



Società Italiana di Medicina del Lavoro

Linee Guida

“Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale”

(07 agosto 2021)



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 28 settembre 2021**



SOMMARIO

Lista degli Acronimi	3
Lista delle raccomandazioni formulate	5
Gruppo di lavoro e di sviluppo della Linea Guida	7
Scopo, obiettivi e ambito di applicazione	11
Metodologia	23
Valutazione del rischio tubercolare in ambito occupazionale	34
Sorveglianza dell'infezione tubercolare latente in specifiche popolazioni lavorative e contesti occupazionali	50
Diagnostica dell'infezione tubercolare latente in ambito occupazionale	89
Trattamento dell'infezione tubercolare latente	101
Misure generali di prevenzione e protezione per il controllo della trasmissione del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : principali aspetti di interesse per il Medico del lavoro	108
Indicazioni operative e rationale per l'indagine sui contatti di casi di tubercolosi contagiosa	137
Sezione appendici	159

Lista degli Acronimi

AFB: *acid-fast bacilli* - bacilli acido-alcol resistenti BAAR;

ART: terapia antiretrovirale;

BAAR: bacilli acido-alcol resistenti;

BAL: *broncho-alveolar lavage* - lavaggio bronco-alveolare;

CI: caso indice;

DPI: dispositivi di protezione individuale;

DST: *Drug susceptibility testing* – farmacoresistenza;

ELISPOT: *Enzyme-Linked immunoSPOT* – test finalizzato a quantificare e caratterizzare *pattern* cellulari secernenti anticorpi e citochine;

GdL: Gruppo di Lavoro

GeneXpert: test rapido di amplificazione genica denominato Xpert MTB/RIF che permette una valutazione preliminare per la presenza di MDR-TB;

HIV: virus dell'immunodeficienza umana;

IGRA: *Interferon-Gamma Release Assays*;

ITBL: Infezione tubercolare latente;

MDR-TB: *Multidrug-resistant tuberculosis*, tubercolosi resistente a rifampicina e isoniazide, con o senza resistenze ad altri farmaci;

MT: *Mycobacterium tuberculosis*;

NAAT: *Nucleic Acid Amplification Test*, test di amplificazione degli acidi nucleici (es., PCR);

NTM: micobatteri non tubercolari;

PCR: *Polymerase Chain Reaction* – reazione polimerasica a catena tecnica di biologia molecolare che consente l'amplificazione di frammenti di acidi nucleici;

TB: malattia tubercolare;

TST: *tuberculin skin test* – Intradermoreazione secondo *Mantoux*;

SNPT: *smear-negative pulmonary tuberculosis*;

XDR-TB: *Extensively drug resistant tuberculosis*, tubercolosi estensivamente resistente ai farmaci; oltre a isoniazide e rifampicina, resistente ai fluorochinoloni e ad almeno uno tra i farmaci iniettabili di seconda linea (amikacina, capreomicina, o kanamicina).

Lista delle raccomandazioni

Quesito 1: : Quali esposizioni occupazionali incrementano il rischio di ITBL/TB in popolazioni di lavoratori esposti rispetto alla popolazione non esposta?

Raccomandazione 1: In operatori sanitari e in lavoratori esposti a silice, in considerazione dell'aumentato rischio rispetto alla popolazione non esposta, *si suggerisce* di effettuare la valutazione del rischio per ITBL/TB. [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa]

Raccomandazione 2: In operatori delle carceri, in considerazione del non aumentato rischio per ITBL/TB rispetto alla popolazione non esposta, *si suggerisce* di effettuare la valutazione del rischio solo in contesti a elevata incidenza di malattia tubercolare tra il personale o tra i residenti e/o in presenza di focolai epidemici. [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa]

Quesito 2: Nel contesto nazionale, negli operatori sanitari e soggetti equiparati la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Raccomandazione 3: Negli operatori sanitari *si suggerisce* di effettuare la sorveglianza dell'ITBL al fine di identificare casi d'infezione. [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa]

Quesito 3: Nei lavoratori che effettuano trasferte per motivi professionali da Paesi a bassa incidenza verso Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB, la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Raccomandazione 4: Nei lavoratori che effettuano trasferte per motivi professionali da Paesi a bassa incidenza verso Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB *si suggerisce* di effettuare la sorveglianza dell'ITBL al fine di identificare casi d'infezione, in considerazione di aspetti relativi a: 1) contesto epidemiologico per TB nel Paese di permanenza; 2) modalità d'esposizione / mansione svolta; 3) durata del soggiorno di lavoro. [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa]

Quesito 4: Nei lavoratori che prestano assistenza nei contesti occupazionali di comunità di recupero e assistenza sociale (senz'altro, soggetti con HIV, tossicodipendenti) la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Raccomandazione 5: Nei lavoratori che prestano assistenza nei contesti occupazionali di centri di assistenza per senzatetto *si suggerisce* di effettuare la sorveglianza dell'ITBL al fine di identificare casi d'infezione. [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa]

Quesito 5: Quale test tra TST e IGRA è più accurato nell'identificazione di casi di ITBL in popolazioni di lavoratori esposti a rischio?

Raccomandazione 6: In lavoratori esposti a rischio ITBL/TB *si suggerisce* di utilizzare un test TST o IGRA, o una strategia combinata TST+IGRA, al fine di identificare casi d'infezione. [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa]

Raccomandazione 7: In lavoratori con storia di vaccinazione BCG e/o provenienza da Paesi ad alta incidenza di TB *si suggerisce* l'utilizzo preferenziale di test IGRA. [raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa]

GRUPPO DI LAVORO E DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Il gruppo di lavoro è multidisciplinare e comprende specialisti esperti in diversi ambiti attinenti al tema generale della LG, la composizione del panel di esperti e delle altre figure coinvolte è riportata di seguito.

Panel di esperti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>	<i>Disciplina</i>
Paolo Durando (Coordinatore)	Professore Ordinario Medicina del Lavoro e Medico Competente Coordinatore – Università degli Studi di Genova - Dirigente Medico e Medico Competente Ospedale Policlinico IRCCS San Martino di Genova - Consigliere del Direttivo Nazionale SIML e Componente del Comitato scientifico SIML (area rischio biologico)	Medicina del Lavoro Igiene e Medicina preventiva
Massimo Corradi	Professore Ordinario Medicina del Lavoro - Università degli Studi di Parma - Dirigente Medico e Medico Competente Azienda Ospedaliero- Universitaria di Parma - Componente del Comitato scientifico SIML (area clinica e strumenti di sorveglianza sanitaria)	Medicina del Lavoro Malattie dell'Apparato respiratorio
Monica Lamberti	Professoressa Associata Medicina del Lavoro - Seconda Università degli Studi di Napoli - Dirigente Medico e Medico Competente AOU Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" di Napoli	Medicina del Lavoro
Vittorio Lodi	Dirigente Medico e Medico Competente Policlinico S. Orsola-Malpighi Bologna	Medicina del Lavoro
Alberto Matteelli	Professore Associato Malattie Infettive Università degli Studi di Brescia - Dirigente Medico ASST Spedali Civili di Brescia - WHO Collaborating Centre	Malattie infettive

	for TB/HIV and TB Elimination (in rappresentanza della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali - SIMIT)	
Vincenzo Nicosia	Responsabile Medicina del Lavoro e Medico Competente SAIPEM SpA	Medicina del Lavoro
Giantommaso Pagliaro	Dirigente Medico e Medico Competente AO Ordine Mauriziano Torino - Consigliere del Direttivo Nazionale SIML	Medicina del Lavoro
Donatella Placidi	Professoressa Associata Medicina del Lavoro - Università degli Studi di Brescia - Dirigente Medico e Medico Competente ASST di Mantova	Medicina del Lavoro
Giovanni Sotgiu	Professore Ordinario Statistica Medica Università degli Studi di Sassari – Dirigente Medico Azienda Ospedaliero -Universitaria di Sassari (in rappresentanza della Società Italiana di Igiene, Medicina preventiva e Sanità Pubblica – SItI)	Malattie infettive Statistica medica
Maria Gabriella Verso	Ricercatore Medicina del Lavoro Università degli Studi di Palermo – Dirigente Medico e Medico Competente Policlinico Universitario “Paolo Giaccone” di Palermo	Medicina del Lavoro

I componenti sono stati scelti in modo da rappresentare i vari ambiti specialistici e professionali necessari per sviluppare in modo esaustivo e multidisciplinare la tematica della tubercolosi in ambito occupazionale per quanto concerne gli obiettivi principali del documento. I componenti hanno partecipato sia tramite consultazione formale sia ai diversi processi di stesura e di consenso delle presenti linee-guida, individuando gli obiettivi generali e specifici, le domande, i *setting*, la popolazione *target* oggetto delle linee-guida, nonché sintetizzando e valutando le evidenze scientifiche e dando pareri e raccomandazioni sulla base di esse.

Gruppo metodologico

Nome	Affiliazione	Disciplina
Giovanni Sotgiu	Professore Ordinario Statistica Medica Università degli Studi di Sassari – Dirigente Medico Azienda Ospedaliero -Universitaria di Sassari	Malattie infettive Statistica medica
Nicola Luigi Bragazzi*	Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL) – Università degli Studi di Genova	Igiene e Medicina Preventiva

*Dal luglio 2019 non ha più partecipato ai lavori del GdL

Gruppo di scrittura

Nome	Affiliazione	Disciplina
Guglielmo Dini	Professore Associato Medicina del Lavoro e Medico Competente - Università degli Studi di Genova - Dirigente Medico e Medico Competente Ospedale Policlinico IRCCS San Martino di Genova	Medicina del Lavoro
Valentina Marchese	ASST Spedali Civili di Brescia – WHO Collaborating Centre for TB/HIV and TB Elimination	Malattie Infettive
Alfredo Montecucco	Ricercatore Medicina del Lavoro - Università degli Studi di Genova	Medicina del Lavoro
Alborz Rahmani	Medico in Formazione specialistica - Medicina del Lavoro - Università degli Studi di Genova - Ospedale Policlinico IRCCS San Martino di Genova	Medicina del Lavoro

Revisori Esterni:

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>	<i>Disciplina</i>
Giuseppe De Palma	Professore Associato Medicina del Lavoro - Unità di Medicina del Lavoro – DSMC, UNIBS - Medico Competente Coordinatore UNIBS Direttore UOC Medicina del Lavoro, Igiene, Tossicologia e Prevenzione Occupazionale dell'ASST Spedali Civili di Brescia	Medicina del Lavoro
Luigi Vimercati	Professore Associato Medicina del Lavoro – Dipartimento interdisciplinare di Medicina Università degli Studi di Bari Aldo Moro - Direttore UOC Medicina del Lavoro Universitaria, Azienda Ospedaliero – Universitaria Consorziata Policlinico di Bari	Medicina del Lavoro

SCOPO, OBIETTIVI E AMBITO DI APPLICAZIONE

La tubercolosi (TB) è una malattia infettiva contagiosa causata dal *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Nonostante gli sforzi effettuati per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione, tale patologia rappresenta ancora una delle principali cause di morte nel mondo, rappresentando un problema prioritario in ambito di Sanità Pubblica^[1].

Globalmente si stima che più di due miliardi di soggetti siano infettati con MT e che il 5–10% di questi sviluppi la malattia attiva nel corso della propria vita. Pertanto, i soggetti con infezione tubercolare latente (ITBL), rappresentando un importante serbatoio per la malattia attiva, costituendo un target prioritario per l'implementazione di strategie preventive che prevedano una precoce individuazione dell'infezione e appropriato trattamento, con l'obiettivo di eliminazione in paesi a bassa incidenza (<10 casi per 100.000 abitanti)^[1].

L'attuale situazione epidemiologica della TB in Italia è caratterizzata da: i) una bassa incidenza nella popolazione generale (ossia valori di incidenza inferiori a 10 casi ogni 100.000 abitanti), ii) dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi a rischio e in alcune classi di età (popolazione anziana a rischio di riattivazione di infezioni latenti e popolazione straniera). Nell'ultimo rapporto sull'epidemiologia di TB nel nostro Paese, pubblicato nel 2008^[2], emerge come negli ultimi cinquant'anni il numero di casi/anno di TB notificati al sistema di sorveglianza nazionale sia passato da 12.247 a 4.418. Rispetto all'anno precedente (2007), si è verificata una diminuzione del 2,4% dei casi, con un aumento di casi notificati in 6 Regioni (Lombardia, Piemonte, Marche, Puglia, Campania e Molise) e nelle Province Autonome di Bolzano e Trento. In particolare, le Regioni del Nord hanno notificato un maggior numero di casi di TB rispetto alla media decennale, mentre le Regioni del Centro, del Sud e delle Isole hanno notificato meno casi di TB (il 10% dei casi totali notificati in tutto il territorio nazionale). Diversamente, Regioni quali Lombardia, Lazio, Veneto, Emilia Romagna e Piemonte hanno contribuito al 73% circa dei casi notificati. Le sole Province di Roma e Milano hanno notificato ben il 25% dei casi totali nazionali. Il tasso grezzo di incidenza annuale è passato da 25,26 casi ogni 100 mila abitanti nel 1995 a 7,41 casi ogni 100 mila abitanti nel 2008, con un

decremento pari a circa il 64% del numero dei casi e di circa il 71% in termini di incidenza. Infine, il tasso grezzo di mortalità è diminuito da 22,5 per 100 mila nel 1955 a 0,7/100 mila nel 2006 ^[2].

I dati ECDC pubblicati nel 2018 riportano in Italia nel 2016, 4.032 casi di TB (tasso di notifica 6,6 per 100 mila), di cui 3.778 (93,7%) erano nuovi casi (tasso di notifica 6,2 per 100 mila), e 2.820 erano casi di TB polmonare, mentre le riattivazioni costituivano il 6,3% della casistica totale. L'età media dei nuovi casi nativi di TB era 51 anni, mentre l'età media dei nuovi casi tra stranieri era 35,9 anni. 2.509 dei casi di TB era tra stranieri (62,2% dei casi totali). I nuovi casi (non precedentemente trattati) sono risultati essere 3,778^[3].

I dati OMS indicano che nel 2019, nel nostro Paese, sono stati notificati 4.300 casi di TB, con un tasso di incidenza pari a 7,1 casi per centomila abitanti [95% IC 6,1–8,2] ^[4]

Il gruppo collaborativo “*Global Burden of Diseases*” (GBD) “*Tuberculosis Collaborators*”, nel rapporto annuale pubblicato nel dicembre 2018 sulla rivista “*The Lancet Infectious Diseases*”, ha evidenziato come vi siano *trend* in crescita per TB multi-farmaco resistente e mortalità correlata nella popolazione generale. Il rapporto di incidenza è stato calcolato secondo la metodica di Dodd e colleghi, secondo cui rapporti inferiori a 1 indicano valori inferiori rispetto all’atteso, mentre rapporti superiori a 1 indicano valori superiori all’atteso. In dettaglio, il rapporto di incidenza di TB suscettibile al trattamento farmacologico e multi-farmaco resistente nella popolazione generale nel 2016 in Italia è stato 0,571 e 1,458 rispettivamente, con un tasso nella popolazione HIV positiva di 1,086 e 0,715 rispettivamente. Il tasso di mortalità per TB sensibile al trattamento farmacologico e multi-farmaco resistente nella popolazione generale è stato 0,404 e 1,184, rispettivamente, mentre nella popolazione HIV positiva 0,394 e 0,818, rispettivamente ^[5].

Evidenze della letteratura hanno dimostrato come *gap* nella gestione dei casi contagiosi di TB abbiano concorso alla trasmissione dell’infezione/malattia in ambito sia comunitario sia in particolari contesti occupazionali, quali quello sanitario. In quest’ambito, l’*International Commission on Occupational Health* (ICOH) nel 2018 ha sollecitato a uno sforzo globale e di sistema, evidenziando la necessità di implementare strategie mirate a tutela della salute e sicurezza sul lavoro per prevenire la TB in alcune specifiche popolazioni di lavoratori a maggior rischio (es., lavoratori esposti a silice e operatori sanitari)^[6, 7].

Tra i lavoratori considerati a maggior rischio per ITBL e TB figurano gli operatori sanitari. Diversi studi hanno riportato negli anni vari tassi di incidenza e prevalenza di ITBL e TB in questa categoria ^[8]. In ambiente sanitario, l'esposizione potenziale o deliberata ad agenti biologici rappresenta uno dei principali rischi occupazionali presenti. L'esposizione frequente, nonché l'esecuzione di determinate procedure in ambito assistenziale, a pazienti affetti da malattia tubercolare contagiosa, unitamente alla manipolazione di materiale biologico contaminato con MT, costituiscono condizioni per cui gli operatori sanitari sono da considerare a maggior rischio di contrarre ITBL rispetto alla popolazione generale.

Come indicato nella Circolare del Ministero della Salute del 2013, una valutazione delle condizioni di salute degli operatori sanitari e dei soggetti ad essi equiparati risulta fondamentale ai fini dell'individuazione e della realizzazione delle più efficaci strategie di prevenzione e controllo di ITBL/TB, compresa la corretta applicazione delle misure di profilassi, come attualmente raccomandato dalle istituzioni sanitarie nei Paesi occidentali. In ambito scientifico, l'epidemiologia di ITBL/TB in questa categoria di lavoratori è stata oggetto di studio principalmente in Paesi a elevata e moderata incidenza di TB in contesti comunitari, con un rinnovato recente interesse nei confronti dell'ITBL come *outcome* d'indagine, anche nei Paesi a bassa incidenza^[9].

Oltre agli operatori sanitari, altre categorie occupazionali sono state indagate in letteratura quali lavoratori che prestano assistenza a rifugiati/operatori di comunità, operatori delle carceri, lavoratori che viaggiano da e verso Paesi ad alta incidenza tubercolare, forze di polizia e militari. In questo ambito, una delle sfide più complesse è rappresentata dall'individuazione di sottogruppi di popolazione potenzialmente caratterizzate da aumentata incidenza/prevalenza di TB. I casi di TB contagiosa sono, all'oggi, concentrati in popolazioni vulnerabili o "*hard to reach*", ovvero riconducibili a sottogruppi di popolazione difficili da coinvolgere in programmi di sanità pubblica^[10-30].

Tuttavia, le evidenze sulla ITBL/TB occupazionale nei Paesi a bassa incidenza sono scarse e basate su pochi studi, con evidenze più solide per i soli operatori sanitari. La lacuna di solide evidenze scientifiche influenza l'applicazione omogenea delle pratiche.

La necessità di implementare strategie mirate a tutela della salute e sicurezza sul lavoro per prevenire la TB in alcune specifiche popolazioni di lavoratori a maggior rischio e prevenire nuovi casi d'infezione tubercolare latente (ITBL)/tubercolosi (TB) in lavoratori/contesti occupazionali unitamente a identificare i lavoratori/contesti occupazionali a maggior rischio d'infezione/malattia tubercolare ha rappresentato la base razionale per la stesura della presente Linea Guida con l'obiettivo di definire procedure operative per il Medico del Lavoro – Medico Competente in ambito di sorveglianza/*reporting*, prevenzione, diagnosi d'infezione tubercolare latente (ITBL)/tubercolosi (TB) e trattamento d'infezione tubercolare latente (ITBL) da attuare nell'ambito della sorveglianza sanitaria.

Inoltre, la diffusione di procedure operative omogenee sul territorio nazionale e nei diversi contesti occupazionali permetterà, auspicabilmente di acquisire dati scientifici su base nazionale al fine di migliorare la valutazione e gestione del rischio TB in ambito occupazionale.

Inoltre, la diffusione di queste LG avrà anche la funzione di garantire, su base nazionale, conoscenze scientifiche accurate e aggiornate come utile strumento per il Medico del Lavoro – Medico Competente da utilizzare in ambito d'informazione e formazione sul lavoro.

Bibliografia

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva; 2020.
2. Ministero della Salute – Ufficio V Malattie infettive, Direzione generale della prevenzione sanitaria, Istituto Superiore di Sanità, Agenzia sanitaria e sociale della Regione Emilia-Romagna. La tubercolosi in Italia - anno 2008. Scaricabile gratuitamente dal sito http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1222_allegato.pdf. Ultimo accesso 23 Gennaio 2019.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e OMS-Europa. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. 2018. Scaricabile gratuitamente dal sito <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2018-19mar2018.pdf>. Ultimo accesso 23 Gennaio 2019.

4. World Health Organization. Tuberculosis profile: Italy. url: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22IT%22.
5. GBD Tuberculosis Collaborators. Global, regional, and national burden of tuberculosis, 1990-2016: results from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2016 Study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Dec;18(12):1329-1349.
6. International Commission on Occupational Health (ICOH). *Occup Environ Med* 2018;0:1-2. doi:10.1136/oemed-2018-10531.
7. International Commission on Occupational Health (ICOH). Preventing TB among Health Workers through Strengthening Occupational Safety and Health Systems and Services. April 28, 2018.
8. Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Aug 29;4(3):ofx137.
9. Ministero della Salute. Prevenzione della tubercolosi negli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati. Approvato come Accordo nella Conferenza Stato-Regioni-Province Autonome del 7 febbraio 2013. Disponibile su http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1901_allegato.pdf
10. World Health Organization (WHO): Tuberculosis in prisons. <https://www.who.int/tb/areas-of-work/population-groups/prisons-facts/en/>
11. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med*. 2010 Dec 21;7(12):e1000381.
12. Mitchell CS, Gershon RR, Lears MK, Vlahov D, Felknor S, Lubelczyk RA, Sherman MF, Comstock GW. Risk of tuberculosis in correctional healthcare workers. *J Occup Environ Med*. 2005 Jun;47(6):580-6.
13. Lambert LA, Armstrong LR, Lobato MN, Ho C, France AM, Haddad MB. Tuberculosis in Jails and Prisons: United States, 2002-2013. *Am J Public Health*. 2016 Dec;106(12):2231-2237.
14. Binswanger IA, O'Brien K, Benton K, Gardner EM, Hirsh JM, Felton S, Belknap R. Tuberculosis testing in correctional officers: a national random survey of jails in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Apr;14(4):464-70.

