della terapia antitubercolare per  $\geq 2$  settimane nella fase iniziale, oppure mancata assunzione intermittente di oltre il 20% del dosaggio prescritto.

**Osservazione diretta della terapia (DOT):** un professionista sanitario esperto o altra figura non professionale adeguatamente formata somministra la terapia prescritta e osserva il paziente mentre assume ogni singola dose.

**TBC case manager:** professionista individuato dal servizio per TBC, responsabile di completare l'iter diagnostico e documentarne gli esiti, di monitorare e far completare il regime terapeutico appropriato e di identificare, valutare e trattare i contatti.

**Citazione.** Cartabellotta A, Riccio F, Fontana A. Linee guida per la diagnosi, terapia, prevenzione e controllo della tubercolosi. *Evidenze* 2016;8(4): e1000140.

**Pubblicato** 20 aprile 2016

**Copyright.** © 2016 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

\* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

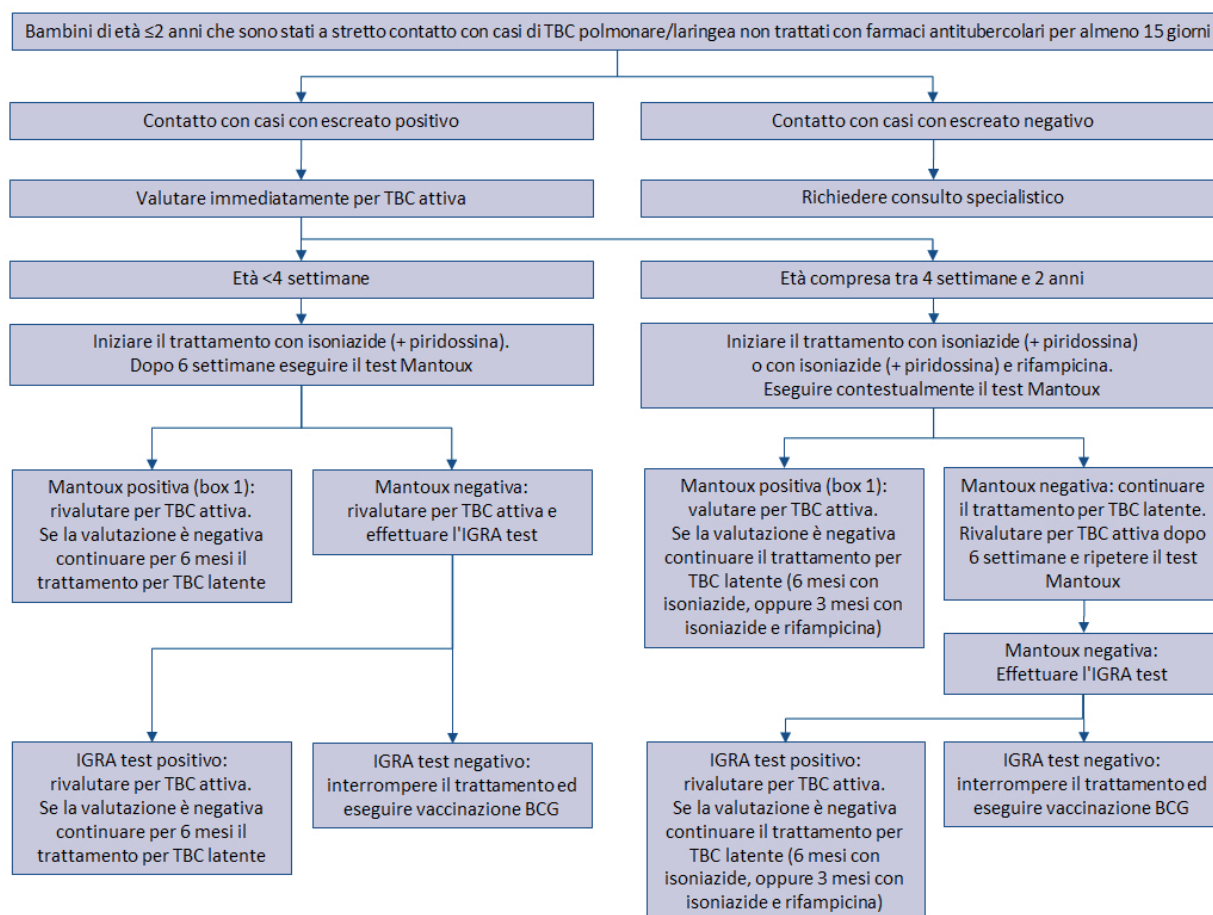


Figura 1. Percorso per la diagnosi e il trattamento dell'infezione latente in neonati e bambini sino a 2 anni

zione basata su evidenze di qualità da bassa ad elevata, su un'analisi economica e sull'esperienza e opinione del GDG]

### 1.2. Soggetti immunocompromessi

- Effettuare una valutazione specialistica in bambini e giovani immunocompromessi a rischio di TBC. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Negli adulti gravemente immunocompromessi a rischio di TBC (inclusi i soggetti HIV-positivi e CD4 <200×10<sup>6</sup> cellule/L o sottoposti a trapianto di organo solido o allogenico di cellule staminali), eseguire l'IGRA test e il test Mantoux. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa ad elevata, su un'analisi economica e sull'esperienza e opinione del GDG]
- Per le altre categorie di adulti immunocompromessi a rischio di TBC, considerare l'esecuzione dell'IGRA test da solo o associato al test Mantoux. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa ad elevata, su un'analisi economica e sull'esperienza e opinione del GDG]