15. Grenzel ML, Grande AJ, Paniago AMM, Pompilio MA, Oliveira SMDVL, Trajman A. Tuberculosis among correctional facility workers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Nov 15;13(11):e0207400.
16. Youakim S. The occupational risk of tuberculosis in a low-prevalence population. *Occup Med (Lond)*. 2016 Aug;66(6):466-70.
17. Figueroa-Munoz JI, Ramon-Pardo P. Tuberculosis control in vulnerable groups. *Bull World Health Organ*. 2008 Sep;86(9):733-5.
18. Colton RD, Colton SD. An alternative to regulation in the control of occupational exposure to tuberculosis in homeless shelters. *New Solut*. 2001;11(4):307-24.
19. Isler MA, Rivest P, Mason J, Brassard P. Screening employees of services for homeless individuals in Montréal for tuberculosis infection. *J Infect Public Health*. 2013 Jun;6(3):209-15.
20. Durando P, Garbarino S, Orsi A, Alicino C, Dini G, Toletone A, Ciprani F, Conte G, Santorsa R, Icardi G. Prevalence and predictors of latent tuberculosis infection among Italian State Policemen engaged in assistance to migrants: a national cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016 Oct 3;6(10):e012011.
21. Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Beltrán M. Preliminary evaluation of the prevalence of tuberculosis infection in an occupational risk group. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002 Aug-Sep;20(7):332-4.
22. Garyfalia V, Irini G, Vasilios S, Konstantinos G. Annual risk of tuberculosis infection in hellenic air force recruits. *Open Respir Med J*. 2013 Dec 27;7:77-82.
23. German V, Giannakos G, Kopterides P, Falagas ME. Prevalence and predictors of tuberculin skin positivity in Hellenic Army recruits. *BMC Infect Dis*. 2006 Jun 23;6:102.
24. Lempp JM, Zajdowicz MJ, Hankinson AL, Toney SR, Keep LW, Mancuso JD, Mazurek GH. Assessment of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in United States Navy recruits. *PLoS One*. 2017 May 17;12(5):e0177752.
25. Freeman RJ, Mancuso JD, Riddle MS, Keep LW. Systematic review and meta-analysis of TST conversion risk in deployed military and long-term civilian travelers. *J Travel Med*. 2010 Jul-Aug;17(4):233-42.
26. Storla DG, Kristiansen I, Oftung F, et al. Use of interferon gamma-based assay to diagnose tuberculosis infection in health care workers after short term exposure. *BMC Infect Dis* 2009; 9:60.

27. Mancuso JD, Aaron CL. Tuberculosis trends in the U.S. Armed Forces, active component, 1998-2012. *MSMR*. 2013 May;20(5):4-8.
28. Mancuso JD, Geurts M. Challenges in Obtaining Estimates of the Risk of Tuberculosis Infection During Overseas Deployment. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 Dec;93(6):1172-8.
29. Mancuso JD. Tuberculosis Screening and Control in the US Military in War and Peace. *Am J Public Health*. 2017 Jan;107(1):60-67.
30. Bergman BP, Mackay DF, Pell JP. Tuberculosis in Scottish military veterans: evidence from a retrospective cohort study of 57 000 veterans and 173 000 matched non-veterans. *J R Army Med Corps*. 2017 Feb;163(1):53-57.

Obiettivi e ambiti di applicazione della linea guida

La presente Linea Guida, basandosi sulla letteratura scientifica disponibile, si propone di elaborare raccomandazioni per la gestione e prevenzione della TB in ambito occupazionale. In particolare, (i) Prevenire nuovi casi d'infezione tubercolare latente (ITBL)/tubercolosi (TB) in lavoratori/contesti occupazionali; (ii) Identificare i lavoratori/contesti occupazionali a maggior rischio d'infezione tubercolare/tubercolosi; (iii) Definire procedure operative per il Medico del Lavoro – Medico Competente in ambito di sorveglianza/*reporting*, prevenzione, diagnosi e trattamento dell'ITBL da attuare nell'ambito della sorveglianza sanitaria; (iv) Garantire su base nazionale conoscenze scientifiche accurate e aggiornate come utile strumento per il Medico del Lavoro – Medico Competente da utilizzare in ambito d'informazione e formazione sul lavoro.

La popolazione *target* oggetto delle presenti LG è rappresentata da:

- Operatori sanitari e soggetti equiparati in strutture sanitarie ospedaliere e territoriali, residenze sanitarie assistenziali, residenze sociosanitarie assistenziali per anziani;
- Personale specializzato operante in ambito di ricerca, biotecnologico e farmaceutico con manipolazione deliberata e non di micobatteri tubercolari;
- Operatori dell'Esercito e Forze dell'Ordine;
- ONG e altri lavoratori impiegati in operazioni che prevedano identificazione e assistenza diretta a migranti da Paesi a elevata incidenza di TB, tossicodipendenti, senzatetto, ecc.;
- Lavoratori che si recano in aree a elevata incidenza di TB.

Sulla base dell'*audience target* sopra individuato e delineato, le presenti LG possono essere utilizzate per:

- Informare le decisioni preventive, diagnostiche, cliniche e terapeutiche;
- Informare le politiche sanitarie in ambito occupazionale, con conseguenti benefici anche in ambito di obiettivi di sanità pubblica.

I *setting* coperti dalle presenti LG sono:

- Strutture sanitarie pubbliche e private;
- Residenze sanitarie assistenziali;

- Residenze Sociosanitarie Assistenziali per anziani;
- Centri di ricerca biologica;
- Centri di assistenza per tossicodipendenti;
- Centri di ricovero per senzatetto;
- Carceri;
- Centri di prima accoglienza per migranti;
- Aziende con lavoratori impegnati all'estero in aree a elevata incidenza di TB.

Le Istituzioni e le categorie di professionisti a cui sono rivolte le LG sono rappresentate da:

- Istituto Superiore di Sanità;
- Ministero della Salute;
- Medici del Lavoro;
- Medici Competenti;
- Medici specialisti di discipline quali Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Malattie Infettive, Pneumologia, Microbiologia, Medicina Legale;
- Medici di Medicina Generale;
- Ricercatori in ambito biomedico;
- *Risk managers*;
- Decisori politici a livello nazionale e regionale;
- Organizzazioni datoriali.

Il razionale, gli obiettivi e le aree tematiche principali delle presenti LG sono stati trattati e condivisi, nell'ambito degli eventi scientifici a carattere nazionale, anche in fase di consultazione pubblica, accreditati ECM, di seguito riportati:

- 80° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale, Padova 20-22 settembre 2017 - SESSIONE PARALLELA: "Attualità per il controllo della tubercolosi in ambito occupazionale"

- 81° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML), Bari 26-28 settembre 2018 - SESSIONE PARALLELA: Workshop su “Gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale in paesi a bassa incidenza”
- Convention Nazionale Medici Competenti SIML 2019, Pisa 7-8 giugno 2019
 “Linee guida costruiamole insieme - La Linea Guida sulla Tubercolosi: stato avanzamento dei lavori”
 I SESSIONE: “Le Linee guida e l’attività del Medico Competente”
 II SESSIONE: “Lavori di gruppo - Linea Guida sulla Tubercolosi: stato avanzamento dei lavori”

Il documento è stato formalmente inviato dalla SIML, in bozza e per tramite di posta elettronica certificata, agli *stakeholder* elencati nella griglia di seguito al fine di ricevere commenti e suggerimenti, da fornire entro il mese successivo alla richiesta, utili al miglioramento dello stesso, nonché per garantire il più ampio coinvolgimento e la possibilità di partecipazione attiva dei principali soggetti istituzionali potenzialmente interessati. Le opinioni e i commenti espressi dagli *stakeholder* hanno integrato gli esiti della consultazione pubblica e sono stati recepiti all’interno del documento.

Stakeholders coinvolti nel processo di realizzazione della LG
• Ministero della Salute
• Ministero dell’Interno
• Ministero della Difesa
• Ministero della Giustizia
• Istituto Nazionale per l’Assicurazione Contro gli Infortuni sul Lavoro
• <i>International Commission of Occupational Health</i> - Segreteria Nazionale Italia
• <i>International Labour Organization</i> - Italia
Società Italiana di Medicina del Lavoro
• Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
• Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

• Società Italiana di Medicina Legale
• Società Italiana di Medicina delle Migrazioni
• Società Italiana di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni
• Società Italiana di Medicina Penitenziaria
• Società Italiana di Pneumologia
• Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
Società Italiana di Medicina del Lavoro
• Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
• Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
• Società Italiana di Medicina Legale
Società Italiana di Medicina delle Migrazioni
• Società Italiana di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni
• Società Italiana di Medicina Penitenziaria
• Società Italiana di Pneumologia
• Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
• Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie
• Società Italiana di Microbiologia
• Associazione Microbiologi Clinici Italiani
Federazione Italiana Medici Medicina Generale
• Farmindustria
• Emergency
• Medici Senza Frontiere
• Caritas
• Opera San Francesco Milano
• Comunità di San Patrignano

Nell'ambito del GdL della Società Italiana di Medicina del Lavoro, società proponente, sono stati inseriti

riconosciuti esperti internazionali esponenti di Società scientifiche prioritariamente interessate agli ambiti oggetto della LG, in particolare la SItI e la SIMIT, anche al fine di identificare eventuali fattori facilitanti e criticità in ambito di applicazione della LG e, conseguentemente, proporre strategie per una sua ottimale implementazione.

METODOLOGIA

Le presenti linee-guida (LG) sono state redatte secondo i principi del metodo “*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II*” (AGREE II) ^[1] facendo anche riferimento alle indicazioni metodologiche contenute nelle Procedure di invio e valutazione di LG per la pubblicazione nell’SNLG -Manuale operativo ^[2] e nel Manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica ^[3], a cura del Centro Nazionale per l’Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC). La linea guida è stata elaborata seguendo le indicazioni dell’AGREE quality of reporting checklist ^[4] e, una volta ultimata, è stata valutata tramite lo strumento AGREE II ^[5].

Bibliografia

1. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J.* Dec 2010, 182:E839-842; doi: 10.1503/cmaj.090449
2. Centro Nazionale per l’Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Procedure di invio e valutazione di Linee Guida per la pubblicazione nell’SNLG –Manuale Operativo, versione 3.02 –febbraio 2020.
3. Centro Nazionale per l’Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica, versione 1.3.2 aprile 2019.
4. Cartabellotta A, Laganà AS. AGREE Reporting Checklist: uno strumento per migliorare il reporting delle linee guida. *Evidence* 2016;8(7): e1000146.
5. AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per la valutazione della qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011.

Formulazione dei quesiti

Il Gruppo di Lavoro multidisciplinare, nell'ambito dei *meeting* iniziali, ha formulato i quesiti principali definiti metodologicamente in accordo con il modello Popolazione, Intervento/Esposizione, Comparatore, *Outcome* (PICO). Sulla base dei quesiti identificati e condivisi sono state prodotte le relative raccomandazioni.

Processo di selezione e valutazione critica della letteratura

E' stata condotta una ricerca sistematica delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura per ciascun quesito PICO. Le ricerche sono state effettuate consultando le seguenti banche dati PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, relativamente alla produzione scientifica nel periodo 01/01/2000-31/12/2020. Il filtro linguistico applicato ha previsto l'inclusione di fonti bibliografiche in lingua inglese e/o italiana. Sono stati inclusi studi primari/letteratura secondaria (revisioni di qualsiasi tipo, linee-guida) sulla base del quesito indagato. Sono stati esclusi studi relativi a popolazioni di tipo non occupazionale o effettuati in Paesi non a bassa incidenza di tubercolosi (≥ 10 casi/100.000 abitanti), così come studi con insufficienti dettagli quantitativi o non pertinenti agli scopi della ricerca. Ulteriori dettagli delle strategie di ricerca e i PRISMA *Flow Diagram*, che descrivono il processo di selezione della letteratura per ognuno dei quesiti formulati, sono riportati in (**Vedi Appendici**).

La metodologia di lavoro ha previsto la creazione di sottogruppi dedicati, per ogni quesito, composti da tre Autori. I criteri di inclusione ed esclusione su cui si è basata la selezione sono stati stabiliti a priori e sono basati sugli elementi del PICO e sui disegni di studio.

La prima selezione è stata basata sulla lettura di titolo e *abstract*, mentre la seconda selezione ha riguardato l'analisi degli articoli in *full-text*.

Qualità dell'evidenza e forza delle raccomandazioni

La qualità dell'evidenza e la forza delle raccomandazioni sono state valutate tramite metodologia GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (**sezione Appendici**), secondo la quale la qualità di un corpo di evidenze è definita come il grado di fiducia che le stime di effetto siano prossime al reale effetto di interesse. L'approccio GRADE considera inizialmente cinque dimensioni del corpo dell'evidenza, ovvero i limiti dello studio, la consistenza, la diretta trasferibilità, la precisione dei risultati e il *bias* di pubblicazione, con la possibilità di abbassare il grado (*downgrade*) di qualità dell'evidenza laddove siano individuate lacune in tali dimensioni. Successivamente, il metodo GRADE prevede tre dimensioni che possono aumentare il grado (*upgrade*) di qualità dell'evidenza: rapporto dose-risposta, grandezza della dimensione di effetto, fattori di confondimento (es., tutti i possibili fattori di confondimento agiscono riducendo l'effetto osservato). Maggiore è la qualità dell'evidenza, maggiore è la probabilità di fornire raccomandazioni forti; poiché in specifici ambiti di studio quali la diagnosi di ITBL, la valutazione del rischio, i trial clinici randomizzati (*RCTs*) e gli studi osservazionali controllati sono limitati, la qualità dell'evidenza è stata ottenuta dall'analisi della qualità di studi di accuratezza: sono stati ritenuti di elevata qualità gli studi con arruolamento consecutivo di soggetti con valido sospetto diagnostico e utilizzo di appropriati standard di riferimento; l'assenza di queste caratteristiche ha comportato una riduzione della qualità. Il GdL ha valutato la forza delle raccomandazioni anche in considerazione di altri fattori, quali i costi, l'utilizzo di risorse e la fattibilità di implementazione. La forza della raccomandazione rispecchia il grado di fiducia del GdL che gli effetti desiderati (es., effetti benefici per la salute quali una diagnosi precoce e ridotta morbosità/mortalità, riduzione dell'incidenza di malattia con migliore aderenza ai programmi di screening e terapia, riduzione dei costi associati alla malattia) siano maggiori rispetto agli effetti indesiderati (es., maggiore danno, aumento dell'incidenza di malattia, aumento dei costi associati).

Tramite discussioni aperte avvenute durante le riunioni collegiali del GdL è stato raggiunto il consenso circa il grado di forza della raccomandazione, con la possibilità di superare eventuali divergenze tramite votazione aperta dei membri del *panel*. La qualità dell'evidenza è stata distinta in quattro categorie:

Alta - Il GdL ha un elevato livello di fiducia che il reale effetto sia prossimo alla stima dell'effetto osservato.

Moderata - Il GdL ha un moderato livello di fiducia che il reale effetto sia prossimo alla stima dell'effetto, tuttavia, potendo essere possibilmente sostanzialmente differente.

Bassa - La confidenza del GdL nella stima dell'effetto è limitata, pertanto il reale effetto potrebbe essere sostanzialmente differente.

Molto bassa - Il GdL ha una confidenza molto bassa nella stima dell'effetto, pertanto il reale effetto è probabilmente sostanzialmente differente.

Le raccomandazioni fornite nelle presenti LG possono essere **forti** o **condizionate**:

-le prime rappresentano raccomandazioni per cui il GdL ha ritenuto che gli effetti desiderati siano superiori agli effetti indesiderati (i benefici sono ritenuti decisamente maggiori dei rischi (raccomandazione positiva) – viceversa, nel caso di raccomandazione negativa (i rischi sono ritenuti decisamente maggiori dei benefici);

-le seconde rappresentano raccomandazioni per cui il GdL ha ritenuto che gli effetti desiderati siano probabilmente superiori agli effetti indesiderati, tuttavia non potendo essere confidenti in tale vantaggio (benefici e i rischi sono bilanciati/incerti).

Per la formulazione delle raccomandazioni a favore o contro l'intervento si è concordato di utilizzare le espressioni standard:

- *Si raccomanda di utilizzare (raccomandazione “a favore forte”)*
- *Si suggerisce di utilizzare (raccomandazione “a favore condizionata”)*
- *Si suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “contro condizionata”)*
- *Si raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “contro forte”)*

La riduzione di fiducia può essere dovuta all'assenza di evidenza di alta qualità (es., pochi dati a supporto della raccomandazione), stime di beneficio e danno imprecise (es., probabilità che nuove evidenze possano cambiare il rapporto di rischio-beneficio), incertezza o variazione del valore degli esiti in differenti individui (es., applicabilità solo per alcuni gruppi, popolazioni o *setting*), o benefici di ridotta entità o inferiori al costo di implementazione della raccomandazione.

La qualifica iniziale della qualità degli studi è stata ritenuta *alta* qualora la maggioranza degli studi inclusi nella valutazione fosse di tipo randomizzato; per quanto relativo agli studi di accuratezza inseriti nella valutazione dei metodi diagnostici, e alla valutazione di fattori di rischio o fattori prognostici, sono stati effettuati ulteriori considerazioni, come evidenziabile alle note delle tabelle di sintesi delle evidenze allegate.

Successivamente, la qualità è stata abbassata sulla base delle 5 dimensioni sopracitate, in particolare, per il rischio di *bias* è stato valutato con modalità differenti sulla base del tipo di esito considerato; per la consistenza se $I^2 > 50\%$; per l'indiretta trasferibilità del risultato se non conforme al PICO; per l'imprecisione se il *range* degli intervalli di confidenza $>2,0$ e un campione maggiore di 400 individui ^[1]; per il *publication bias* laddove sia presente questo tipo di distorsione. Infine, le valutazioni con *effect size* moderato o grande (limite inferiore dell'IC 95% dell'OR o RR $>2,0$ oppure limite superiore dell'IC 95% $<0,5$), sono stati alzati di grado ^[2].

Laddove il GdL abbia ritenuto opportuno inserire indicazioni non basate su una valutazione formale dell'evidenza, effettuata tramite metodologia GRADE, queste sono state introdotte sotto forma di *statement* in fondo al relativo capitolo. Tale decisione è stata adottata per le tematiche già valutate formalmente in recenti LG internazionali specialistiche o per tematiche di pertinenza della disciplina Medicina del Lavoro in assenza di evidenza diretta in letteratura scientifica. Tuttavia, sulla base dell'opinione degli esperti componenti il GdL, tali indicazioni sono state valutate come di rilevante interesse per i gruppi *target* del presente documento.

Bibliografia

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1283–1293.
2. Zhang Y, Akl EA, Schünemann HJ. Using systematic reviews in guideline development: the GRADE approach. Res Synth Methods. 2018;10.1002/jrsm.1313.

Revisione esterna indipendente

La versione finale della linea guida è stata inviata in revisione esterna a esperti indipendenti, allo scopo di ricevere commenti e proposte di modifica/integrazione. È stato inoltre chiesto ai revisori di indicare eventuali fattori facilitanti e ostacoli all'applicazione della linea guida e suggerimenti e strumenti per la sua implementazione.

I commenti ricevuti dai revisori sono stati considerati dal panel degli Autori, i quali hanno risposto ai commenti e hanno deciso quali modifiche/integrazioni apportare al testo della LG. I commenti dei revisori e le decisioni del panel sono riportati nella **sezione Appendici**.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della presente LG è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG.

Questa valutazione si basa sulla *policy* per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle linee guida dell'ISS descritta nel “Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica” scaricabile dal sito <https://snlg.iss.it>.

Ogni singolo interesse viene valutato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG e di valore finanziario, periodo e durata. La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto:

- tipologia dell'interesse
- rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG
- periodo e durata
- posizione dell'esperto nell'organizzazione e/o nell'attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

1. interessi economici: le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti

o servizi rilevanti per l'argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, stock options o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, copyright royalties).

All'interno di questa tipologia, si distingue fra:

- a) interesse economico personale, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé
- b) interesse economico familiare, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari
- c) interesse economico istituzionale, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.

2. interessi economici indiretti (o interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

- i. specifici: direttamente associati all'argomento oggetto della LG
- ii. non-specifici: non direttamente associati all'argomento oggetto della LG.

Sulla base della valutazione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto:

- Livello 1: minimo o insignificante
- Livello 2: potenzialmente rilevante
- Livello 3: rilevante.

Ad ognuno dei tre livelli di conflitto, corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Per il livello 1 le possibilità sono: a) Nessuna misura (piena partecipazione ai lavori).

Per il livello 2 le possibilità sono: b) piena partecipazione ai lavori con *disclosure* pubblica dell'interesse nel documento finale della LG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce; c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale).

Per il livello 3 le possibilità sono: c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente

l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); d) esclusione totale.

L'interesse è considerato minimo o insignificante (livello 1) se è improbabile che influenzi il giudizio del soggetto. In questo caso, non è necessario intraprendere alcuna azione.

Nel caso del livello 2 (interesse potenzialmente rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- piena partecipazione ai lavori con *disclosure* pubblica dell'interesse nel documento finale della LG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce. Si applica per gli interessi considerati relativamente minori.
- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale. È utilizzata per permettere ai membri del Panel di accedere alle conoscenze o opinioni degli esperti più qualificati, avendo però presente i loro *bias* potenziali.

Nel caso del livello 3 (interesse rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente l'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale.
- esclusione totale, cioè la limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo. Si applica quando la natura dell'interesse è troppo significativa rispetto agli obiettivi generali o laddove limitare il coinvolgimento dell'esperto ad una parte dei lavori non avrebbe senso.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante (livello 2 e 3), per decidere la misura da intraprendere è stato considerato il contributo, i compiti e le funzioni dell'esperto nel Panel rispetto alla disponibilità di esperti alternativi con le competenze richieste, ed è stata commisurata la natura, il tipo e la portata dell'interesse (cioè la misura in cui ci si può ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto), all'adeguatezza delle azioni e opzioni disponibili per garantire l'indipendenza e l'integrità del processo decisionale.

Nei casi in cui l'interesse valutato sia di livello 3 è necessario indicare la motivazione per l'inclusione del membro con CDI rilevante nel Panel.

Tutti gli Autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione di conflitto di interessi

(**sezione Appendici**) sviluppato dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove (CNEC) per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG.

Tutti i conflitti di interesse rilevati sono stati discussi collegialmente al fine di valutare il livello di conflitto che è stato, all'unanimità, giudicato di livello 1 (insignificante) per tutti gli Autori; pertanto, tutti hanno partecipato a tutte le fasi del processo di costruzione delle presenti LG.

Fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida

Il panel ha discusso i possibili fattori facilitanti e ostacoli all'applicazione della Linea Guida. A tale riguardo si segnala come processo di particolare rilevanza che, in fase di consultazione pubblica, sia i fattori facilitanti sia le possibili criticità individuabili per l'implementazione sul campo della LG sono stati dibattuti e affrontati nell'ambito della Convention nazionale dei Medici Competenti SIML, Pisa, 7-8 giugno 2019; le principali osservazioni e richieste di modifica/integrazione segnalate in tale occasione sono state valutate dal *Panel* e opportunamente recepite nel documento finale della presente LG. (**sezione Appendici**)

Inoltre, come sopra riportato sono stati direttamente coinvolti nel GdL esperti internazionali di Società Scientifiche con prioritario interesse sui temi trattati dalla presente LG acquisendo punti di vista multidisciplinari sugli specifici quesiti formulati anche al fine di rendere applicabili le relative raccomandazioni.

Sono, infine, stati recepiti i *feedback* ricevuti dagli *stakeholder* coinvolti in fase di revisione della bozza del documento nonché quelli forniti dai revisori esterni indipendenti.

Diffusione, monitoraggio e aggiornamento

Laddove la LG dovesse essere ritenuta idonea per la pubblicazione dal CNEC, essa sarà pubblicata sul sito *web* SNLG e sul sito *web* della SIML e presentata ai principali Congressi e Convegni di Medicina del Lavoro di rilevanza nazionale. Successivamente, la LG potrà essere presentata per la pubblicazione come prodotto scientifico a rivista del settore *peer-reviewed* di rilevanza internazionale.

Per quanto riguarda il monitoraggio dell'implementazione e dell'aderenza ai contenuti della LG, si prevede di effettuare una *survey* tramite questionario *online*, con cadenza biennale, coinvolgendo i Medici del Lavoro/Medici Competenti impegnati nei contesti occupazionali a maggior rischio d'infezione tubercolare/tubercolosi, anche al fine di raccogliere ulteriori informazioni su eventuali fattori ostacolanti o facilitatori, al momento non individuabili, per garantirne la conseguente implementazione. Potranno essere utilizzati per il monitoraggio della LG specifici indicatori di processo (es., prevalenza di ITBL in specifiche popolazioni lavorative a rischio, anche stratificata per mansione specifica sulla base della Valutazione del

rischio, corretta gestione indagine su contatti di caso contagioso, numero di indicazioni al trattamento preventivo per ITBL, aderenza al completamento dell'iter diagnostico-terapeutico di ITBL) e di esito (es., numero cuti-/siero-conversioni per ITBL e numero di casi di TB in relazione all'esposizione occupazionale) reperibili nell'ambito delle attività di sorveglianza sanitaria sulle popolazioni lavorative *target*. Infine, sarà condotta una verifica annuale della letteratura scientifica al fine di individuare tempestivamente evidenze scientifiche rilevanti ai fini dell'aggiornamento.

Si prevede di aggiornare la presente LG a 3 anni dalla data di pubblicazione nella piattaforma SNLG. La metodologia seguita nell'aggiornamento sarà la stessa usata nella presente versione o comunque una metodologia simile basata sull'approccio GRADE. Le ricerche della letteratura saranno effettuate a partire dalla data in cui sono state concluse quelle utilizzate per la stesura della presente versione.

FINANZIAMENTI

Per la stesura della presente Linea Guida non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TUBERCOLARE IN AMBITO OCCUPAZIONALE

Quesito 1: Quali esposizioni occupazionali incrementano il rischio di ITBL/TB in popolazioni di lavoratori esposti rispetto alla popolazione non esposta?

Sintesi delle evidenze

È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura, che ha prodotto 507 risultati successivamente alla rimozione dei duplicati. Sette articoli sono stati inclusi nella analisi qualitativa, di seguito riportati in sintesi.

Hermes L. e coautori (2020) hanno effettuato uno studio trasversale in una popolazione di operatori sanitari in Germania per valutare l'incremento di rischio di infezione tubercolare, identificato mediante positività al test IGRA. È stato individuato un campione di 1.000 operatori sanitari confrontato con un secondo campione di 100 lavoratori non esposti all'ambito sanitario, stabilito con un *Propensity Score matching* di 1:10. L'analisi univariata ha mostrato un *odds ratio* (OR) di 3,86 per gli operatori sanitari (95% intervallo di confidenza (CI): da 0,99 a 32,5; $p = 0,056$) relativamente a un test positivo, un risultato ai limiti della significatività statistica. Eseguendo l'analisi multivariata per ridurre i fattori confondenti, è stato ottenuto un OR di 4,92, (95% CI: da 1,3 - 43,7; $p = 0,013$) per gli operatori nati in Germania, di 8,7 (95% CI: 2,0 - 81,5; $p = 0,002$) per quelli nati all'estero. Sulla base di questi risultati, gli Autori hanno concluso che nonostante il calo dei tassi di incidenza della tubercolosi in Germania, gli operatori sanitari presentano un maggior rischio di ITBL rispetto alla popolazione generale^[1].

Casas I. e coautori (2013) hanno effettuato uno studio di coorte prospettico al fine di determinare l'incidenza di infezione tubercolare latente, identificato mediante cuticonversione al test TST, e i fattori di rischio ad essa associati, in 614 operatori sanitari di un ospedale terziario in Spagna. Il tasso di incidenza annuale è diminuito da 46,8 per 100 anni-persona nel 1990 a 1,08 per 100 anni-persona nel 2007. L'incidenza cumulativa è risultata più elevata negli operatori che lavoravano in aree ad alto rischio (definite come pronto soccorso, pneumologia, medicina interna, unità HIV, microbiologia, broncoscopia e patologia). Il modello di regressione di Cox ha

mostrato un *hazard ratio* (HR) pari a 1,55 (IC 95%; 1,05-2,27) nei lavoratori ad alto rischio, valore corretto per genere, età e mansione professionale. Gli Autori associano la netta riduzione di incidenza di casi di ITBL all'implementazione di misure preventive e pertanto raccomandano il mantenimento delle stesse e la stretta sorveglianza degli operatori sanitari per il rischio ITBL/TB^[2].

Davidson J.A. e coautori (2017) hanno effettuato uno studio di coorte retrospettivo al fine di descrivere il carico di malattia tubercolare negli operatori sanitari nel Regno Unito e determinare se questi lavoratori sono a maggior rischio di TB a causa dell'esposizione professionale. È stato ottenuto il tasso di tubercolosi negli operatori sanitari rispetto ai non esposti all'ambito sanitario per calcolare i rapporti di incidenza (IRR), stratificati per paese di nascita. Nel periodo in studio sono stati notificati 2.320 casi di TB tra gli operatori sanitari, l'85% dei quali nato all'estero. Il tasso di malattia negli operatori era di 23,4 (95% CI da 22,5 a 24,4) per 100.000 rispetto a 16,2 (95% CI da 16,0 a 16,3) per 100.000 nei non-operatori sanitari, con un IRR pari a 1,5 (95% CI da 1,4 a 1,5). Dopo la stratificazione per paese di nascita, non è stato rilevato un aumento dell'incidenza della malattia negli operatori sanitari nati nel Regno Unito. La mancanza di un incremento di rischio di TB negli operatori sanitari dopo la stratificazione per paese di nascita e i rari eventi di trasmissione nosocomiale occorsi nel Regno Unito suggeriscono che la malattia negli operatori sanitari non è generalmente acquisita attraverso l'esposizione professionale. Gli Autori ritengono che la maggior parte dei casi avvenuti negli operatori sanitari nati all'estero siano il probabile risultato della riattivazione di un'infezione latente acquisita all'estero e, pertanto, raccomandano di rinforzare i programmi di *testing* e trattamento precoce dei casi di ITBL, in particolare durante la visita preventiva e soprattutto degli operatori provenienti da aree ad elevata incidenza di TB^[3].

Calvert G.M. e coautori (2003) hanno effettuato uno studio caso-controllo appaiato al fine di esaminare l'associazione tra diverse condizioni patologiche, tra cui la malattia tubercolare, e l'esposizione a silice cristallina, sulla base di certificati di decesso provenienti da 27 stati degli Stati Uniti d'America. È stato riscontrato un rischio espresso come *mortality odds ratio* (MOR) tra malattia tubercolare ed esposizione a silice cristallina pari a 1,47 (95% CI: 1,37 – 1,57), con un incremento progressivo con l'aumentare

dell'esposizione, media (esposizione occasionale) 1,34 (1,23 – 1,47), elevata (esposizione frequente) 1,60 (1,45 – 1,76), molto elevata (esposizione molto frequente) 2,48 (1,68 – 3,65). Pertanto, gli Autori ritengono che i dati corroborino l'associazione tra l'esposizione a silice cristallina e la malattia tubercolare^[4].

Montes I.I. e coautori (2004) hanno effettuato uno studio di coorte su 2.579 minatori in Spagna al fine valutare il rischio di malattia tubercolare in questa categoria lavorativa. Sono stati diagnosticati 4 casi di tubercolosi, un'incidenza pari a 8,29 (95%CI 2,28 - 21,15) casi per 100.000 abitanti-anno, comparabile al tasso presente nella popolazione generale. Pertanto, non è stato riscontrato un rischio incrementato in questo campione di lavoratori^[5].

Binswanger I.A. e coautori (2010) hanno effettuato uno studio trasversale tramite questionario. Sono stati valutati 1.174 istituti penitenziari da 49 stati degli Stati Uniti d'America, con una popolazione totale di 81.610 lavoratori. Il tasso di casi incidenti di ITBL è risultato pari a 395 per 100.000 operatori, con 5 casi di malattia tubercolare diagnosticati tra i lavoratori, pari a un'incidenza di 6,13 casi per 100.000 operatori, non superiore rispetto al dato presente nella popolazione generale^[6].

Youakim S. (2016) ha effettuato uno studio finalizzato a valutare il rischio di tubercolosi professionale in una popolazione a bassa prevalenza utilizzando un database di denunce di infortunio/malattia in British Columbia, Canada. Su un totale di 680 denunce di TB, in 70 categorie lavorative diverse, sono stati segnalati 8 casi di tubercolosi attiva di cui solo un caso è stato riportato nella categoria degli operatori delle carceri, con un'incidenza stimata pari a 3,2 casi per 100.000 persone-anno^[7].

Al fine di fornire un quadro completo di quanto già presente in letteratura, si riporta di seguito una breve sintesi delle raccomandazioni presenti nelle LG prodotte dalle principali società scientifiche e istituzioni di sanità pubblica internazionali. Per una trattazione più ampia e per la valutazione metodologica effettuata, si rimanda alla consultazione degli specifici testi disponibili in bibliografia. Su quest'ultima selezione di documenti non

è stato effettuato un processo di valutazione formale secondo il metodo GRADE, bensì vengono espresse degli *statements* da parte del GdL presenti in calce al capitolo.

Nel 2005 i CDC hanno prodotto LG in tema di prevenzione della tubercolosi in ambito sanitario. Gli Autori del documento raccomandano di attivare la sorveglianza dell'ITBL in tutti gli operatori sanitari, inclusi gli studenti e il personale amministrativo, nei contesti con potenziale esposizione a *M.tuberculosis* per condivisione dello spazio aereo con casi attivi di malattia tubercolare contagiosa. Sono inclusi nella sorveglianza tutti gli operatori che entrano nella stanza di pazienti con malattia tubercolare contagiosa, anche in assenza del paziente; operatori che effettuano procedure aerosolizzanti (broncoscopia, induzione di espettorato, somministrazione di farmaci per via aerosol, intubazione endotracheale, aspirazione tracheobronchiale, irrigazione aperta di ascessi, autopsie); operatori che partecipano alla lavorazione di campioni di *M. tuberculosis* sospetti o confermati; operatori che partecipano all'installazione, manutenzione, sostituzione di apparecchiature di controllo ambientale in aree con pazienti affetti da malattia tubercolare contagiosa. Il rischio di infezione aumenta con la durata e la prossimità dell'esposizione con il caso attivo, oltre che in relazione al grado di contagiosità, determinato in prima battuta dalla presenza di bacilli acido-alcol resistenti all'esame microscopico dell'espettorato. Inoltre, sono da considerare condizioni di rischio infettivo la nascita in, la provenienza entro i 5 anni successivi all'ingresso da, o i viaggi frequenti in Paesi ad elevata incidenza di TB; sono altresì da considerare a rischio infettivo in ambito occupazionale: i lavoratori di contesti *congregates*, ovvero ad elevata densità umana, quali carceri, rifugi per senzatetto, residenze sanitarie assistenziali; gli operatori sanitari che assistono pazienti ad alto rischio individuale per TB; gli operatori sanitari che hanno assistito pazienti con TB contagiosa senza utilizzo di DPI adeguati prima dell'identificazione diagnostica del caso^[8].

Inoltre, l'aggiornamento fornito nel 2019 dalla *National Tuberculosis Controllers Association* (NTCA) e CDC in merito alla sorveglianza di TB negli operatori sanitari ha confermato nuovamente il ruolo centrale della valutazione del rischio individuale, sulla base della quale individuare tipo di test diagnostico per ITBL e periodicità da implementare nella sorveglianza, e modalità di interpretazione dei risultati della sorveglianza. In particolare, devono essere considerati ad aumentato rischio individuale gli operatori sanitari che abbiano

risieduto in un Paese a elevata incidenza di TB per un periodo maggiore di 1 mese, o abbiano una condizione di immunocompromissione, correlata a comorbidità o all'utilizzo di farmaci immunosoppressori, oppure siano stati contatti stretti di un caso attivo di TB contagiosa nel periodo intercorso dall'ultimo controllo in ambito di sorveglianza dell'ITBL. Contesti occupazionali a rischio di TB possono essere identificati sulla base di fattori quali il numero di pazienti con tubercolosi contagiosa avvenuti nel luogo di lavoro, eventuali ritardi nell'isolamento aereo, o un incremento nell'incidenza di ITBL osservata nell'ambito della sorveglianza periodica annuale tramite la rilevazione di sier conversionsi/cuticonversioni^[9].

Le LG canadesi in tema di gestione tubercolare, aggiornate nel 2014 alla settima edizione, prodotte e pubblicate da *Public Health Agency of Canada* (PHAC) e *Canadian Thoracic Society* (CTS), componente della *Canadian Lung Association* (CLA), hanno approfondito la valutazione del rischio per TB in ambito sanitario. Viene precisato che il rischio è determinato, contesto per contesto, sulla base di variabili quali il tipo di lavoro effettuato, l'efficacia delle misure di prevenzione e controllo delle infezioni in atto, l'epidemiologia tubercolare nella popolazione di pazienti assistiti, nonché l'epidemiologia comunitaria presente nella popolazione generale afferente al contesto sanitario locale.

Oltre al *setting* lavorativo, gli operatori sanitari possono essere ad aumentato rischio laddove eseguano attività che aumentano l'esposizione potenziale; in questo ambito sono considerate ad “*alto rischio*”: le procedure aerosolizzanti (induzione di espettorato, broncoscopie), la manipolazione di campioni di *M.tuberculosis* in laboratori di microbiologia, procedure autoptiche o di anatomia patologica con possibile aerosolizzazione; sono considerate a “*rischio intermedio*”: le attività che richiedono contatto diretto e frequente con pazienti in aree dove potrebbero essere presenti pazienti con TB attiva diagnosticata o non ancora diagnosticata (pronto soccorso, reparti di degenza medica), la pulizia dei locali dove sono stati ricoverati pazienti con TB attiva contagiosa; infine, sono considerate a “*basso rischio*”: le attività con contatto diretto minimo con pazienti, il lavoro in unità in cui è improbabile l'accesso di casi attivi di TB contagiosa.

Viene sottolineato che il rischio di infezione tubercolare varia con la durata dell'esposizione, la forma della malattia tubercolare e il tipo di attività assistenziale prestata al caso contagioso. A titolo esemplificativo, viene riportato che l'esposizione a un paziente con malattia tubercolare polmonare contagiosa non riconosciuta

durante la procedura di broncoscopia comporta 25% di rischio di infezione/ora, mentre l'esposizione a un caso di TB laringea, entità nosologica più contagiosa rispetto alla forma polmonare, comporta un rischio di infezione di 1,7% ogni ora. Nonostante il rischio relativo di trasmissione dell'infezione tubercolare sia basso, gioca un ruolo importante l'esposizione ripetuta che può portare a un *rischio cumulativo* elevato nel corso del tempo.

Sono individuati nel documento alcuni fattori di rischio per TB correlati all'ambiente di lavoro, quali il sovraffollamento, particolarmente in contesti quali le carceri e i rifugi per senzatetto, e la ventilazione inadeguata dei locali. Altro rilevante fattore di rischio riguarda i viaggiatori in aree ad elevata incidenza di TB: nello specifico, sono considerati a rischio per TB i viaggiatori con permanenza cumulativa ≥ 1 mese in contesti in cui si verificano contatti a rischio molto elevato (contatti diretti con pazienti in contesti sanitari, prigionieri, rifugi per senzatetto e per richiedenti asilo); i viaggiatori con permanenza cumulativa ≥ 3 mesi in Paesi con incidenza annuale di TB ≥ 400 casi/100.000; ≥ 6 mesi se incidenza tra 200-399/100.000; ≥ 12 mesi se incidenza tra 100-199/100.000^[10].

Le principali LG in tema di gestione del rischio tubercolare e la letteratura scientifica di specifico interesse hanno individuato alcuni fattori individuali e di contesto che possono incrementare il rischio di trasmissione del *M. tuberculosis*, e pertanto, dell'infezione tubercolare latente (**Tabella 1**), e il rischio di progressione da ITBL a TB attiva (**Tabella 2**).

Principali fattori di rischio di infezione tubercolare	Referenze
-Provenienza da/permanenza in Paesi ad alta incidenza di TB -Contatti di casi attivi di TB	-ATS/IDSA/CDC, 2017 (12) -Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) -CDC, 2005 (8)

<p>-Inadeguate misure di controllo delle infezioni, amministrativi o personali</p> <p>-Esecuzione di procedure ad elevato rischio di esposizione (procedure comportanti aerosolizzazione)</p> <p>-Affollamento (contesti <i>congregate</i>)</p> <p>-Indigenza (include tossicodipendenti, senzatetto, carcerati)</p>	
<p>-Ritardo nella diagnosi e nell'implementazione di misure di precauzione necessarie</p> <p>-Durata e prossimità dell'esposizione al caso attivo di TB contagiosa</p>	<p>-Canadian Tuberculosis Standards 7th Ed., 2014 (10)</p> <p>-CDC, 2005 (8)</p>

Tabella 1. Principali fattori di rischio di infezione tubercolare individuati da LG internazionali

Principali fattori di rischio di progressione da ITBL a TB	Referenze	Rischio Relativo (dove specificato)
HIV/AIDS	WHO, 2018 (11) ATS/IDSA/CDC, 2017 (12) Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	- 3-10 50-170 -
Terapia con immunosoppressori (es. antagonisti TNF-alfa)	WHO, 2018 (11) ATS/IDSA/CDC, 2017 (12) Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	- 3-10 1,5-5,8 -
Insufficienza Renale Cronica, Dialisi	WHO, 2018 (11) ATS/IDSA/CDC, 2017 (12) Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	- 1,3-3 7-50 -
Infezione recente (< 2anni)	WHO, 2018 (11) Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	- 15.0 -

Lesioni nodulari compatibili con pregressa malattia tubercolare	ATS/IDSA/CDC, 2017 (12) Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	3-10 6-19 -
Silicosi	WHO, 2018 (11) ATS/IDSA/CDC, 2017 (12) Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	- 3-10 30 -
Diabete	ATS/IDSA/CDC, 2017 (12) Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	1,3-3 2-3,6 -
Trapiantati d'organo	WHO, 2018 (11) Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	- 20-74 -
Sottopeso (es., riduzione del >10% rispetto al normopeso)	Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	2-3 -
Bambini di età <5 anni	WHO, 2018 (11) ATS/IDSA/CDC, 2017 (12)	- 3-10

	Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	2,2-5 -
Neoplasie (es., leucemie, linfomi, K testa collo e polmone)	Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	11,6 -
Terapia cronica con corticosteroidi > 15 mg/die	Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10) CDC, 2005 (8)	4,9 -
Fumo di sigaretta (>1 pacchetto/die)	Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10)	1,8-3,5
Utilizzatori di droghe endovena	ATS/IDSA/CDC, 2017 (12)	1,3-3
Alcol >40g/die	Canadian Tuberculosis Standards 7 th Ed., 2014 (10)	3-4

Tabella 2. Principali fattori di rischio di progressione da ITBL a TB individuati da LG internazionali

Razionale delle raccomandazioni

Sulla base delle evidenze emerse dalla revisione sistematica della letteratura, il GdL ha ritenuto che l'incidenza della malattia tubercolare nelle categorie professionali degli operatori sanitari e degli esposti a silice sia ad oggi maggiore rispetto alla popolazione generale, e pertanto tali esposizioni comportino un rischio aggiuntivo che deve essere tenuta in considerazione durante la valutazione del rischio. Sulla base dei dati disponibili, invece, la categoria dei lavoratori delle carceri non è risultata complessivamente ad aumentata incidenza di infezione o malattia tubercolare. Pertanto, il *panel* di esperti ha ritenuto questa categoria possa essere non considerata a rischio aggiuntivo rispetto alla popolazione generale.

Tuttavia, il GdL ritiene che la valutazione del rischio occupazionale di tubercolosi non possa essere solamente inquadrata all'interno di classificazioni *categoriche*, definite in maniera rigida e confinata ad alcuni contesti occupazionali ritenuti a rischio, declinati in specifiche aree e strutture. Mentre questa categorizzazione può risultare esaustiva e di semplice applicazione nei contesti lavorativi con esposizione a rischio di TB deliberato (es. laboratori di micobatteriologia), l'applicabilità nei contesti con rischio di TB potenziale è spesso limitata. L'evidenza presente in letteratura dimostra come l'esposizione al rischio di TB sia mutata negli anni, con una progressiva riduzione dell'incidenza nella popolazione generale nei Paesi economicamente sviluppati, e una concentrazione dei casi principalmente in contesti socialmente ed economicamente emarginati. Pertanto, oggi risulta particolarmente difficile prevedere *a priori* i contesti occupazionali, le aree e le strutture dove i lavoratori possono essere esposti a rischio potenziale di tubercolosi.