### 1.3. Immigrati da paesi ad elevata incidenza

- Eseguire il test Mantoux o, se non disponibile, l'IGRA test. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa ad elevata, su un'analisi economica e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

#### Box 1. Identificazione dell'infezione latente

- Proporre il test per la TBC a: contatti stretti di soggetti con TBC polmonare o laringea, soggetti immunocompromessi ad alto rischio di TBC, immigrati provenienti da paesi ad alta incidenza che richiedono assistenza sanitaria.
- 65 anni è il limite massimo di età per eseguire test diagnostici e trattare l'infezione latente.
- In tutti i pazienti, indipendentemente dalla storia vaccinale con BCG, considerare positivo il test Mantoux se l'indurimento cutaneo è ≥ 5 mm.
- In caso di risultato positivo al test per l'infezione latente, valutare per TBC attiva; se la valutazione è negativa, prescrivere la terapia per l'infezione da TBC latente.

## 2. Diagnosi di malattia tubercolare attiva (tabella)

- Richiedere il test rapido di amplificazione dell'acido nucleico - *nucleic acid amplification test* (NAAT) – per il *Mycobacterium tuberculosis complex* sul campione primario se:
  - c'è il sospetto clinico di TBC
  - il soggetto è HIV-positivo
  - il test rapido potrebbe modificare la terapia
  - si prevede di testare un elevato numero di contatti del caso

*[Raccomandazione basata su studi trasversali di qualità molto bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- In soggetti di età  $\leq 15$  anni solitamente è necessario un solo NAAT per tipologia di campione (es. espettorato spontaneo, indotto o lavaggio gastrico). *[Raccomandazione basata su studi trasversali di qualità da molto bassa a moderata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- In caso di diagnosi di TBC attiva, informare chi di competenza per valutare la necessità di tracciare tempestivamente i contatti e disporre le misure di controllo dell'infezione (box 2). *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 3. Tubercolosi multifarmaco-resistente

- Richiedere il NAAT per la resistenza alla rifampicina se esistono fattori di rischio per resistenze multi-farmaco:
  - pregressa terapia farmacologica per TBC, in particolare con scarsa aderenza
  - contatto con un caso noto di TBC multifarmaco-resistente

## Box 2. Misure di controllo dell'infezione

- Minimizzare numero e durata degli accessi ambulatoriali dei soggetti con TBC considerati contagiosi.
- Sistemare in stanza singola i soggetti con TBC polmonare o laringea sospetta o accertata e che dovranno essere ospedalizzati. Se non è possibile, ridurre al minimo i tempi di attesa del soggetto, anche definendo prioritaria la loro assistenza rispetto ad altri pazienti.
- Non ricoverare i soggetti con TBC sospetta o confermata in un reparto dove sono presenti pazienti immunocompromessi.
- Informare i pazienti ospedalizzati con TBC polmonare o laringea sospetta o accertata della necessità di indossare una mascherina ogni volta che lasciano la loro stanza, per almeno 2 settimane dopo l'inizio del trattamento.
- Fornire ai pazienti consigli su semplici misure igieniche (es. coprire bocca e naso con un fazzoletto di carta quando si tossisce o starnutisce e di buttarlo nel cestino dei rifiuti)
- Assistere in una camera a pressione negativa i soggetti ad alto rischio di TBC multifarmaco-resistente.
- Personale e visitatori devono indossare maschere FFP3 sul viso durante il contatto con una persona con TBC multifarmaco-resistente sospetta o nota durante il periodo di contagiosità.

- nascita o residenza in un paese identificato dall'OMS con percentuale elevata ( $\geq 5\%$ ) di nuovi casi di TBC multifarmaco-resistenti 5 (figura 2).