Sulla base delle principali LG prodotte a livello internazionale e dell'evidenza scientifica presente in letteratura, è parere del GdL che una attenta valutazione del rischio tubercolare, per quanto di pertinenza del Medico Competente, debba integrare quattro variabili principali:

- il contesto epidemiologico comunitario di TB
- il contesto epidemiologico di TB per area e struttura lavorativa
- valutazione di lavoratori a rischio di esposizione per tipo di attività/procedura svolta
- valutazione del rischio individuale

Come analisi complementare, il GdL ritiene che il dato relativo al contesto epidemiologico comunitario e occupazionale non debba limitarsi unicamente alla conoscenza dei casi incidenti di malattia tubercolare avvenuti nella popolazione residente o degente, bensì debba includere anche i dati relativi ai principali fattori di rischio di infezione, quali la prevalenza di soggetti provenienti da aree ad elevata incidenza di tubercolosi nel recente periodo (<5anni), l'incidenza annuale dei contatti di casi attivi di TB, nonché relativi ai principali fattori di rischio di progressione a malattia tubercolare, quale la prevalenza e l'incidenza di soggetti infetti con HIV. Infatti, l'evidenza scientifica presente in letteratura dimostra come il rischio di TB sia maggiore tra questi soggetti, rappresentando un potenziale serbatoio infettivo. Una tale valutazione richiede la stretta collaborazione del Medico Competente con le autorità sanitarie locali, e di struttura (Direzioni Sanitarie), le quali possono fornire periodicamente i dati epidemiologici di pertinenza al Medico Competente.

L'individuazione di attività lavorative a rischio richiede un'attenta analisi delle effettive procedure eseguite dai singoli lavoratori, ovvero l'interazione degli stessi con l'ambiente di lavoro (es., lavoro in strutture non adeguatamente ventilate; esecuzione di procedure comportanti aerosolizzazione), e l'interazione umana a stretto contatto nel contesto lavorativo, particolarmente con soggetti con fattori di rischio infettivo (es., lavoro in contesti ad elevata densità umana – *congregates*). Il Medico Competente può apportare il proprio contributo in questa fase tramite i periodici sopralluoghi effettuati nei luoghi di lavoro, e tramite un'accurata e precisa anamnesi lavorativa effettuata in occasione delle visite di sorveglianza sanitaria.

La stretta collaborazione del Medico Competente alla effettuazione della valutazione del rischio risulta ancor più imprescindibile per quanto relativo all'ultimo punto, ossia la valutazione del rischio individuale del lavoratore: alcuni particolari stati (es., recente provenienza da Paesi ad elevata incidenza di TB), o condizioni di salute (es., immunocompromissione o immunosoppressione) possono aumentare il rischio di infezione e successiva progressione a malattia tubercolare, anche in soggetti con mansioni non ritenute a rischio, pertanto, evidenziando un rischio generico aggravato. Tramite i dati ottenuti dalla sorveglianza sanitaria, il Medico Competente può conoscere la prevalenza dei fattori di rischio per TB nella popolazione lavorativa, e pertanto, sulla base di sue opportune valutazioni cliniche ed epidemiologiche, può contribuire al processo di valutazione del rischio occupazionale.

La prospettiva di individualizzazione della valutazione del rischio di TB è condivisa con le principali società

scientifiche internazionali, come emerso dalle recenti raccomandazioni fornite dai CDC-NTCA Americana ^[3].

È parere del GdL che il processo valutativo indicato, nel quale il Medico Competente svolge un ruolo determinante, in collaborazione con il Servizio Prevenzione e Protezione, con il Datore di Lavoro, nonché con le autorità sanitarie locali, possa superare i limiti posti dalla classificazione in *categorie* di rischio, delineando invece *dimensioni* di rischio, con una maggiore capacità di rispecchiare dinamicamente il rischio di TB effettivo a cui i lavoratori sono esposti.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione formale - metodo GRADE	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	<p>- In operatori sanitari e in lavoratori esposti a silice, in considerazione dell'aumentato rischio rispetto alla popolazione non esposta, <i>si suggerisce</i> di effettuare la valutazione del rischio per ITBL/TB.</p> <p>- In operatori delle carceri, in considerazione del non aumentato rischio per ITBL/TB rispetto alla popolazione non esposta, <i>si suggerisce</i> di effettuare la valutazione del rischio solo in contesti a elevata incidenza di malattia tubercolare tra il personale o tra i residenti e/o in presenza di focolai epidemici.</p>	Condizionata a favore

Statements

- *Il Medico Competente, in ragione delle sue conoscenze specifiche cliniche ed epidemiologiche della popolazione lavorativa, detiene un ruolo cruciale nella collaborazione alla valutazione del rischio per TB, particolarmente per la valutazione del rischio individuale, da svolgere in stretta cooperazione con le autorità sanitarie locali e di struttura.*
- *La valutazione del rischio individua dimensioni di lavoratori a rischio per TB sulla base di quattro variabili principali: contesto epidemiologico locale comunitario; contesto epidemiologico occupazionale; modalità di esposizione per tipo di attività/procedura svolta; presenza di condizioni/stati individuali di ipersuscettibilità.*
- *Si consiglia di prendere in considerazione la valutazione del rischio per TB particolarmente nelle seguenti popolazioni, mansioni e contesti lavorativi : reparti di pneumologia, infettivologia, medicina interna, pronto soccorso; aree dove sono effettuate procedure comportanti un aumento di esposizione (es., procedure con aerosolizzazione); mansioni comportanti manipolazione di campioni di *M. tuberculosis* (es., laboratori di microbiologia); lavoratori in contesti occupazionali ad alta densità umana - congregate settings - (es., carceri, lavoratori di centri per senzatetto); lavoratori con provenienza da/permanenza in Paesi ad alta incidenza di TB ≥ 1 mese; lavoratori con infezione da HIV, terapia immunosoppressiva (es. antagonisti TNF-alfa), insufficienza renale cronica/dialisi, infezione tubercolare recente (<2 anni), segni radiologici o anamnesi di pregressa malattia tubercolare, trapianto d'organo, silicosi.*

Bibliografia:

1. Hermes L, Kersten JF, Nienhaus A, Schablon A. Risk Analysis of Latent Tuberculosis Infection among Health Workers Compared to Employees in Other Sectors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4643. Published 2020 Jun 28. doi:10.3390/ijerph17134643
2. Casas I, Esteve M, Guerola R, et al. Incidence of tuberculosis infection among healthcare workers: risk factors and 20-year evolution. *Respir Med*. 2013;107(4):601-607. doi:10.1016/j.rmed.2012.12.008
3. Davidson JA, Lalor MK, Anderson LF, Tamne S, Abubakar I, Thomas HL. TB in healthcare workers in the UK: a cohort analysis 2009-2013. *Thorax*. 2017;72(7):654-659. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-208026
4. Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occup Environ Med*. 2003;60(2):122-129. doi:10.1136/oem.60.2.122
5. Isidro Montes I, Rego Fernández G, Reguero J, et al. Respiratory disease in a cohort of 2,579 coal miners followed up over a 20-year period. *Chest*. 2004;126(2):622-629. doi:10.1378/chest.126.2.622
6. Binswanger IA, O'Brien K, Benton K, et al. Tuberculosis testing in correctional officers: a national random survey of jails in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(4):464-470.
7. Youakim S. The occupational risk of tuberculosis in a low-prevalence population. *Occup Med (Lond)*. 2016;66(6):466-470. doi:10.1093/occmed/kqw040
8. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R; CDC. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 30;54(RR-17):1-141.
9. Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, Bamrah Morris S, Buchta W, Casey ML, Goswami ND, Gruden M, Hurst BJ, Khan AR, Kuhar DT, Lewinsohn DM, Mathew TA, Mazurek GH, Reves R, Paulos L, Thanassi W, Will L, Belknap R. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care

Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 May 17;68(19):439-443.

10. Public Health Agency of Canada (PHAC) - Canadian Thoracic Society (CTS) - Canadian Lung Association (CLA). Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition: 2014. Disponible su: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html>
11. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Disponible su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531235/>
12. Lewinsohn DM, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017 Jan 15;64(2):111-115.

SORVEGLIANZA DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE IN SPECIFICHE POPOLAZIONI LAVORATIVE E CONTESTI OCCUPAZIONALI

Quesito 2: Nel contesto nazionale, negli operatori sanitari e soggetti equiparati la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Sintesi delle evidenze

Lamberti et al. (2017) ^[1] hanno studiato un campione di studenti del Corso di Laurea in Odontoiatria del primo, terzo e quinto anno (48,8%), studenti del corso di laurea in igiene dentale del primo e terzo anno (25,6%), e odontoiatri in formazione del primo e terzo anno (25,6%). Lo studio è stato condotto tra gennaio 2015 e ottobre 2015 presso la Seconda Università di Napoli. Tutti i partecipanti allo studio erano di cittadinanza italiana, eccetto uno (proveniente dal Brasile, Paese ad alta incidenza per TB, e vaccinato con vaccino BCG; 0,4% dell'intero campione). Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività del 6,0% e del 2,9% con il test IGRA di conferma (ITBL). All'analisi univariata, determinanti di positività per TST e/o IGRA sono risultati essere l'età ($p=0,000$), il luogo geografico di nascita ($p=0,000$), e l'anno di studio ($p=0,000$), anche se all'analisi multivariata, correggendo per fattori confondenti, solo l'ultima variabile (anno di studio) è risultata associata significativamente alla positività. (HR 0,38 [95% IC 0,20-0,52], $p=0,020347$).

Napoli et al. (2017) ^[2], nel periodo 2013-2015, hanno studiato un campione comprendente sia operatori sanitari (40,3% medici e 40,5% infermieri) sia personale non medico (1,8% amministrativi, 7,9% tecnici, 8,8% ausiliari e addetti alle pulizie, e 0,7% biologi e farmacisti) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea convenzionata con l'Università di Roma La Sapienza (centro di cure terziarie dotato di 450 posti letto, con circa 24.000 ricoveri l'anno e 1.800 operatori sanitari). Il 23,2% lavorava in reparti chirurgici, il 36,8% in reparti medici e il 22,0% in reparti di servizio, mentre il restante 18,0% in reparti di emergenza e di rianimazione. Tutti erano di cittadinanza italiana, eccetto un operatore sanitario (0,04% dell'intero campione). Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività del 6,1%, di cui il 16,1% risultava positivo con il

test IGRA di conferma (che è stato introdotto nei protocolli di sorveglianza solo a partire dal maggio 2014). Determinanti della positività a TST sono risultati essere l'esposizione occupazionale a casi di TB (OR 4,5 [95% IC 3,11–6,49], $p<0.001$), e l'aver effettuato la vaccinazione BCG (OR 1,68 [95% IC 1,17–2,42], $p=0.005$), mentre la vaccinazione BCG (OR 0,22 [95% IC 0,06–0,84], $p=0.028$) non risultava aumentare la probabilità di essere IGRA positivi. Nell'ambito del periodo di studio, la prevalenza di TST positivi ha mostrato un *trend* temporale significativo, passando dal 5,03% nel 2013 all'8,34% nel 2015.

Verso et al. (2017) ^[3], nel periodo tra gennaio 2012 e luglio 2016, hanno indagato un campione di specializzandi e studenti dell'Università di Palermo, di cui il 63,8% frequentava il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, il restante i Corsi di Laurea in Infermieristica e Odontoiatria. Il 72,1% era in training clinico, mentre il restante 27,9% in training pre-clinico. Tutti i soggetti erano di cittadinanza italiana eccetto due studenti frequentanti il corso di infermieristica e provenienti dal Madagascar e dalla Polonia (0,1% dell'intero campione). Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività dell'1,9% e dell'1,3% con il test IGRA di conferma. Determinanti di positività sono risultati essere l'età ($p<0,001$), il corso di studi frequentato ($p<0.001$) e l'aver effettuato la vaccinazione BCG ($p<0.001$).

Lamberti et al. (2016) ^[4], tra gennaio 2014 e gennaio 2015, hanno studiato un campione di operatori sanitari dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Napoli, l'88,8% dei quali esaminati con TST e l'11,2% solo con IGRA al baseline. Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività del 13,2% e una prevalenza di possibile ITBL pari al 20,9% con conferma con test IGRA. Non è stato individuato alcun fattore predittivo statisticamente correlato con la positività per TST e/o IGRA.

Magrini et al. (2016) ^[5] hanno indagato un campione di operatori sanitari (41,3% infermieri, 21,7% tecnici, 17,4% medici e 19,6% amministrativi) del Policlinico Universitario convenzionato con l'Università di Roma Tor Vergata e hanno riportato una prevalenza di positività per IGRA pari al 5,5%. Inoltre, nel 15,2% del campione si è verificato il fenomeno della reversione.

Olivieri et al. (2016) ^[6] nel periodo tra settembre 2011 e luglio 2015, hanno studiato un campione di operatori sanitari (10,6% medici, 46,5% infermieri, 20,4% assistenti infermieri, 8,5% studenti, e 14,0% soggetti appartenenti ad altre categorie lavorative) in reparti considerati a basso rischio per TB (89,4%) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Siena. Gli Autori hanno riportato un dato di positività del 6,7% e dell'1,5% per TST e IGRA, rispettivamente. Unico determinante di positività per TST e/o IGRA è risultato essere l'aver effettuato la vaccinazione BCG ($p < 0,001$). È stata inoltre trovata una correlazione significativa tra positività per IGRA e il diametro di indurimento al TST. Inoltre, 4 soggetti (0,2% dell'intero campione) hanno mostrato segni radiografici di pregressa TB.

Durando et al. (2015) ^[7], nel periodo compreso tra marzo e dicembre 2012, hanno studiato un campione di studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università di Genova, frequentanti l'azienda ospedaliera universitaria di San Martino (centro per cure terziarie di riferimento regionale, con 1.400 posti letto). Il 5,8% del campione non era di cittadinanza italiana, con l'1,6% dell'intero campione proveniente da Paesi ad alta incidenza per TB (≥ 20 casi per 100mila abitanti). Il 53,2% degli studenti era in training pre-clinico e il restante 46,8% in training clinico. L'1,0% degli studenti riferiva una storia di contatti stretti con casi di TB, il 4,8% una storia di esposizione occupazionale a casi di TB, e un ulteriore 1,4% rapporti con casi di TB di tipo non altrimenti precisato. Gli Autori hanno riportato una prevalenza per TST positività dello 0,8% e dello 0,15% con successivo test IGRA di conferma. All'analisi univariata, determinanti di positività per TST e/o IGRA sono risultati essere il luogo geografico di nascita ($p < 0,0001$), essere nati in un Paese ad alta incidenza per TB ($p < 0,0001$), e l'aver effettuato la vaccinazione BCG ($p < 0,0001$), mentre l'esposizione occupazionale a pazienti con TB attiva risultava statisticamente borderline ($p = 0,09$). All'analisi multivariata, correggendo opportunamente per fattori confondenti, l'aver effettuato la vaccinazione BCG (OR 28,3 [95% IC 3,0-265,1], $p = 0,003$) e l'esposizione occupazionale a casi con TB (OR 21,7 [95% IC 2,9-160,2], $p = 0,003$).

Lamberti et al. (2015) ^[8] hanno studiato un campione di studenti del corso di laurea in infermieristica. La lettura è avvenuta a 72-96 ore dall'effettuazione del test. Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività dell'1,2% e dello 0,13% con il test IGRA di conferma.

Lamberti et al. (2014) ^[9] hanno studiato un campione di studenti di medicina, infermieristica e specializzandi. Lo 0,6% del campione era costituito da stranieri. Gli Autori hanno riportato una prevalenza di positività per TST del 3,8% e dell'1,04% con il test IGRA di conferma. Fattori predittivi sono risultati essere l'età, il luogo geografico di nascita e l'anno di studio.

Sauzullo et al. (2014) ^[10] hanno studiato un campione di operatori sanitari sorvegliati dall'Università Roma La Sapienza. Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività del 32,1% e di ITBL, secondo gli Autori, pari al 17,3% con successiva conferma con test IGRA. Degno di nota il fatto che il 43% del campione fosse di origine non italiana, di cui il 19% proveniente da Paesi ad alta incidenza per TB.

Sernia et al. (2014) ^[11] hanno studiato un campione di studenti del Corso di Laurea di Medicina e Chirurgia, professioni sanitarie dell'Università di Roma Tor Vergata. Il cut-off di positività utilizzato è stato ≥ 5 mm. Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività del 3,3%. Determinanti sono risultati essere l'età (≥ 25 anni; OR 1.86 [95% ICI 1,08-3,20]) e il luogo geografico di nascita (OR 30,17 [95% IC 18,11-50,25]).

Durando et al. (2013) ^[12], nel periodo compreso tra gennaio e maggio 2012, hanno indagato un campione di studenti di area sanitaria dell'Università di Genova, frequentanti l'azienda ospedaliera San Martino. In particolare, il 18,8% del campione frequentava il triennio pre-clinico, e l'81,2% il triennio clinico. Il 36,8% degli studenti era iscritto al terzo anno, il 23,1% al quarto anno, e il restante 40,1% ad anni successivi. L'81,2% degli studenti del triennio clinico contro il 18,8% degli studenti del triennio pre-clinico riferiva di una potenziale esposizione occupazionale a casi con TB. Il 5,6% degli studenti non era di cittadinanza italiana. L'1,6% proveniva da Paesi ad alta incidenza per TB (≥ 20 casi per 100mila abitanti). Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività dell'1,4% e dello 0,5% col test IGRA di conferma. Unico determinante di positività a TST e/o IGRA è risultato essere il luogo geografico di nascita (straniero OR 16,05 [95% IC 3,63–70,91], $p < 0,001$; Paese ad alta incidenza di TB OR 102,80 [95% IC 18,09-584,04], $p < 0,001$).

Messano et al. (2013) ^[13] hanno studiato un campione di dentisti (staff clinico, 92,3%; di cui 42,0% odontoiatri, 50,8% studenti di odontoiatria, 7,2% studenti di igiene dentale) e personale amministrativo/tecnico (staff non

clinico, 7,7%). Gli Autori hanno riportato un tasso di TST positività del 19,7% negli odontoiatri, dello 0% negli studenti di igiene dentale, del 17,4% negli studenti di odontoiatria, e, infine, del 6,7% nello staff amministrativo. Determinanti di positività sono risultati essere l'età (OR 1,08 [95% IC 1,01-1,15]), e gli anni di studio/professione (OR 1,09 [95% IC 1,01-1,19]).

Orsi et al. (2013) ^[14], tra il 2008 e il 2010, hanno studiato un campione di studenti dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia, Infermieristica, e Fisioterapia dell'Università di Roma La Sapienza. Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività del 5,2%. Determinante statisticamente significativo della positività per TST è risultato essere l'età ($p < 0,01$), così come la cittadinanza non italiana (RR 4,72 [95% IC 3,14–7,11], $p < 0,01$).

Larcher et al. (2012) ^[15] hanno studiato un campione di operatori sanitari di un centro specialistico di terzo livello. Il 9,2% degli operatori studiati proveniva da Paesi ad alta incidenza per TB (Perù, Romania, Georgia, India, Tailandia, Panama, Marocco). La popolazione studiata è stata stratificata in diversi gruppi: 1) medici, 2) infermieri, 3) operatori sanitari di supporto/ausiliari, 4) studenti di medicina, assistenti sanitari, psicologi, 5) nutrizionisti, fisioterapisti, logopedisti, 6) biologi e tecnici/assistenti tecnici dei laboratori biomedici, 7) tecnici, staff amministrativo, addetti alla pulizia, funzionari religiosi. I reparti della struttura specialistica sono stati stratificati in: 1) reparti a rischio 1 (rischio analogo alla popolazione generale), 2) reparti a rischio 2 (assenza di contatti con pazienti affetti da TB contagiosa), 3) reparti a rischio 3, dove nell'anno precedente erano stati segnalati contatti con meno di 6 pazienti con TB (geriatria, ortopedia, nefrologia, medicina interna, chirurgia, urologia, otorinolaringoiatria, rianimazione), 4) reparti a rischio 4, dove l'anno precedente vi sono stati contatti con più di 6 pazienti con TB (malattie infettive, pneumologia, laboratorio di microbiologia e patologia), e 5) reparto a rischio 5, dove l'anno precedente l'incidenza di TB era significativamente più alta rispetto agli anni precedenti (utilizzati come serie storica). Sulla base di tale stratificazione, il 21% degli operatori sanitari studiati lavorava in reparti a rischio 4, mentre il 44% in reparti a rischio 3 e il 35% in reparti a rischio 2. Gli operatori studiati appartenenti al gruppo 7 (tecnici, staff amministrativo, addetti alla pulizia) lavoravano per la maggior parte in reparti a rischio 2 e riportavano il più basso tasso di copertura vaccinale per BCG. Più del 50% di questi erano stranieri. Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività del

29,1% e del 18,5% di positività a IGRA. Determinanti della positività sono risultati essere l'età, la mansione (nutrizionisti, fisioterapisti, logopedisti OR=0,322, p=0,0225), struttura, vaccinazione BCG.

Placidi et al. (2010) ^[16], nel periodo 2004-2008, hanno studiato un campione di operatori sanitari operanti in 9 ospedali nel nord e centro Italia. Nei singoli ospedali, una percentuale di operatori sanitari variabile dall'8% al 100% (mediana 93%) era considerata esposta a TB, tra questi una frazione nel range 2-43% (mediana 11%) era classificata a rischio TB elevato. Gli Autori hanno riscontrato 14 casi di TB attiva (da 0 a 2 casi per struttura; incidenza cumulativa pari a 9 per 100mila operatori sanitari esposti a rischio biologico).

Franchi et al. (2009) ^[17] nel periodo dal 1999 al 2003, hanno condotto uno studio presso l'ospedale di Modena, effettuando analisi statistiche sia uni- che multi-variate. Hanno studiato un campione di operatori sanitari (54% infermieri, 17% medici, 13% tecnici, 13% ausiliari, 1% assistenti, 1% biologi). Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività del 6,0%. Stratificando per reparto, è stato trovato che lavorare nel laboratorio di microbiologia (positività a TST del 23%, OR 4,16 [95% IC 1,27-13,6]), nel reparto di nefrologia/dialisi (positività a TST dell'11%, OR 2,52 [95% IC 1,36-4,65]) e di ginecologia/ostetricia (positività a TST dell'11%, OR 2,46 [95% IC 1,24-4,86]) comportava un maggior rischio di contrarre l'infezione tubercolare. Degno di nota il fatto che nell'ospedale oggetto di studio, nel reparto di ginecologia e ostetricia si era verificato un caso di TB attiva in una degente che aveva giocato ruolo attivo nella trasmissione dell'infezione nei confronti di alcuni operatori sanitari. Oltre al reparto, altri determinanti sono risultati essere il genere (predominanza dei maschi 8,4% versus 5,1%, p=0,01, OR 1,70), l'età (>47 anni, OR 1,07 per anno [1,05-1,10], p=0,000), l'anzianità lavorativa (OR 1,07 per anno [95% IC 1,05-1,09], p=0,000), storia di contatti con casi TB (OR 2,41 [95% IC 1,06-5,47], p=0,03), la mansione lavorativa (medico OR 1,88 [95% IC 1,19-2,95], p<0,01; in particolare gli specialisti in Anestesista OR 3,33 [95% IC 1,21-9,15], p=0,02, e gli specialisti in Pneumologia OR 3,40, p=0,05), e l'aver effettuato la vaccinazione BCG (OR 0,39, p=0,00001). Inoltre, l'aver effettuato un TST nei 12 mesi precedenti aumentava la probabilità di positività (OR 2,2 [95% IC 1,34-2,87], p<0,01). I fattori di rischio clinici individuali (neoplasie, malattie cronico-degenerative, infezioni da HBV e HCV) non sono stati trovati significativamente associati alla positività per TST (presenti nell'1%, 21% e 2%, con un OR pari a 1,86, 0,96 e 1,96, rispettivamente), così come l'esposizione occupazionale a casi di TB attiva.

Baussano et al. (2007) ^[18] hanno investigato un campione di studenti di medicina e operatori sanitari (infermieri, personale medico, personale socio-sanitario), staff amministrativo. In particolare, gli Autori hanno studiato 4.601 operatori sanitari per TST positività al baseline e 2.182 nel follow-up per gli eventi di cuti-conversione. Sono risultati TST positivi 894/4.601 (19.4%) soggetti; nel periodo di follow-up si sono verificati 148/2.182 (6,8%) episodi di cuti-conversione. Fattori predittivi per cuti-conversione al TST sono risultati essere l'età (HR 1,03 [95% IC 1,00-1,05], p=0,046), la mansione (categoria di riferimento infermiere, personale medico HR 0,84 [95% IC 0,75-0,93], p=0,001, personale socio-sanitario HR 0,32 [95% IC 0,17-0,62], p=0,001), la struttura (reparto di malattie infettive HR 1,94 [95% IC 1,50-2,49], p<0,001; laboratorio HR 2,84 [95% IC 2,23-3,62], p<0,001).

Ciaschetti et al. (2007) ^[19] hanno studiato un campione di operatori sanitari, il 91% dei quali provenienti da reparti considerati dagli Autori ad alto rischio per TB (nefrologia e dialisi; ginecologia e ostetricia; medicina interna; pronto soccorso; tisiologia; microbiologia) e a rischio intermedio (anatomia patologica, radiologie, malattie infettive). Il 44% erano infermieri, il 25% medici, il 12% tecnici, l'11% ausiliari, il 4% ostetriche, il 2% biologi, l'1% amministrativi e l'1% studenti. Gli Autori hanno riportato una prevalenza di positività per TST e per IGRA del 10,88% e 10,7 rispettivamente. Determinanti della positività per TST e/o IGRA sono risultati essere l'aver la nazionalità non italiana (OR 9,17 e 3,65, rispettivamente), età (≥ 45 anni, OR 1,81 e 2,36, rispettivamente), storia di contatti stretti con TB (OR 2,65 e 3,37, rispettivamente), e, infine, esposizione occupazionale a pazienti con TB (OR 2,14 e 1,93, rispettivamente).

Gerbaudo e Violante (2007) ^[20] hanno studiato un campione di operatori sanitari dell'azienda ospedaliera Santa Croce e Carle di Cuneo, studenti del corso di laurea in infermieristica e soggetti partecipanti a corsi per OSS. Gli Autori hanno riportato una prevalenza di TST positività del 12,4%. Stratificando per categoria lavorativa, è stata riscontrata una positività del 19,1% tra medici, del 16,6% tra il personale addetto all'assistenza, del 4,5% tra gli operatori tecnici, del 5,3% tra gli amministrativi, del 2,5% tra gli studenti. All'analisi univariata, determinanti di positività al TST sono risultati essere il genere (con una maggior positività tra il genere femminile, p<0,001), l'età (sia come variabile continua sia come variabile categorica, p<0,001), l'anzianità

lavorativa (sia come variabile continua sia come variabile categorica, $p < 0,001$), livelli di rischio delle unità operative ($p < 0,05$), la mansione ($p < 0,001$), fattori clinici individuali di rischio (pregressa TB, presenza di malattie sistemiche con immunocompromissione, $p < 0,001$), e la vaccinazione con BCG ($p < 0,001$). La provenienza da Paesi ad alto o basso rischio, invece, non è risultata significativa. Considerando i soggetti non vaccinati con BCG, il dato di positività al TST è risultato pari all'8,2%.

Brambilla et al. (2005) ^[21] hanno studiato un campione di operatori odontoiatrici, che includeva studenti del Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria del quarto e quinto anno e fuori corso dell'Università di Milano, infermieri, igienisti dentali, odontotecnici, medici dentisti od odontoiatri, infermieri. Il campione includeva, quindi, sia personale medico (78,9%) sia personale non medico (21,1%). Gli Autori hanno riportato una prevalenza di positività al TST del 12,6% (stratificando per categoria lavorativa 15,4% nel personale medico, 1,9% nel personale non medico) e del 10,1%, tra i non vaccinati per BCG. Unico determinante statisticamente significativo è risultato essere la categoria lavorativa (dentisti e odontoiatri versus personale sanitario non appartenente a queste categorie OR 8,00 [95% IC 1,07-60,05], $p = 0,0432$; dato calcolato dagli estensori delle presenti LG).

Al fine di fornire un quadro completo di quanto già presente in letteratura, si riporta di seguito una breve sintesi delle raccomandazioni presenti nelle LG prodotte dalle principali Società scientifiche e Istituzioni di Sanità pubblica internazionali. Per una trattazione più ampia e per la valutazione metodologica effettuata, si rimanda alla consultazione degli specifici testi disponibili in bibliografia. Su quest'ultima selezione di documenti non è stato effettuato un processo di valutazione formale secondo il metodo GRADE, bensì vengono espressi degli *statements* da parte del GdL presenti in calce al capitolo.

Un recente documento dei CDC, redatto nell'anno 2019 ^[22], ha aggiornato le raccomandazioni effettuate nel 2005 riguardanti la sorveglianza dell'ITBL/TB negli operatori sanitari. Nel documento viene raccomandata l'effettuazione di un test basale con TST o IGRA per tutti i soggetti appartenenti a questa categoria occupazionale senza diagnosi di ITBL/TB. In assenza di nota esposizione o evidenza di *ongoing transmission* di malattia tubercolare, i CDC non raccomandano l'esecuzione del monitoraggio periodico dell'infezione nel

personale sanitario. La strategia di monitoraggio periodico per ITBL con test TST/IGRA è da considerare da parte delle strutture sanitarie in specifici gruppi ad aumentato rischio d'esposizione occupazionale per TB (es., pneumologi e fisioterapisti respiratori) e in certi contesti in cui, nel passato, sia stata documentata la trasmissione del MT (es., reparti di Pronto Soccorso); in quest'ambito le valutazioni volte a orientare la decisione circa l'effettuazione di test diagnostici periodici per ITBL devono essere contestualizzate in base al numero di pazienti con TB contagiosa che sono stati assistiti presso il reparto/Unità Operativa, dell'eventuale ritardo diagnostico di casi attivi con conseguente ritardo nell'isolamento di pazienti contagiosi nonché della rilevazione di trasmissione del MT ottenute dai risultati di sorveglianza dell'ITBL nell'anno precedente. Rispetto al precedente documento del 2005, viene quindi aggiornata la raccomandazione circa l'effettuazione di test diagnostici per ITBL periodici negli operatori sanitari, riorientando le strategie di monitoraggio in base al processo di valutazione del rischio sia individuale che di area sanitaria.

Casas e colleghi ^[23] hanno redatto, nell'anno 2015 un documento di LG in tema di prevenzione e controllo della TB negli operatori sanitari spagnoli. Gli Autori raccomandano l'esecuzione di un test diagnostico basale per ITBL con TST/IGRA per tutti i soggetti appartenenti alla categoria occupazionale. Gli Autori sottolineano come l'esecuzione di test periodici per ITBL debba essere orientata in base al rischio d'esposizione professionale e in base al rischio individuale. Gli Autori, in considerazione dell'aumentata esposizione al MT, identificano specifici *setting* sanitari ad aumentato rischio per TB, tra questi sono riportati i lavoratori dediti all'esecuzione di procedure invasive che possano determinare l'aerosolizzazione del MT (es., induzione dell'espettorato e della tosse, intubazione tracheale, broncoscopie) e i lavoratori dedicati alla manipolazione del MT nel contesto di laboratori di microbiologia. Per queste categorie di lavoratori nel comparto sanitario gli Autori suggeriscono l'esecuzione di test per ITBL con cadenza semestrale o annuale, indicando invece di non sottoporre ad accertamenti periodici gli operatori sanitari a basso rischio d'esposizione al MT. Nel documento viene enfatizzato il processo di valutazione del rischio in considerazione della mansione svolta e dei fattori di co-morbosità che potrebbero favorire lo sviluppo di malattia attiva.

Le LG canadesi ^[24] riportano come il rischio di trasmissione del MT da casi contagiosi a operatori sanitari/a terzi debba essere messo in relazione all'efficacia delle misure di prevenzione e *infection control* adottate, alla mansione svolta e al sottogruppo di popolazione d'appartenenza. Gli Autori raccomandano l'esecuzione di un

test basale per la diagnosi dell'ITBL per tutti gli operatori sanitari e per i lavoratori che operino in istituti di assistenza a lungo termine. Viene indicato come la periodicità dei test debba essere decisa in base al contesto in cui il lavoratore opera, alle caratteristiche epidemiologiche della popolazione, alle misure di *infection and prevention control* adottate nella struttura nonché in base al rischio individuale del singolo operatore.

Razionale delle raccomandazioni

Tra i lavoratori considerati a maggior rischio per ITBL e TB figurano gli operatori sanitari. Diversi studi hanno riportato negli anni vari tassi di incidenza e prevalenza di ITBL e TB in questa categoria. In ambiente sanitario, l'esposizione potenziale o deliberata ad agenti biologici rappresenta uno dei principali rischi occupazionali presenti. L'esposizione frequente, nonché l'esecuzione di determinate procedure in ambito assistenziale, a pazienti affetti da malattia tubercolare contagiosa, unitamente alla manipolazione di materiale biologico contaminato con MT, costituiscono condizioni per cui gli operatori sanitari sono da considerare a maggior rischio di contrarre ITBL rispetto alla popolazione generale.

In Paesi occidentali a bassa incidenza di TB quali l'Italia, la quasi totalità dei casi di malattia attiva viene diagnosticata/notificata nell'ambito di strutture sanitarie ospedaliere e, pertanto, gli operatori sanitari in questi contesti lavorativi sono potenzialmente esposti a un rischio professionale d'infezione tubercolare.

Sulla base delle principali LG prodotte a livello internazionale e dell'evidenza scientifica presente in letteratura, è parere del GdL che sia necessario implementare programmi di monitoraggio sistematico dell'ITBL nell'ambito delle attività di sorveglianza sanitaria con diverse modalità in ambito di visita medica preventiva e periodica in base alla valutazione del rischio tubercolare nelle sue diverse variabili (contesto epidemiologico comunitario di TB; contesto epidemiologico di TB per area e struttura lavorativa; esposizione per tipo di attività/procedura svolta; condizioni di rischio individuale).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione formale - metodo GRADE	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	- Negli operatori sanitari <i>si suggerisce</i> di effettuare la sorveglianza dell'ITBL al fine di identificare casi d'infezione.	Condizionata a favore

Statements:

- *Nell'ambito della sorveglianza sanitaria, si consiglia di effettuare la sorveglianza dell'ITBL in visita medica preventiva per tutti gli operatori sanitari e soggetti equiparati.*
- *Nell'ambito della sorveglianza sanitaria periodica, si consiglia di effettuare la sorveglianza dell'ITBL, sulla base della valutazione del rischio, con una periodicità non superiore alla biennialità.*

In particolare, con cadenza annuale nei seguenti casi:

- 1) *operatori sanitari impiegati nell'esecuzione di procedure ad aumentato rischio di trasmissione del MT (es., raccolta campioni d'espettorato, broncoscopie, procedure che richiedano l'induzione della tosse);*
- 2) *operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati con specifiche condizioni individuali di rischio per TB (silicosi, HIV, trattamento immunosoppressivo, condizioni di immunodepressione, lavoratori con diagnosi di neoplasia, trattamento con antagonisti del TNF-alfa, insufficienza renale cronica);*
- 3) *operatori sanitari operanti presso reparti/Unità Operative di degenza che abbiano registrato due o più pazienti affetti da TB contagiosa non diagnosticata per più di 24 ore in assenza di opportuna adozione di misure di isolamento respiratorio;*
- 4) *trend in aumento del tasso di cuti-conversioni/siero-conversioni (TST/IGRA) in relazione a casi non identificati di malattia attiva o in relazione a indagini sui contatti di casi di TB contagiosa;*

5) *trasmissione di casi di malattia attiva nel reparto/Unità Operativa.*

con cadenza biennale nei seguenti casi:

- 1) *operatori sanitari operanti presso reparti/Unità Operative di degenza che abbiano registrato almeno un paziente affetto da TB contagiosa non diagnosticata per più di 24 ore in assenza di opportuna adozione di misure di isolamento respiratorio;*
- 2) *operatori sanitari che non siano in grado di documentare la partecipazione a eventi formativi in tema di controlli amministrativi finalizzati alla riduzione del rischio di trasmissione della TB;*
- 3) *operatori sanitari che non siano in grado di documentare opportuno addestramento circa l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale;*
- 4) *operatori sanitari operanti in strutture che abbiano registrato almeno un caso di TB attivo nell'ultimo triennio e in cui non siano state adottate/non siano state rese disponibili misure ambientali di controllo della trasmissione del MT;*
- 5) *operatori sanitari operanti in strutture che non abbiano condotto una specifica valutazione del rischio (VdR) per TB.*

Quesito 3: Nei lavoratori che effettuano trasferte per motivi professionali da Paesi a bassa incidenza verso Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB, la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Sintesi delle evidenze

Szep e colleghi ^[25] hanno condotto uno studio originale volto a indagare le cuti-conversioni (TST) in operatori sanitari provenienti da Paesi a bassa incidenza di TB che avevano svolto la loro mansione in Botswana (Paese a incidenza annuale di TB > 300 casi ogni 100.000 abitanti anno). L'indagine ha riguardato gli operatori sanitari affiliati alla University of Pennsylvania School of Medicine che hanno prestato assistenza diretta a pazienti in

Botswana nel periodo compreso tra il 1° luglio 2004 e il 30 giugno 2009 e che avevano trascorso almeno 2 settimane ma non più di 1 anno nel Paese ad alta incidenza di TB (medi di 3 mesi). Tutti gli operatori sanitari avevano un TST negativo nell'anno precedente al viaggio di lavoro. Il test (TST) è stato ripetuto a 6-12 settimane dopo il ritorno dal Botswana (*cut-off* di positività definito da un'area di almeno 10 mm di indurimento con lettura a 48-72 ore dall'inoculo). Lo studio ha incluso n= 95 soggetti. L'incidenza di conversione del test cutaneo alla tuberculina era del 4,2% (n= 4 soggetti) per l'intero gruppo studiato, pari a 6,87 per 1.000 settimane-persona (95% CI, 1,87-17,60).

Visser e colleghi ^[26] hanno condotto uno studio su una popolazione di lavoratori dediti alla fornitura di aiuti umanitari nel periodo compreso tra il 1995 e il 2011. Sono stati raccolti i dati demografici, la destinazione (Paesi ad alta incidenza di TB), i mesi trascorsi nel Paese di destinazione (da un minimo di 13 ad un massimo di 24 mesi) e, i risultati dei test per ITBL pre- e post-viaggio. Sono stati inclusi n= 366 soggetti. I soggetti con documentata cuti-conversione al TST sono risultati essere n= 10 (2,98%). Gli Autori commentano il dato osservato concludendo che il rapporto di sierconversioni sia simile al dato presente in letteratura, ipotizzando come la sorveglianza dell'ITBL nei viaggiatori a lungo termine / prolunga permanenza in Paesi ad alta incidenza di TB possa essere giustificato / appropriato.

Freeman e colleghi ^[27] hanno condotto uno studio con l'obiettivo di misurare il tasso di cuti-conversione al (TST). La revisione ha incluso viaggiatori sia civili sia militari a lungo termine (0,7 / 1 anno) in paesi a intermedia incidenza di TB (incidenza compresa tra i 10 e i 100 casi ogni 100.000 abitanti/anno). Il rischio cumulativo misurato tramite cuti-conversione al TST è stato osservato essere pari al 2,0% (99% CI: 1,6%-2,4%). È stata osservata una marcata eterogeneità tra gli studi analizzati. N= 72.721 soggetti sono stati inclusi nello studio di cui n= 1.469 hanno avuto una documentata cuti-conversione. L'analisi condotta dagli Autori ha portato a stimare il rischio relativo suddiviso tra militari e civili, stimando il rischio cumulativo pari al 2,0% (99% CI: 1,6-2,4) per i militari e pari al 2,3% (99% CI: 2,1-2,5) per i civili. Gli Autori riportano come il test diagnostico utilizzato possa sovrastimare il rischio di ITBL in queste popolazioni a causa del basso valore predittivo positivo (PPV). Al fine di ottimizzare il PPV di un test di *screening* per la ITBL, gli Autori raccomandano una strategia di *testing* mirata per i viaggiatori militari e civili a lungo termine, basata sulle esposizioni note a casi contagiosi.

Un altro studio originale condotto da Visser e colleghi ^[28] ha incluso n= 569 membri della polizia neozelandese impiegati all'estero con diversi ruoli in Paesi ad alta incidenza di TB nel periodo compreso tra il 2004 e il 2010 (periodo medio della missione pari a 6 mesi). È stata osservata una cuti-conversione al TST in n= 10 soggetti (1,76%; 95% CI: 0,85%-3,21%).

Brown e colleghi ^[29] hanno condotto uno studio originale che ha incluso i volontari dei corpi di pace (n= 40.044 soggetti) degli Stati Uniti d'America dispiegati in Paesi non a bassa incidenza nel periodo compreso tra il 2006 e il 2013 sottoposti a sorveglianza dell'ITBL. Sono stati osservati n= 689 casi di ITBL e n= 13 casi di TB attiva, con un tasso di 0,95 casi di ITBL (95% CI; 0,88-1,02] e 0,02 casi di TB attiva (95% CI 0,01-0,03) per 1.000 mesi-persona. I tassi d'incidenza relativi all'ITBL variavano da 0 a 4,52 casi per 1.000 in base al Paese della missione. I tassi d'incidenza di TB attiva per paese variavano da 0 a 0,78 casi per 1.000. Gli Autori riportano come i volontari dei corpi di pace presentassero tassi significativamente più alti di TB attiva rispetto alla popolazione generale degli Stati Uniti, ma tassi più bassi rispetto ad altri viaggiatori a lungo termine.

Anche Jung e colleghi ^[30] hanno condotto uno studio originale che ha incluso i corpi di pace (n= 44.070 soggetti) degli Stati Uniti d'America dispiegati in Paesi non a bassa incidenza nel periodo compreso tra il 1996 e il 2005. I tassi di incidenza relativi alle cuti-conversioni al TST e ai casi di TB attiva sono stati osservati essere rispettivamente del 1,283 e 0,057 per 1.000 mesi-persona. I lavoratori impiegati nel continente africano hanno registrato il tasso più elevato di cuti-conversione (1,467 conversioni per 1.000 e il più alto tasso di TB attiva di 0,089 casi per 1.000). I tassi di incidenza variavano ampiamente a seconda del paese di svolgimento della missione (da 0 a 5,514 casi e da 0 a 2,126 casi per 1.000, rispettivamente). Gli Autori riportano come la popolazione dei corpi di pace abbia registrato tassi di TB attiva significativamente più elevati rispetto alla media della popolazione statunitense, ma molto più bassi rispetto a quelli riportati per i viaggiatori in paesi endemici per TB.

Boggild e colleghi ^[31] hanno condotto uno studio che ha anche indagato l'incidenza di ITBL, tramite il database del Canadian Travel Medicine Network (CanTravNet), nei viaggiatori canadesi e negli immigrati "al primo accesso in Canada" (n= 229 diagnosi di ITBL pari al 27,7%) tra settembre 2009 e settembre 2011. Sono stati inclusi n= 3.115 soggetti che hanno viaggiato in Paesi non a bassa incidenza di TB. La diagnosi di ITBL è stata posta in n= 73 soggetti (2,3%).

Gardner e colleghi ^[32] hanno condotto uno studio su n= 608 soggetti che hanno partecipato a un programma di inter-scambio di studenti di area medica, denominato “*Academic Model Providing Access to Healthcare (AMPATH)*” tra luglio 2004 e giugno 2009. I soggetti inclusi nello studio hanno effettuato il periodo di inter-scambio / tirocinio in Kenya, (Paese ad alta incidenza di TB) per una durata di circa 3 mesi. Gli Autori riportano come n= 239 (58%) soggetti avevano riferito di avere discusso le misure di prevenzione per la trasmissione del MT prima del tirocinio all'estero. Tra i n= 267 partecipanti identificati come ad aumentato rischio sono state osservate n= 11 cuti-conversioni (4,1%; 95% CI: 2,2-7,3). La cuti-conversione al TST non era associata a una maggiore durata del soggiorno o alla pratica di assistenza diretta a pazienti. Gli Autori concludono riportando come i programmi internazionali di scambio degli studenti di area sanitaria che si recano in Paesi ad alta incidenza di TB nell'ambito di tirocini di inter-scambio dovrebbero ricevere programmi formativi *ad-hoc* in materia di prevenzione della trasmissione del MT ed essere testati per ITBL, indipendentemente dalla durata del loro soggiorno o dal fatto che svolgano assistenza diretta a pazienti.

Denholm e colleghi ^[33] hanno condotto un'analisi della letteratura relativa al rischio di TB in lavoratori che si recano in Paesi ad alta incidenza di malattia. Gli Autori riportano come lo studio che abbia arruolato il maggior numero di soggetti sia di tipo retrospettivo e riguardante più di 800.000 volontari (periodo 1996-2005) del *Peace Corps* degli Stati Uniti d'America. Gli Autori riportano come sia stata trovata una correlazione significativa tra cuti-conversioni e incidenza di TB nel Paese di svolgimento della missione, con tassi di cuti-conversione maggiori osservati per lavoratori impiegati in Paesi dell'Africa Sub-Sahariana. Nei Paesi ad alta incidenza di TB si sono registrate, in media, incidenze pari a 1,6% relativamente alle cuti-conversioni e valori pari a 0,1% d'incidenza relativamente a casi di TB attiva. In questo studio gli Autori hanno suggerito che l'incidenza del Paese in cui si svolgevano le missioni fosse il principale determinante di una “ragionevole stima del rischio” per ITBL/TB. Un altro studio condotto su viaggiatori olandesi in aree endemiche per TB ha registrato incidenze di cuti-conversioni comprese tra 4,28 e 5,36 ogni 1.000 lavoratori.