*[Raccomandazione basata su studi trasversali di qualità]*

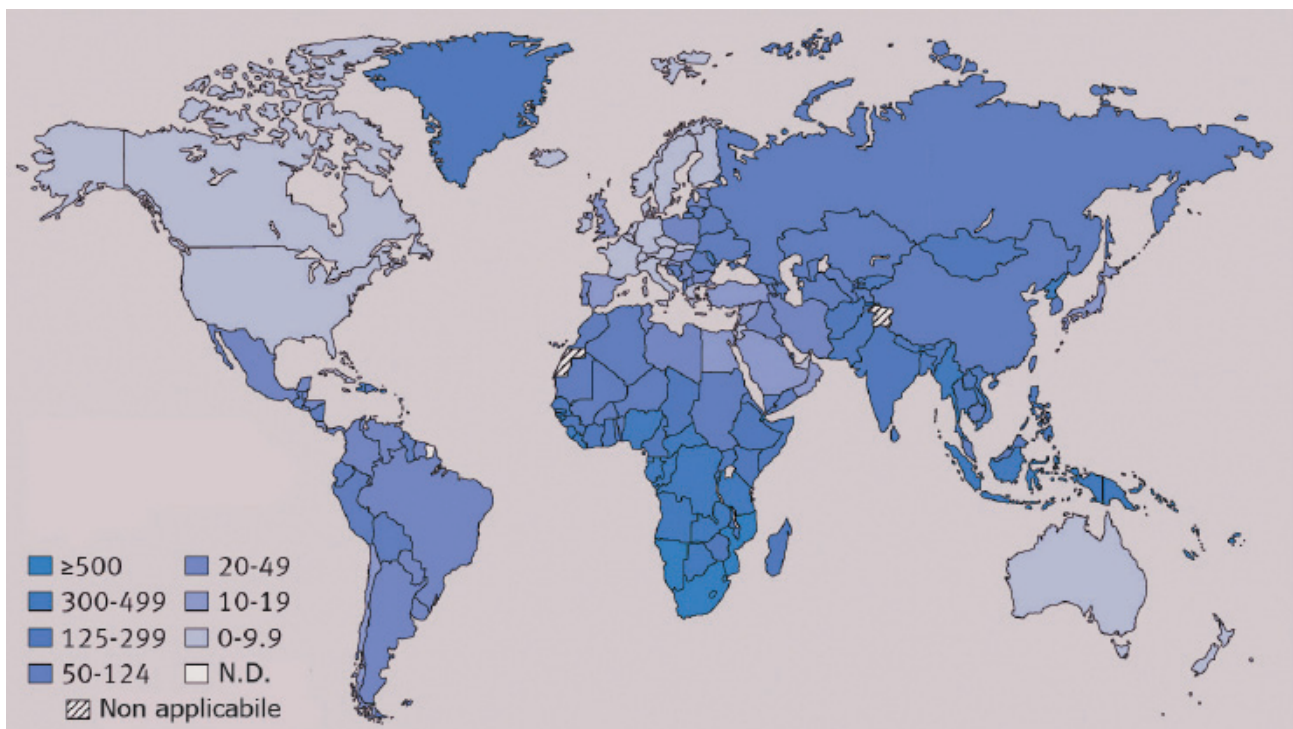


Figura 2. Incidenza stimata nel 2014 dei casi di TBC (tutte le forme) per 100.000 abitanti

**Tabella.** Test per la diagnosi di tubercolosi attiva  
[Raccomandazioni basate su studi trasversali di qualità molto bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Sito sospetto dell'infezione	Imaging*	Campione	Test di routine	Ulteriori test (se influenzano il trattamento)
Polmonare (età ≥ 16 anni)	Rx torace† TC torace	3 campioni espettorato <sup>§</sup>	Microscopia, coltura, istologia	NAAT
Polmonare (età ≤ 15 aa)	Rx torace† TC torace	3 campioni espettorato <sup>§</sup>	Microscopia, coltura, istologia, NAAT (1 per tipologia di campione)	IGRA test e/o Mantoux test
Pleurico	Rx torace Broncoscopia	3 campioni espettorato <sup>§</sup>	Microscopia, Coltura, Istologia	-
		Liquido pleurico	Microscopia, coltura, citologia	Titolazione adenosina deaminasi
Sistema nervoso centrale	TC cerebrale†	Biopsia di sospetto tubercoloma	Coltura, istologia	-
		Liquido cerebrospinale	Microscopia, coltura, citologia	Titolazione adenosina deaminasi
Meningi	TC† RM†	Liquido cerebrospinale	Microscopia, coltura, citologia	NAAT, titolazione adenosina deaminasi
Linfonodi (inclusa linfadenopatia mediastinica)	Ecografia, TC, RM	Biopsia	Microscopia, coltura, istologia	NAAT
		Ago-aspirato	Microscopia, coltura, citologia	NAAT
Pericardio	Ecocardiografia	Biopsia pericardica	Microscopia, coltura, istologia	-
		Liquido pericardico	Microscopia, coltura, citologia	NAAT, titolazione adenosina deaminasi
Gastrointestinale	Ecografia, TC, laparoscopia	Biopsie (omento, intestino, fegato)	Microscopia, coltura, istologia	-
		Liquido ascitico	Microscopia, coltura, citologia	Titolazione adenosina deaminasi
Urogenitale	Ecografia, urografia endovenosa, laparoscopia	Urine raccolte al primo mattino	Coltura	-
		Biopsia del sito di infezione (es. curettage endometriale o biopsia renale)	Microscopia, coltura, istologia	-
TBC ossea/oste articolare	RX, RM, ecografia addominale	Biopsia o aspirato dell'ascesso paraspinale, biopsia articolare, aspirato di fluido articolare	Coltura	-
TBC disseminata	TC torace e TC cerebrale, RM, ecografia addominale	Biopsia del sito di infezione, includendo polmone, fegato e midollo osseo	Microscopia, coltura, istologia	Ulteriori test appropriati per il sito
		Aspirato midollare, lavaggio bronchiale, liquido cerebrospinale	Microscopia, coltura, citologia	-
		Sangue	Coltura	-
Cute		Biopsia	Microscopia, coltura, istologia	-
Ascesso all'esterno dei linfonodi	Ecografia o altro test di imaging specifico	Ago-aspirato	Microscopia, coltura, citologia	-
		Biopsia	Microscopia, coltura, istologia	-

TC= tomografia computerizzata; NAAT= test di amplificazione dell'acido nucleico; RM= risonanza magnetica

\* tenere in considerazione la sede della sospetta infezione e la disponibilità del test al momento della valutazione

† imaging di routine

§ campioni di tosse produttiva con escreato preferibilmente spontaneo, altrimenti espettorazione indotta o broncoscopia e lavaggio; preferibile un campione al mattino presto

*bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Iniziare le misure di controllo dell'infezione (box 2) *[Raccomandazione basata su studi trasversali di qualità bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Se il NAAT per la resistenza alla rifampicina è positivo:
  - continuare con le misure di controllo dell'infezione sino a quando non sia stata esclusa la malattia tubercolare polmonare o laringea.
  - affidare il trattamento ad un team multidisciplinare esperto nella gestione di TBC multifarmaco-resistente.
  - prescrivere terapia con almeno sei farmaci a cui il micobatterio è verosimilmente sensibile.
  - testare la resistenza ai farmaci di seconda linea.

*[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

#### 4. Trattamento dell'infezione latente

- Trattare i soggetti con TBC latente, compresi quelli HIV-positivi o di età <65 anni, con:
  - 3 mesi di isoniazide (con piridossina) e rifampicina, oppure
  - 6 mesi di isoniazide (con piridossina)

*[Raccomandazione basata su network meta-analisi di trial clinici controllati randomizzati di qualità molto bassa, su un'analisi economica e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Scegliere il regime terapeutico in base alle caratteristiche cliniche del soggetto: es. 3 mesi di isoniazide (con piridossina) e rifampicina se c'è rischio di epatotossicità, oppure 6 mesi di isoniazide (con piridossina) in caso di possibili interazioni con le rifamicine (es. in soggetti HIV-positivi o sottoposti a trapianto). *[Raccomandazione basata su network meta-analisi di trial clinici controllati randomizzati di qualità molto bassa, su un'analisi economica e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Se i soggetti a rischio di sviluppare TBC attiva (box 3) non sono mai stati trattati per qualsiasi motivo per TBC latente, informarli dei rischi e dei sintomi della TBC. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

#### 5. Trattamento della malattia attiva

- Se le caratteristiche cliniche sono compatibili con una diagnosi di TBC, iniziare il trattamento (box 4) senza attendere i risultati delle colture e continuare il regime terapeutico avviato anche se le successive colture risultano negative. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

#### 6. Compliance

- I TBC case manager dovrebbero sviluppare per i pazienti con diagnosi di TBC un piano di assistenza socio-sanitaria e sostenerli nel completare la terapia con successo. In particolare dovrebbero:

#### Box 3. Soggetti a rischio di sviluppare tubercolosi attiva

- Soggetti HIV-positivi, affetti da diabete, silicosi, malattia renale cronica o emodializzati.
- Bambini di età <5 anni.
- Soggetti con iperconsumo di alcool o tossicodipendenti.
- Pazienti sottoposti a trapianto di organo solido.
- Pazienti affetti da neoplasie ematologiche maligne o sottoposti a chemioterapia.
- Pazienti sottoposti a gastrectomia o bypass digiuno-ileale.
- Pazienti in terapia con fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) o altri agenti biologici.

#### Box 4. Schema terapeutico per la tubercolosi attiva

- Ai soggetti con TBC attiva senza coinvolgimento del sistema nervoso centrale, prescrivere:
  - Isoniazide (con piridossina), rifampicina, pirazinamide e etambutolo per 2 mesi, quindi
  - Isoniazide (con piridossina) e rifampicina per altri 4 mesi
- Ai soggetti con TBC attiva del sistema nervoso centrale, prescrivere:
  - Isoniazide (con piridossina), rifampicina, pirazinamide e etambutolo per 2 mesi, quindi
  - Isoniazide (con piridossina) e rifampicina per altri 10 mesi
- Modificare il regime terapeutico in base al test di sensibilità ai farmaci