Al fine di fornire un quadro completo di quanto già presente in letteratura, si riporta di seguito una breve sintesi delle raccomandazioni presenti nelle LG prodotte dalle principali Società scientifiche e Istituzioni di Sanità pubblica internazionali. Per una trattazione più ampia e per la valutazione metodologica effettuata, si rimanda

alla consultazione degli specifici testi disponibili in bibliografia. Su quest'ultima selezione di documenti non è stato effettuato un processo di valutazione formale secondo il metodo GRADE, bensì vengono espressi degli *statements* da parte del GdL presenti in calce al capitolo.

I CDC in un recente documento pubblicato ^[34], identificano come a rischio per ITBL i soggetti che si trasferiscono in un Paese ad alta incidenza di TB e i soggetti che trascorrono periodi prolungati di tempo in contatto con pazienti in strutture sanitarie o in “*congregate setting*” come, ad esempio, rifugi per senzatetto, prigioni e campi profughi. Gli esperti non raccomandano l'esecuzione di TST/IGRA per i soggetti a basso rischio che si rechino in Paesi a bassa incidenza di TB senza aver contatto con potenziali casi attivi.

Le LG canadesi ^[35] riportano come i soggetti candidati all'effettuazione di test diagnostici per ITBL debbano essere identificati in base al rischio di esposizione al MT e alla durata del soggiorno in Paesi ad alta incidenza. Nel documento viene sottolineata l'importanza di interventi informativi circa la precoce identificazione di sintomi compatibili con TB. Viene raccomandato di effettuare un TST/IGRA nei seguenti casi: ≥ 1 mese di viaggio con contatto a rischio molto elevato, in particolare in contesti sanitari o in ambienti confinati, incluse le prigioni, i rifugi per senzatetto, i campi profughi e le baraccopoli; ≥ 3 mesi di viaggio in Paese con incidenza di TB $> 400/100.000$ abitanti o ≥ 6 mesi di viaggio in Paese con incidenza di TB $200-399/100.000$ abitanti o ≥ 12 mesi di viaggio in Paese con incidenza di TB $100-199/100.000$ abitanti.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione formale - metodo GRADE	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei lavoratori che effettuano trasferte per motivi professionali da Paesi a bassa incidenza verso Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB <i>si suggerisce</i> di effettuare la sorveglianza dell'ITBL al fine di identificare casi d'infezione, in considerazione di aspetti relativi a: 1) contesto epidemiologico per TB nel Paese di permanenza; 2) modalità d'esposizione / mansione svolta; 3) durata del soggiorno di lavoro.	Condizionata a favore

Statement:

- *Nell'ambito della sorveglianza sanitaria, in operatori sanitari e soggetti equiparati e altri lavoratori dediti all'assistenza di popolazioni vulnerabili (es., senzatetto, campi profughi) che si recano in Paesi ad alta incidenza di TB (>100 casi di TB ogni 100.000 abitanti), con permanenza di almeno un mese cumulativo all'anno, si consiglia di effettuare la sorveglianza dell'ITBL, con l'esecuzione di un primo test per ITBL prima della partenza per la trasferta di lavoro e di un secondo test successivo a distanza di 8-10 settimane dal rientro nel Paese di origine.*

Quesito 4. Nei lavoratori che prestano assistenza nei contesti occupazionali di comunità di recupero e assistenza sociale (senzateo, soggetti con HIV, tossicodipendenti) la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Sintesi delle evidenze

Uno studio originale condotto in Canada da Isler e colleghi ^[36] ha indagato i risultati di un programma di *screening* dell'ITBL offerto ai dipendenti dei ricoveri per senzateo nell'area metropolitana di Montreal nel periodo compreso tra il 1998 e il 2005. Sono stati selezionati nello studio soggetti senza contatti noti con casi di TB contagiosa. La partecipazione è avvenuta su base volontaria e ha coinvolto, nella fase iniziale, n= 841 partecipanti; dallo studio è stato escluso il personale infermieristico al fine di ridurre il *bias* dovuto ad altre potenziali esposizioni occupazionali al MT. L'età media dei lavoratori era di 38,9 anni. Sono state analizzate due coorti: in una coorte è stato effettuato il *two-step* TST e in una coorte è stato eseguito un singolo TST. Sono stati indagati sia i soggetti cutipositivi (*cut-off* di 10 mm) all'inizio dello studio sia i soggetti cuti-convertiti (*cut-off* di 10 mm) in prospettico. La prevalenza di soggetti con TST positivo all'inizio dello studio era del (12,2%; 95% CI: 10,2 – 14,6). Un effetto *booster* è stato osservato nel 5,1% dei lavoratori sottoposti al *two-step* TST. L'incidenza di cuti-conversione è stata di 2,3/100 persone-anno per la coorte A (n = 93) e 3,5/100 persone-anno per la coorte B (n = 221). L'incidenza della conversione non è risultata significativamente associata a fattori demografici o occupazionali come, ad esempio, la mansione svolta. Gli Autori riportano come i risultati ottenuti siano in linea con quelli presenti in letteratura, concludendo che il rischio di trasmissione del MT è risultato maggiore nei centri di accoglienza per senzateo rispetto al *setting* sanitario. Gli Autori concludono osservando che, nei ricoveri per senzateo, possono esserci soggetti affetti da TB contagiosa che occasionalmente non vengono diagnosticati (per carenza di personale medico e per l'elevato *turn-over* che caratterizzano questi *setting*): questo contribuisce a considerare queste strutture come ad aumentato rischio per la trasmissione di TB.

Uno studio originale condotto in Italia da Martini e colleghi ^[37] ha indagato la prevalenza di ITBL in operatori di un centro per senzateo: tutti i soggetti inclusi (n= 27) erano suore dedite all'accoglienza. La prevalenza di test positivi indagata tramite l'utilizzo di Quantiferon TB-Gold è risultata pari al 55,5%. Gli Autori indicano

come la diffusione dell'HIV nonché l'elevata proporzione di soggetti immigrati provenienti da Paesi ad alta incidenza di TB possano rappresentare un rischio per gli operatori dediti all'accoglienza dei senzatetto anche in considerazione della diagnosi tardiva di TB.

Razionale delle raccomandazioni

Le evidenze della letteratura relativa a Paesi a bassa incidenza di TB in ambito occupazionale sono limitate alla sola categoria di lavoratori che prestano assistenza in centri di assistenza per senzatetto. Pertanto, la valutazione formale con metodo GRADE è stata condotta esclusivamente su questa categoria occupazionale. Per quanto riguarda gli altri contesti relativi alle comunità di recupero e assistenza sociale per altri soggetti vulnerabili (es., soggetti con HIV e tossicodipendenti) si rimanda alla sezione dedicata "Fattori di interesse per il Medico del Lavoro che possono orientare la decisione di attivare la sorveglianza dell'ITBL in specifici contesti occupazionali".

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione formale - metodo GRADE	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei lavoratori che prestano assistenza nei contesti occupazionali di centri di assistenza per senzatetto <i>si suggerisce</i> di effettuare la sorveglianza dell'ITBL al fine di identificare casi d'infezione.	Condizionata a favore

Statements:

- *Nell'ambito della sorveglianza sanitaria, nei lavoratori che operano in centri di assistenza per senzatetto, si consiglia di effettuare la sorveglianza dell'ITBL, sulla base della valutazione del rischio, con una periodicità non superiore alla biennialità.*

- *Gli elementi che contribuiscono alla valutazione del rischio in questo setting sono rappresentati da:
1) caratteristiche individuali della popolazione (es., stato di dipendenza da sostanze d'abuso iniettive, HIV infezione, co-morbosità) 2) prevalenza dell'ITBL 3) incidenza di cuti-conversioni al TST/sieroconversioni al test IGRA 4) caratteristiche del ricovero per senzatetto in relazione all'adozione di misure ambientali per il controllo della diffusione del MT.*

Fattori di interesse per il Medico del Lavoro che possono orientare la decisione di attivare la sorveglianza dell'ITBL in specifici contesti occupazionali

La sorveglianza dell'ITBL, analogamente a quanto consolidato nel contesto sanitario, deve essere valutata anche in considerazione delle caratteristiche di contesto epidemiologico, di mansione e di potenziale esposizione a casi contagiosi. A questo proposito, si riportano di seguito le revisioni sistematiche, identificate dal GdL estensore delle presenti LG, che indagano aspetti epidemiologici sia dell'infezione sia della malattia attiva nelle popolazioni ritenute a rischio di ITBL/TB tra cui quella dei soggetti che frequentano le comunità di recupero e assistenza sociale / detenuti / migranti. Poiché attualmente non sono disponibili evidenze relative alle popolazioni lavorative di questi contesti occupazionali, il GdL ha ritenuto utile discutere e riportare le consolidate evidenze relative a popolazioni che possono rappresentare una fonte potenziale di rischio occupazionale di ITBL/TB esprimendo *statements* sulla possibilità di attivare la sorveglianza dell'infezione, nell'ambito della sorveglianza sanitaria, non applicando il processo di valutazione formale tramite metodo GRADE.

Fattori di interesse per il Medico del Lavoro che possono orientare la decisione di attivare la sorveglianza dell'ITBL nei lavoratori delle comunità di recupero e assistenza sociale

L'ECDC ^[38] nell'ambito delle LG pubblicate nell'anno 2016 in materia di controllo della TB in popolazioni vulnerabili e in popolazioni difficili da raggiungere definisce “*community worker*” gli operatori sanitari dediti alla cura e all'accoglienza dei soggetti ospitati in comunità e i professionisti con formazione specifica finalizzata alla promozione del benessere dei singoli soggetti nelle comunità. Le LG riportano come le popolazioni vulnerabili, ad aumentato rischio per TB, siano identificabili in soggetti senza fissa dimora/senzatetto, soggetti con difficoltà ad accedere alle cure primarie, soggetti con abuso di alcol e stupefacenti, soggetti con HIV infezione, soggetti con storia di reclusione in case circondariali e soggetti con storia di recente migrazione. Nel documento viene riportato come la co-presenza di queste condizioni possa aumentare il rischio.

Bamrah e colleghi ^[39] hanno condotto uno studio volto ad analizzare i casi di TB attiva segnalati negli Stati Uniti d'America al "*National Tuberculosis Surveillance System*" nel periodo compreso tra l'anno 1994 e l'anno 2010. Complessivamente, in questa finestra temporale sono stati segnalati n= 270.948 casi di TB attiva, di questi, n= 16.527 (16,4%) erano soggetti senza fissa dimora. Gli Autori riportano come i soggetti senzateo, nel contesto statunitense, riscontrino difficoltà in merito all'accesso a cure mediche, e riportano come questo aspetto possa incidere sulla durata della contagiosità dei soggetti affetti con TB attiva, favorendo la trasmissione del MT a terzi. Al fine di indagare questo aspetto, relativo alla trasmissione del MT da pazienti fonte a casi indice, sono stati analizzati, nel periodo 2004-2010, i dati relativi alla genotipizzazione di n=52.225 casi dovuti a cluster di TB, di questi, n=3.356 (6%) erano riconducibili alla trasmissione di casi attivi tra senzateo. Il rischio relativo nei senzateo, rispetto alla popolazione generale di link tra paziente fonte e caso indice è risultato pari a 2,5 (95%CI 2,3-2,7). L'incidenza di TB tra i senzateo nel periodo 2006-2010 era compresa tra 36 e 47 casi ogni 100.000 abitanti, l'incidenza nella popolazione generale era pari a 3,6 ogni 100.000 abitanti. Tra i senzateo con diagnosi di TB, sono stati osservati fattori di rischio addizionali per TB, tra questi: l'abuso di stupefacenti e la storia di detenzione in case circondariali. I senzateo non americani hanno registrato una compliance al completamento circa la terapia della TB molto inferiore rispetto alla popolazione generale, e inferiore anche a quanto riscontrato nei soggetti senzateo nati negli Stati Uniti d'America.

Nava-Aguilera ^[40] e colleghi hanno condotto una revisione sistematica includendo n=30 studi pubblicati tra l'anno 1994 e l'anno 2005 al fine di indagare i fattori di rischio associati a recente trasmissione di malattia tubercolare attiva. Gli Autori hanno osservato che la recente trasmissione di malattia era concentrata in alcuni gruppi di popolazione vulnerabili; tra questi: l'appartenere a una minoranza etnica (OR 3,03, IC 95% 2,21-4,16); l'essere residenti in un'area urbana (OR 1,52, 95 % IC 1,35-1,72); l'abuso di droghe (OR 3,01, IC 95% 2,14-4,22), l'abuso di alcolici (OR 2,27, IC 95% 1,69-3,06); l'essere senzateo (OR 2,87, IC 95% 2,04-4,02); precedente detenzione in istituti penitenziari (OR 2,21, IC 95% 1,71-2,86); avere HIV infezione (OR 1,66, IC 95% 1,36-2,05); la giovane età (OR 2,09, IC 95% 1,69-2,59); l'aver un accertamento positivo circa l'identificazione di AFB all'esame diretto dell'espettorato (OR 1,39, IC 95% 1,20-1,60); essere di genere maschile (OR 1,37, IC 95% 1,19-1,58). Gli Autori osservano come i risultati ottenuti debbano essere uno

strumento di supporto per le strategie finalizzate alla riduzione della trasmissione del MT in specifici contesti a maggior rischio.

Moffa e colleghi ^[41] hanno condotto una *scoping review* sistematica volta a indagare le condizioni ambientali dei centri di accoglienza per senzatetto. La maggior parte degli studi si è svolta negli Stati Uniti (n = 20, 75%), seguita da Francia (n = 5, 18%) e Canada (n = 2, 7%); uno studio ha avuto luogo in India. La revisione ha incluso studi trasversali sui soggetti frequentanti i ricoveri (n = 7, 25%), studi casi-controllo indaganti aspetti ambientali dei ricoveri (n = 7, 25%) e sondaggi sui soggetti ospitati nei ricoveri e sui direttori degli stessi (n = 5, 18%). Lo studio ha incluso complessivamente n=180 ricoveri per senzatetto. Nella maggior parte dei ricoveri per senzatetto sono stati riportati sistemi di ventilazione non adeguati, e sovraffollamento e carenze igienico sanitarie a livello ambientale. Negli studi condotti in Paesi a bassa incidenza di TB, spesso, è stata effettuata la raccomandazione d'implementazione delle misure preventive in materia di controlli comportamentali e amministrativi, unitamente a miglioramenti del sistema di ventilazione e dispositivi basati su Ultraviolet Germicidal Irradiation (UVG).

Il panel di esperti dei CDC ^[42] riunitosi nell'anno 2018 riporta come i casi di TB tra i soggetti senzatetto possano favorire la trasmissione di focolai secondari. La trasmissione a terzi è favorita dal ritardo di diagnosi dei casi attivi che spesso comporta un periodo maggiore di contagiosità dei casi di TB. Inoltre i focolai sono frequentemente facilitati dalla trasmissione del MT in contesti ad alta densità (*high congregate setting*) quali i dormitori che caratterizzano i ricoveri notturni per senzatetto. Gli esperti riportano come la trasmissione del MT possa essere ostacolata dall'adozione di misure preventive sia a livello amministrativo sia ambientale che, tuttavia, non sono universalmente applicate nel contesto statunitense.

Beijer e colleghi ^[43] hanno condotto una revisione sistematica con meta-analisi indagante la prevalenza di TB, HCV e HIV tra i senzatetto. Sono stati analizzati complessivamente n=43 studi riguardanti n=63.812 senzatetto; relativamente allo studio della prevalenza della TB sono stati inclusi 17 studi condotti in Paesi a non alta incidenza di TB (2 studi condotti in Giappone e Polonia, 15 studi condotti in Paesi a bassa incidenza di TB) riguardanti n= 43.605 soggetti. Gli studi sono stati condotti in una finestra temporale compresa tra il 1984 e il 2012. Le stime di prevalenza della TB erano comprese tra 0,2% e 7,7% con alta eterogeneità ($\chi^2 =$

126, $p < 0.0001$; $I^2 = 83\%$, IC 95% 76-89). I rapporti di prevalenza (rapporto tra casi notificati nella specifica popolazione di senzatetto e casi nella popolazione generale) per TB variavano da 34 a 452.

Dai risultati emersi dall'analisi dei documenti esaminati, si desume come i soggetti appartenenti alla categoria dei senzatetto costituiscano una popolazione vulnerabile e maggiormente suscettibile per TB. All'oggi, nei Paesi a bassa incidenza di TB, in contesti comunitari i casi attivi di TB si concentrano in gruppi di popolazione vulnerabili e a maggior rischio; tra questi i senzatetto rappresentano un gruppo ad aumentato rischio. Le condizioni di sovraffollamento e la carenza di misure igienico-sanitarie adeguate rappresentano fattori favorevoli alla trasmissione del MT. La difficoltà d'accesso ai Servizi sanitari territoriali può rappresentare, anche nel contesto nazionale, un addizionale fattore di rischio che può aumentare la contagiosità dei casi di TB.

L'ECDC nel report stilato nell'anno 2019 ^[44] riporta come la prevalenza di HIV nei casi di TB attiva, sia pari al 12% (dati relativi all'anno 2017). Gli esperti riportano come, a fronte di un trend decrescente dei casi di TB attiva nel contesto europeo, sia stato registrato un trend in aumento relativamente ai soggetti con HIV infezione e TB nel periodo compreso dal 2007 al 2016; i casi di TB in soggetti con HIV hanno registrato un incremento in termini percentuali compresi tra il 3% e il 12%, registrando un assestamento dei nuovi casi solamente nell'anno 2017. Nel report viene descritto come, nel contesto italiano si stimino, nell'anno 2017, n=470 casi di co-infezione da HIV e TB attiva, rappresentando circa il 10,7% dei casi di nuova diagnosi e di riattivazione della malattia (dato medio pari a 10,7% con rapporto compreso tra il 7,1% e il 14,1%). L'Italia è tra i primi cinque Paesi europei (non esclusivamente EEA) in relazione al numero assoluto di soggetti con co-infezione HIV/TB.

I CDC nel report del 2017 ^[45] riportano, come nel contesto statunitense, l'incidenza di TB sia stata registrata essere pari a 2,8 casi ogni 100.000 soggetti, notificando complessivamente n= 9.105 casi di TB nell'anno 2017. Di questi n=9.105 casi, n=8.934 si sono sottoposti a test per indagare lo stato di HIV infezione, registrando n= 439 casi di co-infezione HIV/TB, pari al 6% (in seguito a selezione del campione iniziale senza *dropout* iniziale valore pari al 4,9%).

Il rischio per TB in soggetti con HIV infezione è duplice: questa popolazione da un lato ha aumentato rischio di progressione da infezione a malattia dall'altro l'appartenenza alla categoria di popolazioni ad aumento rischio d'emarginazione espone a maggior probabilità d'esposizione a casi attivi. All'oggi, nel contesto di

molti Paesi “*high income*”, quali l’Italia, i soggetti HIV positivi non hanno barriere circa l’accesso a strutture sanitarie finalizzate all’erogazione di cure e assistenza, tuttavia, una quota-parte dei soggetti con HIV infezione appartiene a popolazioni vulnerabili o “*hard to reach*”, ovvero a sottogruppi di popolazioni difficili da coinvolgere in programmi di Sanità pubblica. Tra queste popolazioni si devono considerare i soggetti in detenzione o con storia di incarcerazione, i senzatetto e i migranti (economici e richiedenti asilo). Come sopra riportato i soggetti appartenenti a queste tre categorie sono ad aumentato rischio di TB per condizioni socio-economiche e socio demografiche, in cui deve essere valutato il fattore di rischio individuale per HIV.

La revisione di Grenfell e colleghi ^[46] ha indagato le strategie orientate al trattamento della TB in soggetti tossicodipendenti iniettivi indagando lo stato di HIV positività. Nella revisione sono stati inclusi 34 studi (di cui 2 condotti in Paesi a incidenza intermedia per TB e 32 relativi a Paesi a bassa incidenza di TB) nella finestra temporale compresa tra il 1995 e il 2011. Sono stati indagati i dati relativi alla prevalenza di ITBL in queste popolazioni. Negli studi condotti in Europa, la cuti-positività al TST (*cut-off* 10 mm) variava dal 17% al 52% nei soggetti tossicodipendenti iniettivi, con un’incidenza maggiore nel contesto degli Istituti penitenziari. In Nord America i soggetti tossicodipendenti iniettivi hanno registrato una prevalenza di cutipositivi compresa tra il 12% e il 39%. I fattori predittivi correlati alla TST positività in soggetti tossicodipendenti iniettivi includevano il genere maschile, lunghi periodi di abuso di sostanze iniettive, lo stato di HIV negatività e valori di linfociti TCD4+ nel range di normalità. Negli studi che hanno previsto l’utilizzo di IGRA per la diagnosi di ITBL sono stati riscontrati valori di prevalenza d’infezione maggiori. La prevalenza di TB attiva variava dallo 0,5% al 66% con ampia eterogeneità tra gli studi, anche in relazione ai metodi di rilevazione e definizione di TB attiva; inoltre, alcuni studi hanno considerato sia le forme di TB contagiosa sia le forme di TB attiva non contagiosa.

Deiss e colleghi ^[47] hanno condotto una revisione indagando ^[47] la prevalenza di ITBL e TB nei soggetti utilizzando sostanze d’abuso per via iniettiva. Gli Autori riportano come questa popolazione vulnerabile sia a maggiore rischio di ITBL e TB, con una prevalenza di ITBL (testati prevalentemente con TST) compresa tra il 10% e il 59%. L’utilizzo prolungato di sostanze d’abuso iniettive e l’età sono stati osservati come parametri associati a maggior prevalenza di ITBL. Anche gli studi condotti su popolazioni di soggetti tossicodipendenti non iniettivi hanno mostrato risultati discordanti. Anche in questa coorte, l’età e la durata della dipendenza sono risultati

essere fattori associati ad un'umentata prevalenza d'infezione. Gli Autori riportano come l'utilizzo di droghe, nei contesti dei Paesi *high income*, sia spesso associato a fattori quali l'assenza di fissa dimora, l'abuso di alcol e la storia di detenzione, condizioni che contribuiscono ad aumentare il rischio di TB in questa popolazione vulnerabile.