○ eseguire una valutazione del rischio in tutti i soggetti con TBC per identificare i loro bisogno e se occorre potenziare la gestione del caso (pacchetto terapeutico personalizzato che include azioni di supporto quali l'osservazione diretta della terapia – *directly observed therapy* (DOT) (box 5)

- educare il soggetto sulla TBC e sul suo trattamento
- sviluppare un piano di assistenza individuale condiviso con il paziente
- ottenere il consenso del paziente al piano e concordare una data di rivalutazione
- coordinare la pianificazione della dimissione, in particolare per le persone in DOT
- individuare appropriate modalità di supporto da parte di colleghi e organizzazioni di volontariato

*[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa ad elevata e sull'esperienza e l'opinione del GDG].*

- Il team multidisciplinare dovrebbe implementare ulteriori strategie (box 6) per incoraggiare i soggetti a seguire il piano terapeutico e prevenire l'interruzione precoce del trattamento. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa ad elevata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 7. Riprendere la terapia dopo interruzione per effetti avversi

- Nei soggetti che hanno interrotto la terapia per epatotossicità farmaco-indotta, valutare altre possibili cause di epatite acuta. Attendere fino a quando i livelli di transaminasi e bilirubina diminuiscono e i sintomi da epatotossicità si sono risolti, quindi reintrodurre in sequenza ciascuno dei farmaci anti-TBC a dosaggio pieno per un periodo  $\leq 10$  giorni, iniziando con etambutolo e isoniazide o rifampicina. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Nei soggetti con forme severe o altamente contagiose che devono interrompere la terapia standard a causa di reazioni avverse, considerare di continuare il trattamento:
  - in caso di effetti epatotossici con una combinazione di almeno due farmaci antitubercolari a bassa epatotossicità e monitoraggio da parte di un epatologo per valutare ulteriori reazioni
  - in caso di reazioni cutanee, una combinazione di almeno due farmaci antitubercolari a basso rischio di reazioni cutanee e monitoraggio da parte di un dermatologo per valutare ulteriori reazioni

*[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 8. Vaccinazione BCG nei gruppi eleggibili

- Per migliorare la campagna vaccinale, identificare i gruppi eleggibili<sup>6</sup> in modo opportunistico: nuovi iscritti alla medicina generale e ai pediatri di libera scelta, servizi prenatali, altri punti di contatto con servizi specialistiche; accessi al sistema scolastico; associazioni e organizzazioni di volontariato; indagini sui contatti. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa ad elevata, e sull'esperienza e opinione del GDG]*
- Nell'ambito delle cure primarie:
  - educare e supportare i professionisti, aumentando la consapevolezza sulle linee guida e sui soggetti a rischio e promuovere la vaccinazione BCG e i test per la TBC nei gruppi eleggibili
  - integrare i reminder nei computer utilizzati dai professionisti
  - considerare gli incentivi finanziari
  - utilizzare reminder scritti, telefonate, SMS, o una loro combinazione per le convocazioni ("obblighi vaccinali") e i richiami ("vaccinazioni in ritardo")

*[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa ad elevata, e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Utilizzare reminder nei sistemi intranet dei servizi materno-infantili. *[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Vaccinare se possibile i neonati ad aumentato rischio di TBC prima della dimissione dall'ospedale o prima dell'affidamento dall'ostetricia alle cure primarie. Altri-

## Box 5. Potenziare il case management della tubercolosi

- Pacchetto di supporto terapeutico su misura per i soggetti con bisogni clinici o sociali complessi
- Offrire la DOT ai pazienti che:
  - non aderiscono al trattamento (o non lo hanno fatto in passato)
  - hanno una storia di terapia pregressa per TBC
  - hanno una storia di assenza di fissa dimora, droga o abuso di alcol
  - sono detenuti in carcere o lo sono stati negli ultimi cinque anni
  - hanno un disturbo psichiatrico maggiore, di memoria o cognitivo
  - sono in una fase di negazione della diagnosi TBC
  - sono affetti da una forma di TBC multifarmaco-resistente
  - hanno richiesto DOT, dopo una discussione con il team multidisciplinare
  - non sono in condizioni da assumere in autonomia il trattamento