Statements

- *Nell'ambito della sorveglianza sanitaria, nei lavoratori che operano in comunità di recupero e assistenza sociale (soggetti con HIV e tossicodipendenti), si consiglia di prendere in considerazione di effettuare la sorveglianza dell'ITBL, sulla base della valutazione del rischio, con una periodicità non superiore alla biennialità.*

Fattori di interesse per il Medico del Lavoro che possono orientare la decisione di attivare la sorveglianza dell' ITBL nei lavoratori delle carceri

Sintesi delle evidenze

Baussano e colleghi ^[48] hanno condotto una revisione sistematica volta a indagare l'incidenza e il rischio per ITBL e TB negli istituti penitenziari rispetto al contesto comunitario. La revisione ha incluso 23 studi originali dagli anni '90 all'anno 2010. Cinque studi dagli Stati Uniti e uno dal Brasile hanno valutato l'incidenza d'ITBL nelle carceri; n=19 hanno indagato l'incidenza di TB (n=13 in contesti a bassa incidenza); n=2 studi hanno indagato sia l'incidenza dell'infezione sia della malattia. Il rapporto medio stimato del tasso di incidenza annuale (IRR) per ITBL è risultato essere pari a 26,4 (intervallo interquartile [IQR]: 13,0-61,8); l'IRR per TB è risultato essere pari a 23,0 (IQR: 11,7-36,1). La frazione mediana stimata (PAF%) di TB nella popolazione generale attribuibile all'esposizione in *setting* penitenziari è risultata essere pari a 8,5% (IQR: 1,9% -17,9%) e pari a 6,3% (IQR: 2,7% -17,2%) in Paesi a medio/basso reddito. Gli Autori commentano i dati sottolineando la necessità di effettuare sforzi maggiori per il controllo della TB nei contesti penitenziari al fine di tutelare la salute e la sicurezza dei detenuti e del personale degli istituti stessi.

Kawatsu e colleghi ^[49] hanno condotto una revisione sistematica volta a indagare l'incidenza dell'ITBL tra i detenuti. N=12 studi sono stati inclusi; n=7 condotti in Paesi a bassa incidenza di TB e n=5 condotti in Paesi a media/alta incidenza. L'incidenza dell'ITBL è stata riportata essere pari al 40,3% in Paesi a bassa incidenza di TB e pari al 73,0% in Paesi a media/alta incidenza. La durata dell'incarcerazione e precedenti accessi presso altri istituti penitenziari sono stati identificati come fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione. L'incidenza dell'ITBL è risultata essere compresa tra il 5,9 e il 6,3 ogni 100 detenuti nei Paesi a bassa incidenza di TB, mentre è risultata essere pari al 61,8 ogni 100 detenuti nei Paesi ad alta incidenza. Gli Autori concludono che la durata della detenzione e la storia di episodi di detenzione precedenti non siano attribuibili solamente al rischio individuale dei detenuti ma anche alla possibilità di infezione contratta nei *setting* penitenziari a causa dell'esposizione a casi di TB contagiosi.

Il rapporto dei CDC ^[50], relativo all'anno 2017 e condotto in istituti penitenziari degli Stati Uniti, riporta come il 3,1% dei casi notificati di TB sia occorso presso strutture penitenziarie.

Nel report dell'ECDC ^[51] condotto nell'anno 2017, viene riportata una maggior prevalenza nei contesti penitenziari europei, rispetto alla popolazione generale di alcune malattie infettive tra cui l'HIV e la TB. L'aumentata prevalenza è da attribuire al *background* sociale ed economico dei detenuti, infatti, nel contesto europeo, la maggior parte dei soggetti in detenzione proviene da contesti disagiati o da gruppi vulnerabili. La prevalenza di detenuti emigrati da altri Paesi è maggiore nel contesto penitenziario rispetto sia al contesto comunitario sia ad altri contesti occupazionali, inoltre i soggetti tossicodipendenti costituiscono una quota maggioritaria tra l'intera popolazione in detenzione. Nel rapporto viene indicato come tra i principali fattori di rischio relativi alla trasmissione di malattie trasmissibili vadano annoverati il sovraffollamento, deficit nutritivi e le scarse condizioni igieniche nei contesti penitenziari. Nel rapporto viene indicato come interventi mirati di prevenzione, unitamente a un miglioramento nell'erogazione delle cure, possano essere fattori incidenti sull'obiettivo di ridurre i tassi d'infezione tra i detenuti.

Moreira e colleghi ^[52] hanno condotto una revisione sistematica con meta-analisi che ha indagato la prevalenza di TB tra i detenuti tra l'anno 1997 e l'anno 2016. Sono stati inclusi nello studio n=29 articoli originali relativi a 2163 casi di TB tra detenuti. La prevalenza combinata di tubercolosi tra i detenuti è stata del 2% (IC 95%: 0,02-0,02). La prevalenza tra i detenuti provenienti da Paesi con incidenza di TB compresa tra 0 e 24 casi ogni 100.000 abitanti è risultata essere inferiore all'1%. Nei Paesi con prevalenza di TB di 25-99/100.000, la

prevalenza di TB tra i detenuti è stata riportata essere del 3%; nei Paesi con incidenza $\geq 300/100.000$ abitanti, la prevalenza è stata riportata essere dell'8%. Gli Autori, nella sessione relativa alla discussione riportano come la prevalenza di TB nei *setting* carcerari sia maggiore rispetto alla popolazione generale sia in contesti ad alta sia a bassa incidenza di TB; viene inoltre riportato come ci sia una correlazione tra incidenza di TB nella popolazione generale e incidenza di TB tra i detenuti.

Il rapporto stilato dall'ECDC ^[44] nell'anno 2019, relativo a dati epidemiologici dell'anno 2017 estrapolati da 29 Paesi, riporta come i casi di TB notificati presso gli istituti penitenziari rappresentino 1,6% del totale dei casi di TB notificati nei Paesi appartenenti alla Comunità Economica Europea (EEA). Nei Paesi non appartenenti all'area Europea (es., Russia e Turchia) il rapporto è stato riportato essere superiore, infatti i casi di TB notificati presso gli istituti penitenziari sono risultati essere pari al 6,1% del totale. L'incidenza di TB negli istituti penitenziari è risultata essere pari a 956 casi ogni 100.000 carcerati nei Paesi non appartenenti all'area Europea e di 155 casi ogni 100.000 carcerati nei Paesi appartenenti all'EEA. In sei Paesi, l'incidenza di TB ha superato i 1000 casi ogni 100.000 detenuti. Il rapporto indica come i detenuti dell'area EEA abbiano comunque un rischio relativo di 11,4 per TB rispetto alla popolazione generale. L'Italia non ha fornito dati in merito a incidenza di TB nei *setting* penitenziari.

sebbene superiore a quella nella popolazione generale, sia attribuibile a fattori demografici (luogo di nascita dell'operatore, $p < 0.0001$) piuttosto che a variabili di tipo occupazionale. D'altra parte, gli Autori, ugualmente, raccomandano la sorveglianza dell'esposizione occupazionale.

Statement:

- Nell'ambito della sorveglianza sanitaria, nei lavoratori delle carceri, si consiglia di prendere in considerazione di effettuare la sorveglianza dell'ITBL, sulla base della valutazione del rischio, con una periodicità non superiore alla biennialità.

Fattori di interesse per il Medico del Lavoro che possono orientare la decisione di attivare la sorveglianza dell'ITBL nei lavoratori che prestano assistenza diretta a migranti provenienti da Paesi ad alta incidenza di TB.

I soggetti migranti da Paesi ad alta incidenza di TB rappresentano un gruppo non omogeneo di popolazione che riflette l'incidenza propria del Paese di nascita/origine. Nell'ambito della VdR per TB, analogamente a quanto consolidato nel contesto sanitario, anche nuovi contesti occupazionali dediti all'assistenza dei migranti devono essere posti sotto attenzione con monitoraggio sia in ottica occupazionale sia in ottica di Sanità pubblica. A questo proposito, si riportano di seguito le evidenze scientifiche identificate dal GdL estensore delle presenti LG che indagano aspetti epidemiologici sia dell'infezione sia della malattia attiva nelle popolazioni migranti da Paesi ad alta incidenza a Paesi a bassa incidenza di TB.

Sintesi delle evidenze

Kunst e colleghi ^[53] hanno condotto una revisione sistematica al fine di indagare la prevalenza di ITBL e TB tra i migranti nel contesto europeo includendo 46 studi. Sono stati considerati 11 Paesi (per uno di essi non ci sono dati in materia di notifica di TB) e sono state descritte le diverse modalità di *screening* dei migranti dal 2000 al 2016. In Belgio, Germania, Paesi Bassi, Norvegia, Svizzera e nel Regno Unito sono stati *screenati*, all'ingresso nel Paese ospitante un percentuale di migranti compresa tra l'85% e il 100%, con una incidenza osservata di TB compresa tra 26 e 671 casi ogni 100.000 soggetti valutati. In quattro Paesi (Grecia, Italia, Malta, Spagna) è stata sottoposta a *screening*, all'ingresso nel Paese ospitante, una percentuale di migranti compresa tra il 63,9% e l'84,9%, con un'incidenza osservata di TB compresa tra 0 e 5.782 casi ogni 100.000 soggetti valutati. Le indagini volte alla diagnosi/esclusione di malattia attiva presso i Centri d'accoglienza hanno riguardato il 63,9% dei migranti. La mediana (*median yield*) dei casi notificati è risultata essere di 431 casi ogni 100.000 soggetti valutati. Sono stati inclusi 20 studi che hanno previsto lo *screening* per ITBL. Tre Paesi hanno raccolto dati relativi a ITBL mediante l'utilizzo di TST e IGRA (Italia, Paesi Bassi e Norvegia); 2 Paesi hanno utilizzato la metodologia IGRA (Svizzera e Regno Unito); la Spagna ha comunicato dati derivanti dall'utilizzo esclusivo di TST. Solo 3 Paesi (6 studi) hanno riportato il tasso d'esecuzione di test diagnostici per ITBL rispetto alla popolazione migrante ospitata. Il dato riguarda una percentuale compresa tra il 15,1% e il 99,4% della popolazione in esame. La positività (≥ 10 mm d'indurimento) al TST (intervallo

interquartile) è risultata essere compresa tra il 27,8% e il 44,9%, mentre la positività al test IGRA è risultata tra il 17,4% e il 29%. Gli Autori indicano come, attualmente, non siano presenti strategie comunitarie omogenee sul tema, sottolineando l'importanza di valutare questa popolazione vulnerabile per ITBL/TB. Gli Autori indicano alcuni elementi da valutare al fine di ottimizzare lo *screening* in questi soggetti, tra questi: il Paese di nascita, il motivo della migrazione (es., richiedenti asilo), la data d'ingresso nel Paese ospitante, i fattori favorevoli la progressione da ITBL a TB attiva e le strategie per ottimizzare l'efficacia terapeutica.

Lönnroth e colleghi ^[54] hanno condotto una revisione sistematica volta a indagare l'epidemiologia della TB tra i migranti in Paesi a bassa incidenza. Gli Autori riportano come la percentuale di soggetti con TB non autoctoni, nell'anno 2015, sia stata maggiore del 50% in 20 dei 30 Paesi a bassa incidenza, mentre sia stata inferiore al 5% in 3 Paesi su 30. Il numero assoluto di notifiche di TB in soggetti nati all'estero è aumentato in 14 dei 30 Paesi a bassa incidenza nel periodo 2009 - 2015, mentre è rimasto invariato in 14 Paesi e in 2 Paesi ha registrato un *trend* decrementale. Gli Autori riportano come l'aumento del numero assoluto di notifiche di TB tra la popolazione straniera sia attribuibile all'aumento dei flussi migratori da Paesi ad alta incidenza di TB, mentre quello del rapporto tra i casi di TB notificati tra soggetti non autoctoni e i casi comunitari occorsi nella popolazione autoctona sia attribuibile alla diminuzione delle notifiche di casi attivi tra la popolazione nata e residente in Paesi a bassa incidenza. Complessivamente, il tasso medio non ponderato in nati all'estero in tutti i Paesi a bassa incidenza di TB è diminuito del 12% tra il 2009 e il 2015, mentre il tasso nei non nati all'estero è diminuito del 28%. Gli Autori riportano come i richiedenti asilo e i rifugiati siano a maggior rischio di TB a causa sia delle difficoltà affrontate durante la migrazione, di contesti sovraffollati sia nel Paese di origine sia in quello di destinazione, unitamente a fattori quali la denutrizione, l'esposizione a casi contagiosi e l'aumentata incidenza di HIV in questi soggetti. Gli Autori indicano come strategie integrate di precoce diagnosi e cura, unitamente all'inserimento attivo nel tessuto sociale, possano essere fattori protettivi per malattia tubercolare. Gli Autori riportano come all'oggi, il rischio per la popolazione generale sia basso nella maggior parte dei Paesi a bassa incidenza, anche se questa valutazione può essere messa in discussione in un prossimo futuro qualora non si agisca con strategie mirate volte a controllare e prevenire la trasmissione del MT.

Bozorgmehr e colleghi ^[55] hanno indagato tramite revisione sistematica con meta-analisi i dati di *screening* per i richiedenti asilo in Germania dal 1995 al 2015. Sei studi sono stati inclusi nella revisione. Gli Autori riportano come in Germania i dati di prevalenza relativi alla TB tra i richiedenti asilo siano stati osservati essere compresi tra 0,72 (IC 95%; 0,45-1,10) e 6,41 (IC 95%; 4,19-9,37) ogni 1.000 soggetti. La stima aggregata di casi attivi di TB negli studi inclusi è risultata essere pari a 3,47 (IC 95%; 1,78-5,73; $I^2 = 94,9\%$; $p < 0,0001$) ogni 1.000 richiedenti asilo. Gli Autori riportano come i dati osservati siano in linea con i dati della letteratura internazionale ($I^2 = 0\%$; p per eterogeneità 0,55) in contesti a bassa incidenza. La meta-analisi delle stime internazionali disponibili ha prodotto un valore (*pooled yield*) aggregato di 3,04 (IC 95%: 2,24-3,96) ogni 1.000 richiedenti asilo.

Nella *survey* condotta dal *panel* di esperti ERS/WHO ^[56], condotta nell'anno 2014, vengono riportati $n = 329.270$ casi di TB in 51 Paesi della regione europea del WHO (incidenza pari a 36,7 casi per 100.000 abitanti). L'incidenza di TB stimata in Europa rappresenta il 3% dei casi a livello globale, mentre l'incidenza di MDR-TB nel contesto europeo rappresenta circa un quarto dei nuovi casi segnalati a livello globale. Gli esperti riportano come la lotta alla TB sia considerata una delle principali sfide per la Sanità pubblica soprattutto in popolazioni vulnerabili (es., soggetti sotto la soglia di povertà, soggetti emarginati) che spesso caratterizzano le popolazioni migranti e i rifugiati. A fronte di una maggior circolazione di soggetti all'interno degli stati membri dell'EEA, gli Autori auspicano una politica comunitaria volta a diagnosticare e identificare precocemente sia l'ITBL sia la TB al fine di colmare gli attuali *gap* relativi a questa tipologia di popolazione.

Il Bollettino del WHO ^[57] redatto nel 2008 riporta come l'incidenza di malattie infettive quali la TB tra i richiedenti asilo rifletta quella del Paese di origine. Nel comunicato viene descritto come le barriere sociali, l'emarginazione e un reddito basso siano i principali determinanti circa lo sviluppo di malattia tubercolare attiva nelle popolazioni migranti verso i Paesi europei.

Le LG stilate dall'ECDC ^[58] nel 2018 riportano come la percentuale di casi di TB in soggetti nati al di fuori della EEA siano passati dal 13,6% al 32,7% negli ultimi anni. Nel rapporto viene indicato come la maggior parte dei casi di TB attiva nei migranti verso Paesi dell'EEA sia dovuta a una progressione della forma d'infezione latente, contratta nel Paese di origine, a malattia attiva. Gli esperti dell'ECDC riportano come in Paesi ad alta incidenza di TB il 22% - 31% della popolazione possa avere l'infezione latente.

Tavares e colleghi ^[59] hanno condotto una revisione sistematica al fine di indagare il *burden* di co-infezione HIV/TB nella popolazione migrante in Europa. Sono stati inclusi 27 studi originali pubblicati tra l'anno 2000 e l'anno 2016 riguardanti 8 Paesi europei ospitanti migranti [Spagna (11), Italia (5), Francia (3), Portogallo (2), Germania (2), Regno Unito (2), Svizzera (1), Paesi Bassi (1)]. La prevalenza di co-infezione è stata riportata come maggiore tra i migranti (*range* compreso tra il 2,8% e l'85%) rispetto alla popolazione locale (*range* compreso tra 2,3% e 30,8%), in 3 studi la prevalenza di co-infezione è risultata essere in controtendenza rispetto a questi dati. Nella maggior parte degli studi l'incidenza delle co-infezioni ha registrato un *trend* in aumento nell'ultima decade. Dieci studi hanno riportato la prevalenza della co-infezione HIV/TB per regione di origine dei migranti. Le incidenze più elevate sono state registrate tra i migranti provenienti dal continente africano (intervallo 1%-76,6%); tra migranti provenienti da altri Paesi europei (3,2% da Paesi dell'Europa occidentale e 42,8% da Paesi dell'Europa orientale); tra migranti provenienti dal continente asiatico (36,4%) e, infine tra migranti provenienti dall'America Latina (intervallo compreso tra 2% e 31,7%). Nel complesso gli Autori riportano come sia stata osservata un'incidenza di co-infezione HIV/TB tra la popolazione migrante superiore alla popolazione generale, identificando questa popolazione come vulnerabile. La vulnerabilità in questi soggetti è stata correlata a scarse condizioni socio-economiche e alla difficoltà d'accesso alle strutture eroganti assistenza sanitaria.

Scotto e colleghi ^[60] hanno condotto uno studio nell'anno 2017 relativo all'incidenza della TB tra i migranti in Italia nel periodo compreso tra l'anno 2000 e il 2016. Gli Autori riportano come nell'anno 2014 il 66% di nuovi casi di TB si sia registrato tra la popolazione migrante. Gli Autori riportano come l'associazione tra TB e la condizione di migranti sia estremamente variabile nel contesto nazionale e sia da contestualizzare in relazione ad aspetti economici, familiari e al *burden* di TB nel Paese di provenienza. Una maggior frequenza di TB è stata osservata in popolazioni migrate da Paesi del Medio Oriente (36,6%), dal continente africano (21,6%), da Paesi europei (19,7%) e da regioni del Sud-Est Asiatico (11,5%). La recente migrazione da Paesi a elevata incidenza di TB, unitamente a condizioni di povertà ed emarginazione sociale, spesso concomitanti, rappresenta un fattore di rischio per TB.

Statement:

- *Nell'ambito della sorveglianza sanitaria, nei lavoratori che prestano assistenza a migranti provenienti da Paesi ad alta Incidenza di TB si consiglia di prendere in considerazione di effettuare la sorveglianza dell'ITBL, sulla base della valutazione del rischio, con una periodicità non superiore alla biennalità.*

Bibliografia:

1. Lamberti M, Muoio MR, Westermann C, Nienhaus A, Arnese A, Ribeiro Sobrinho AP, Di Giuseppe G, Garzillo EM, Crispino V, Coppola N, De Rosa A. Prevalence and associated risk factors of latent tuberculosis infection among undergraduate and postgraduate dental students: A retrospective study. *Arch Environ Occup Health*. 2017 Mar 4;72(2):99-105.
2. Napoli C, Ferretti F, Di Ninno F, Orioli R, Marani A, Sarlo MG, Prestigiacomo C, De Luca A, Orsi GB. Screening for Tuberculosis in Health Care Workers: Experience in an Italian Teaching Hospital. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7538037.
3. Verso MG, Picciotto D, Lo Cascio N, Noto Laddeca E, Amodio E. Screening for Latent Tuberculosis Infection among Students of Healthcare Professions and Postgraduates of the Faculty of Medicine of the University of Palermo. *J Bacteriol Parasitol*. 2017;8:324.
4. Lamberti M, Muoio M, Arnese A, Borrelli S, Di Lorenzo T, Garzillo EM, Signoriello G, De Pascalis S, Coppola N, Nienhaus A. Prevalence of latent tuberculosis infection in healthcare workers at a hospital in Naples, Italy, a low-incidence country. *J Occup Med Toxicol*. 2016 Nov 24;11:53.
5. Magrini A, Coppeta L, Somma G, Neri A, Gentili S, Fiocco G, Pietroiusti A. Risk of tuberculosis in healthcare workers: risk assessment and medical surveillance. *Ig Sanita Pubbl*. 2016 Mar-Apr;72(2):137-43.

6. Olivieri R, Scarnera S, Ciabattini A, De Vuono G, Manzi P, Pozzi G, Battista G, Medaglini D. Using IFN-gamma release assay to confirm tuberculin skin test improves the screening of latent tuberculosis infection in Italian healthcare workers. *J Occup Med Toxicol*. 2016 Jun 7;11:29.
7. Durando P, Alicino C, Orsi A, Barberis I, Paganino C, Dini G, Mazzarello G, Del Bono V, Viscoli C, Copello F, Sossai D, Orengo G, Sticchi L, Ansaldi F, Icardi G. Latent tuberculosis infection among a large cohort of medical students at a teaching hospital in Italy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:746895.
8. Lamberti M, Uccello R, Monaco MG, Muoio M, Sannolo N, Arena P, Mazzarella G, Arnese A, La Cerra G. Prevalence of latent tuberculosis infection and associated risk factors among 1557 nursing students in a context of low endemicity. *Open Nurs J*. 2015 Feb 27;9:10-4.
9. Lamberti M, Muoio M, Monaco MG, Uccello R, Sannolo N, Mazzarella G, Garzillo EM, Arnese A, La Cerra G, Coppola N. Prevalence of latent tuberculosis infection and associated risk factors among 3,374 healthcare students in Italy. *J Occup Med Toxicol*. 2014 Oct 2;9(1):34.
10. Sauzullo I, Mastroianni CM, Mengoni F, Ermocida A, Mascia C, Salotti A, Falciano M, Vullo V. Long-term IFN- γ and IL-2 response for detection of latent tuberculosis infection in healthcare workers with discordant immunologic results. *J Immunol Methods*. 2014 Dec 1;414:51-7.
11. Sernia S, Ortis M, Antoniozzi T, Palazzo C, Colamesta V, D'Aguanno S, Renzini V, La Torre G. Latent tuberculosis infection: prevalence amongst healthcare students at the Sapienza University of Rome (Italy). *Ig Sanita Pubbl*. 2014 Jul-Aug;70(4):393-400.
12. Durando P, Sotgiu G, Spigno F, Piccinini M, Mazzarello G, Viscoli C, Copello F, Poli A, Ansaldi F, Icardi G. Latent tuberculosis infection and associated risk factors among undergraduate healthcare students in Italy: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013 Sep 23;13:443.
13. Messano GA, Masood M, Palermo P, Petti S. Prevalence of reactive tuberculin skin test in dental healthcare workers and students. *Acta Stomatologica Naissi*. 2013;29:1242-1248.
14. Orsi GB, Antoniozzi T, Ortis M, Pippia V, Sernia S. Skin test screening for tuberculosis among healthcare students: a retrospective cohort study. *Ann Ig*. 2013 Jul-Aug;25(4):311-5.
15. Larcher C, Frizzera E, Pretto P, Lang M, Sonnleitner N, Huemer HP. Immunosurveillance for Mycobacterium tuberculosis of health care personnel in a third level care hospital. *Med Lav*. 2012 Jan-Feb;103(1):26-36.