## Box 6. Strategie per incoraggiare la compliance

- Potenziamento del case management, compresa DOT
- Uso di reminder: lettere, informazioni cartacee, telefonate, SMS e app utilizzando un linguaggio appropriato
- Counselling di educazione alla salute e interviste centrate sul paziente
- Materiale informativo personalizzato evidence-based
- Visite domiciliari
- Esami delle urine random e altri sistemi per monitorare l'aderenza terapeutica (es. conteggio pillole)
- Accesso gratuito al trattamento della TBC e informazioni sui criteri di esenzione per patologia
- Assistenza sociale e psicologica, inclusa la gestione del caso a livello culturale e sostegno sociale più ampio
- Consulenza e sostegno a genitori e caregiver
- Incentivi e facilitazioni per aiutare i pazienti a seguire il regime terapeutico

menti, vaccinare subito dopo (es. al controllo postnatale di 6 settimane). *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Professionisti sanitari e/o operatori non sanitari adeguatamente formati dovrebbero effettuare visite domiciliari per offrire informazioni e consigli ai soggetti più svantaggiati sull'importanza dell'immunizzazione. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata ad alta e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 9. Potenziali ostacoli all'implementazione

Un utilizzo più diffuso del NAAT potrebbe richiedere di rivedere le pratiche dei laboratori per la diagnosi di TBC, così come investimenti nella formazione e nei servizi

richiesti. Qualora ciò non sia possibile, sarà necessario definire collaborazioni con altri laboratori. La linea guida enfatizza il ruolo degli “specialisti”, intesi sia come singoli medici o come team multidisciplinari, in particolare per il trattamento di bambini, per la gestione della TBC in presenza di comorbidità e per la gestione della TBC multifarmaco-resistente. Possono essere necessarie collaborazioni con altri centri o servizi di consulenza specialistici per assicurare che le indicazioni dello specialista siano disponibili a tutti i pazienti.

#### 10. Raccomandazioni per la ricerca futura

- Nei soggetti con sospetto di TBC, quale è l'efficacia e la costo-efficacia di un utilizzo del NAAT esteso basato sul rischio?
- Indipendentemente da fattori culturali, quali altri test diagnostici o combinazioni di test permettono una diagnosi accurata di TBC respiratoria attiva in bambini e giovani con sospetta TBC attiva?
- Per la TBC isoniazide-resistente, quale è il trattamento più efficace per ridurre mortalità e morbilità?
- Quali effetti produce l'isolamento sulla qualità della vita dei soggetti in trattamento per TBC?
- Per i soggetti con TBC attiva sensibile al trattamento che devono interrompere la terapia a causa di eventi avversi, in particolare epatotossicità, quale approccio per riprendere il trattamento è più efficace nel ridurre mortalità e morbilità?

#### BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis: prevention, diagnosis, management and service organisation. January 2016. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ng33](http://www.nice.org.uk/guidance/ng33). Ultimo accesso: 20 aprile 2016
2. Public Health England. Tuberculosis in the UK: 2014 report. Disponibile a: [www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/360335/TB\\_Annual\\_report\\_4\\_0\\_300914.pdf](http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/360335/TB_Annual_report_4_0_300914.pdf). Ultimo accesso: 20 aprile 2016
3. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. March 2011. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg117](http://www.nice.org.uk/guidance/cg117). Ultimo accesso: 20 aprile 2016
4. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis: identification and management in under-served groups. March 2012. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ph37](http://www.nice.org.uk/guidance/ph37). Ultimo accesso: 20 aprile 2016
5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Disponibile a: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en). Ultimo accesso: 20 aprile 2016
6. Public Health England. Immunisation against infectious disease: the Green Book 2013. Disponibile a: [www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book](http://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book). Ultimo accesso: 20 aprile 2016