16. Placidi D, Bacis M, Belotti L, Biggi N, Carrer P, Cologni L, Gattini V, Lodi V, Magnavita N, Micheloni G, Negro C, Polato R, Puro V, Tonelli F, Tonozzi B, Porru S. Tuberculosis. Focus on risk assessment and health surveillance in health workers: results and perspectives of a multicenter working group. *G Ital Med Lav Ergon*. 2010 Jul-Sep;32(3):273-81.
17. Franchi A, Diana O, Franco G. Job-related risk of latent tuberculosis infection in a homogeneous population of hospital workers in a low incidence area. *Am J Ind Med*. 2009 Apr;52(4):297-303.
18. Baussano I, Bugiani M, Carosso A, Mairano D, Pia Barocelli A, Tagna M, Cascio V, Piccioni P, Arossa W. Risk of tuberculin conversion among healthcare workers and the adoption of preventive measures. *Occup Environ Med*. 2007 Mar;64(3):161-6.
19. Ciaschetti A, Franchi A, Richeldi L, Rumpianesi F, Meacci M, Valente A, Franco G. Screening of latent tuberculosis infection in health care workers by QuantiFERON-TB and tuberculin skin test. *G Ital Med Lav Ergon*. 2007 Jul-Sep;29(3 Suppl):406-7.
20. Gerbaudo L, Violante B. Results and significance of a baseline tuberculin skin test programme among health care workers in a hospital setting. *Med Lav*. 2007 May-Jun;98(3):221-31.
21. Brambilla E, Cagetti MG, Fadini L, Tarsitani G, Strohmenger L. Epidemiologic survey of medical and non-medical personnel in a public dental clinic. *Ann Ig*. 2005 Mar-Apr;17(2):155-62.
22. Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, Bamrah Morris S, Buchta W, Casey ML, Goswami ND, Gruden M, Hurst BJ, Khan AR, Kuhar DT, Lewinsohn DM, Mathew TA, Mazurek GH, Reves R, Paulos L, Thanassi W, Will L, Belknap R. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 May 17;
23. Casas I, Dominguez J, Rodríguez S, Matllo J, Altet N; SEPAR; GEIM; SEIMC; AEEMT; Programa de Prevención y control de la Tuberculosis (Catalan Public Health Agency). [Guidelines for the prevention and control of tuberculosis in health care workers]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Dec 21;
24. Public Health Agency of Canada (PHAC) - Canadian Thoracic Society (CTS) - Canadian Lung Association (CLA). Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition: 2014. Disponible su: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html>

25. Szep Z, Kim R, Ratcliffe SJ, Gluckman S. Tuberculin skin test conversion rate among short-term health care workers returning from Gaborone, Botswana. *Travel Med Infect Dis* 2014;
26. Visser JT, Edwards CA. Dengue fever, tuberculosis, human immunodeficiency virus, and hepatitis C virus conversion in a group of long-term development aid workers. *J Travel Med* 2013;
27. Freeman RJ, Mancuso JD, Riddle MS, Keep LW. Systematic review and meta-analysis of TST conversion risk in deployed military and long-term civilian travelers. *J Travel Med*. 2010 Jul-Aug; long-term civilian travelers. *J Travel Med* 2010;
28. Visser JT, Narayanan A, Campbell B. Strongyloides, dengue fever, and tuberculosis conversions in New Zealand police deploying overseas. *J Travel Med* 2012;
29. Brown ML, Henderson SJ, Ferguson RW, Jung P. Revisiting tuberculosis risk in peace corps volunteers, 2006-13. *J Travel Med* 2016;
30. Jung P, Banks RH. Tuberculosis risk in US peace corps volunteers, 1996 to 2005. *J Travel Med* 2008;
31. Boggild AK, Geduld J, Libman M, Ward BJ, McCarthy AE, Doyle PW, Ghesquiere W, Vincelette J, Kuhn S, Freedman DO, Kain KC. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. *Open Med*. 2014 Feb 11;
32. Gardner A, Cohen T, Carter EJ. Tuberculosis among participants in an academic global health medical exchange program. *J Gen Intern Med* 2011;
33. Denholm JT, Thevarajan I. Tuberculosis and the traveller: evaluating and reducing risk through travel consultation. *J Travel Med*. 2016 Mar;
34. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. Chapter 4. Neela D. Goswami, Philip A. LoBue. Perspectives: Tuberculin Skin Testing of Travelers. 2020;
35. Public Health Agency of Canada (PHAC) - Canadian Thoracic Society (CTS) - Canadian Lung Association (CLA). *Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition: 2014*. Disponible su: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html>

36. Isler MA, Rivest P, Mason J, Brassard P. Screening employees of services for homeless individuals in Montréal for tuberculosis infection. *J Infect Public Health*. 2013 Jun;
37. Martini A, Tomao P, Di Renzi S, Vonesch N, Rubino L, Signorini S, Tomei F. Test QuantiFERON-TB Gold in addetti all'assistenza: risultati preliminari [QuantiFERON-TB Gold test in homeless shelter staff: preliminary results]. *G Ital Med Lav Ergon*. 2007 Jul-Sep;
38. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016;
39. Bamrah S, Yelk Woodruff RS, Powell K, Ghosh S, Kammerer JS, Haddad MB. Tuberculosis among the homeless, United States, 1994-2010. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Nov;
40. Nava-Aguilera E, Andersson N, Harris E, Mitchell S, Hamel C, Shea B, et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;
41. Moffa M, Cronk R, Fejfar D, Dancausse S, Padilla LA, Bartram J. A systematic scoping review of environmental health conditions and hygiene behaviors in homeless shelters. *Int J Hyg Environ Health*. 2019 Apr;
42. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (NCHHSTP). Workshop on tuberculosis and homelessness: infection control measures in homeless shelters and other overnight facilities that provide shelter: summary of the workshop held September 28–29, 2015. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Diseases, NCHHSTP; 2018,
43. Beijer U, Wolf A, Fazel S. Prevalence of tuberculosis, hepatitis C virus, and HIV in homeless people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Nov;
44. ECDC- Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2019 Surveillance report 19 Mar 2019;
45. Stewart RJ, Tsang CA, Pratt RH, Price SF, Langer AJ. Tuberculosis - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(11):317-323. Published 2018 Mar 23;
46. Grenfell P, Baptista Leite R, Garfein R, de Lussigny S, Platt L, Rhodes T. Tuberculosis, injecting drug use and integrated HIV-TB care: a review of the literature. *Drug Alcohol Depend*. 2013 May 1;

47. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis.* 2009 Jan 1;
48. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med.* 2010 Dec 21;
49. Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A. [A SYSTEMATIC REVIEW ON THE PREVALENCE AND INCIDENCE OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AMONG PRISON POPULATION]. *Kekkaku.* 2016 Apr;
50. CDC - Epidemiology of Tuberculosis in Correctional Facilities, United States, 1993–2017
51. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on the diagnosis, treatment, care and prevention of tuberculosis in prison settings. Stockholm: ECDC; 2017.
52. Moreira TR, Lemos AC, Colodette RM, Gomes AP, Batista RS. [Prevalence of tuberculosis in incarcerated populations: systematic review and meta-analysis Prevalencia de tuberculosis en la población privada de libertad: revisión sistemática y metanálisis]. *Rev Panam Salud Publica.* 2019 Jan 4;43:e16. doi: 10.26633/RPSP.2019.16. eCollection 2019. Review.
53. Kunst H, Burman M, Arnesen TM, Fiebig L, Hergens MP, Kalkouni O, Klinkenberg E, Orcau À, Soini H, Sotgiu G, Zenner D, de Vries G. Tuberculosis and latent tuberculous infection screening of migrants in Europe: comparative analysis of policies, surveillance systems and results. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 Aug 1;
54. Lönnroth K, Mor Z, Erkens C, Bruchfeld J, Nathavitharana RR, van der Werf MJ, Lange C. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries: epidemiology and intervention entry points. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 Jun 1;
55. Bozorgmehr K, Razum O, Saure D, Joggerst B, Szecsenyi J, Stock C. Yield of active screening for tuberculosis among asylum seekers in Germany: a systematic review and meta-analysis. *Euro Surveill.* 2017;
56. Dara M, Solovic I, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tran R, Goletti D, Duarte R, Aliberti S, de Benedictis FM, Bothamley G, Schaberg T, Abubakar I, Teixeira V, Ward B, Gratziau C, Migliori GB. Tuberculosis care among refugees arriving in Europe: a ERS/WHO Europe Region survey of current practices. *Eur Respir J.* 2016 Sep;

57. Bulletin of the World Health Organization Past issues. Volume 86: 2008Volume 86, Number 9, 2008;
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. ECDC; 2018;
59. Tavares AM, Fronteira I, Couto I, Machado D, Viveiros M, Abecasis AB, Dias S. HIV and tuberculosis co-infection among migrants in Europe: A systematic review on the prevalence, incidence and mortality. PLoS One. 2017 Sep 28;
60. Scotto G, Fazio V, Lo Muzio L. Tuberculosis in the immigrant population in Italy: state-of-the-art review. Infez Med. 2017 Sep 1;

DIAGNOSTICA DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE IN AMBITO OCCUPAZIONALE

Introduzione

Per l'identificazione di casi di ITBL, i due metodi diagnostici attualmente disponibili sono il *tuberculin skin test* (TST) e l'*Interferon- γ release assays* (IGRA). Il TST valuta *in vivo* la reazione di ipersensibilità di tipo ritardato contro il *derivato proteico purificato* (PPD), che condivide epitopi antigenici con tutti i micobatteri, anche non-tubercolari. Pertanto, risulta evidente che individui esposti ad altri micobatteri, per pregressa infezione o vaccinazione, possono presentare una cross-reazione e una falsa positività al test. La positività al test di Mantoux viene definita in base al diametro trasversale dell'indurimento sulla superficie volare dell'avambraccio misurato a 48-72 ore di distanza dalla somministrazione dell'iniezione intradermica, anche in considerazione delle condizioni e fattori di rischio individuali del soggetto (**tabella 1**).

Diversamente, il metodo IGRA misura *ex vivo* la risposta immune cellulo-mediata ad antigeni specifici di *M. tuberculosis*, come *early secreted antigenic target 6* (ESAT-6) e *culture filtrate protein 10* (CFP-10), entrambi codificati nella *regione di differenza* (RD1) del genoma del MT. Queste proteine sono assenti in tutti i ceppi di *M. bovis BCG* e nella grande maggioranza dei micobatteri non-tubercolari (con l'eccezione di *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*). Esistono due tipologie di IGRA: Quantiferon (QFT), basato su assay ELISA, e T-Spot.TB, basato su assay ELISpot. In entrambi i test sono misurati i livelli di interferone-gamma (IFN- γ) prodotti dai linfociti T sottoposti ad un agente mitogeno, stimolatore aspecifico dei linfociti T (Mitogen, con funzione di controllo positivo), ad antigeni specifici tubercolari (TB) e a nessun antigene (Nil, con funzione di controllo negativo). La positività al test Quantiferon è definita da un valore ottenuto dalla sottrazione del valore di interferone ottenuto con stimolazione TB rispetto a quello senza stimolazione antigenica (TB-Nil) $\geq 0,35$ UI/ml. Il risultato è considerato "indeterminato" qualora (Mitogen-Nil) risulti essere $< 0,5$ UI/ml e/o qualora (Nil) sia maggiore a 8 UI/ml. In modo analogo, T-Spot.TB è definito come positivo quando la conta di spot (TB-Nil) è ≥ 8 spot-forming units (SFU) ed è definito indeterminato se il *controllo positivo* risulta essere < 20 e/o il *controllo negativo* maggiore a 10 SFU.

Maggiore o uguale a 5mm	Maggiore o uguale a 10mm
<p>HIV-positivi</p> <p>Contatti recenti di casi attivi di malattia tubercolare polmonare</p> <p>Pazienti con quadri radiologici con cambiamenti fibrotici polmonari, suggestivi di precedente TB</p> <p>Riceventi di trapianto d'organo</p> <p>Immunosoppressi (in trattamento con agenti biologici, con corticosteroidi equivalenti a >15mg/die di prednisone per oltre un mese)</p>	<p>Immigrati recenti (< 5 anni) provenienti da Paesi ad alta incidenza</p> <p>Utilizzatori di droghe per via endovenosa</p> <p>Residenti e lavoratori di contesti ad alta densità umana (<i>congregate settings</i>)</p> <p>Operatori sanitari</p> <p>Persone con altre condizioni cliniche predisponenti a rischio</p>

Tabella 1. Test di Mantoux: Criteri di positività (adattato da Centers for Disease Control and Prevention; Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. 6th Edition 2013)

Quesito 5: Quale test tra TST e IGRA è più accurato nell'identificazione di casi di ITBL in popolazioni di lavoratori esposti a rischio?

Sintesi delle evidenze

È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura che ha prodotto 213 risultati successivamente alla rimozione dei duplicati. Sei articoli sono stati inclusi nella analisi qualitativa, di seguito riportati in sintesi.

Casas I. e coautori (2020) hanno effettuato uno studio di coorte prospettico in una popolazione di operatori sanitari di un ospedale terziario in Spagna, al fine di valutare l'accuratezza della strategia seriale a 2 fasi, TST seguito da test di conferma IGRA e di determinare i fattori legati alle conversioni e alle reversioni dei risultati. Al tempo zero, n= 80 lavoratori (31,4%) sono risultati positivi al TST, mentre n= 32 (12,5%) sono risultati positivi all'IGRA. Su n= 108 operatori sanitari seguiti nel tempo, sono stati riscontrati n= 30 casi di positività al TST, di cui n= 3 positivi anche al test di conferma IGRA. Il principale fattore associato alla discordanza dei due test è risultato essere la vaccinazione BCG (TST 59,6% vs IGRA 27,7%, p=0.001) ^[1].

Cummings K.J. e coautori (2009) hanno effettuato uno studio trasversale in una popolazione di operatori sanitari sottoposti a *screening* in visita preventiva all'Università di West Virginia, USA. Dei n= 182 operatori sanitari partecipanti che si sono sottoposti a TST, n= 4 (2,2%) hanno avuto un risultato positivo. Dei n= 182 operatori sanitari partecipanti sottoposti a QFT-GIT, n= 3 (1,6%) sono risultati positivi. È stata riscontrata una buona concordanza tra il TST e il QFT-GIT, perché la maggior parte dei partecipanti aveva risultati negativi. Tuttavia, i risultati positivi hanno mostrato una concordanza insufficiente^[2].

Zwerling A. e coautori (2012) hanno effettuato uno studio trasversale in una popolazione di operatori sanitari in Montreal, Canada, al fine di valutare l'accuratezza dei test TST e QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT) e valutare i fattori di rischio associati alla positività. La prevalenza della positività di TST è risultata pari al 5,7% (95% CI: 3,6-8,5%), mentre la positività del QFT era del 6,2% (95% CI: 4-9,1%). La positività del TST è

risultata associata all'anzianità lavorativa nel settore sanitario, all'esposizione non professionale alla TB e alla vaccinazione BCG ricevuta dopo l'infanzia o in plurime somministrazioni^[3].

Vinton P. e coautori (2009) hanno effettuato uno studio trasversale in una popolazione di operatori sanitari di 5 ospedali di Melbourne, Australia, al fine di studiare l'accuratezza dei due test. Su un totale di n= 358 partecipanti che sono stati sottoposti a TST e IGRA, una proporzione minore ha presentato positività con il test basato su sangue (6,7% contro 33,0%; p=0,001) con una bassa concordanza tra i risultati. La positività del test QFT era associata alla nascita in un paese con un'elevata incidenza di TB, al numero di anni vissuti in un paese con elevata prevalenza di TB e a contatti professionali ad alto rischio. La positività del TST era associata, invece, con un'età più avanzata, la vaccinazione con bacillo di Calmette-Guerin (BCG), la condizione di lavoro in contesti con contatti con pazienti affetti da TB. La vaccinazione BCG è risultata essere la causa principale di risultati discordanti nei casi TST+/IGRA-^[4].

Charisis A. e coautori (2014) hanno effettuato uno studio trasversale in una popolazione di operatori sanitari in un ospedale universitario in Grecia, al fine di valutare l'utilità di aggiungere un test di conferma mediante IGRA dopo un primo TST positivo. Su una popolazione di n= 768 operatori sanitari, 68,1% dei quali vaccinati con BCG, 36,4% è risultato positivo al primo TST. Di questi solamente il 14,4% ha mostrato esito positivo anche alla conferma con IGRA. Gli Autori hanno ritenuto che, in considerazione della scarsa concordanza tra i due test, l'utilizzo dell'IGRA come secondo test nei positivi al TST rappresenti uno strumento appropriato per il rilevamento dell'ITBL tra gli operatori sanitari vaccinati con BCG, in contesti a bassa incidenza di TB^[5].

Tripodi D. e coautori (2009) hanno effettuato uno studio trasversale in una popolazione di operatori sanitari in un ospedale universitario a Nantes, Francia, al fine di valutare l'accuratezza dei due test nell'identificazione di casi di ITBL. Su una popolazione di n= 148 operatori sanitari contatti di un caso di TB attiva, 100% dei quali vaccinati con BCG, n= 97 sono risultati positivi al TST, di questi n= 23 sono risultati positivi anche a IGRA. Pertanto, gli Autori ritengono che l'introduzione di IGRA nel *contact tracing* degli operatori sanitari

vaccinati al BCG possa migliorare l'accuratezza dell'identificazione di casi incidenti di ITBL, riducendo un eccesso di accertamenti radiografici e chemioterapie profilattiche^[6].

Al fine di fornire un quadro completo di quanto già presente in letteratura, si riporta di seguito una breve sintesi delle raccomandazioni presenti nelle LG prodotte dalle principali Società scientifiche e Istituzioni di Sanità pubblica internazionali. Per una trattazione più ampia e per la valutazione metodologica effettuata, si rimanda alla consultazione degli specifici testi disponibili in bibliografia. Su quest'ultima selezione di documenti non è stato effettuato un processo di valutazione formale secondo il metodo GRADE, bensì vengono espressi degli *statements* da parte del GdL presenti in calce al capitolo.

Le LG prodotte nel 2016 dalla *American Thoracic Society*, *Infectious Diseases Society of America* e *Centers for Disease Control and Prevention* (ATS, IDSA e CDC) raccomandano l'utilizzo preferenziale di IGRA come indagine di prima istituzione nei lavoratori esposti a rischio o, in alternativa, l'utilizzo di entrambi i test in maniera sequenziale (TST-IGRA), con diagnosi suggestiva di ITBL nel caso entrambi i test risultino positivi. In merito ai soggetti vaccinati con BCG, viene raccomandato l'utilizzo del test IGRA. Questa raccomandazione è stata elaborata alla luce della ridotta specificità del TST in questi individui, con aumento della probabilità di falsi positivi, specialmente se vaccinati dopo l'infanzia o con storia di plurime vaccinazioni BCG.

Inoltre, il comitato dello sviluppo di tali LG raccomanda, laddove il metodo IGRA sia disponibile e non presenti ostacoli di tipo economico e organizzativo, l'utilizzo di questa metodologia diagnostica anche in soggetti in assenza di storia di vaccinazione, purché provenienti da regioni ad alto tasso di somministrazione di BCG. Il rationale di quest'ultimo punto risiede nella considerazione da parte del *panel* della non completa affidabilità del ricordo anamnestico di vaccinazione.

Relativamente ai soggetti HIV positivi o immunocompromessi o agli individui con altre condizioni ad alto rischio di progressione a malattia attiva, il *panel* non fornisce una raccomandazione preferenziale tra TST e IGRA a causa dell'insufficiente corpo delle evidenze scientifiche disponibili. Tuttavia, alcuni membri del comitato hanno riportato di effettuare nella propria esperienza clinica una strategia combinata TST+IGRA, in

cui una singola positività è considerata sufficiente per definire ITBL. Questa pratica non è basata su evidenze scientifiche, bensì sul razionale clinico di aumentare la sensibilità^[7].

L'aggiornamento delle LG prodotte dal WHO nel 2018 relative alla gestione programmatica dell'ITBL ha fornito la raccomandazione di effettuare il test TST o IGRA per le finalità di sorveglianza di ITBL. Tuttavia, viene precisato che, data la frequenza di errori di riproducibilità, è necessario usare un ragionevole giudizio clinico-anamnestico nell'interpretazione dei risultati, particolarmente per i soggetti valutati con *screening* periodici. Relativamente ai soggetti vaccinati, viene riportato che il Bacillo Calmette-Guérin svolge un ruolo decisivo nel ridurre la specificità del TST, guidando la scelta verso strategie di utilizzo esclusivo di IGRA. Il gruppo di lavoro per la redazione di tali LG specifica, tuttavia, che l'impatto della vaccinazione BCG sulla specificità del TST dipende dal ceppo del vaccino utilizzato, dall'età in cui viene somministrato e dal numero di dosi somministrate; il vaccino BCG somministrato alla nascita avrebbe un impatto variabile ma limitato sulla specificità del TST. Sulla base di tale premessa, il GdL del WHO ha convenuto che una storia di vaccinazione BCG eseguita alla nascita ha un effetto limitato sull'interpretazione dei risultati di TST, potendo, in questo caso, non rappresentare un fattore determinante per la selezione preferenziale di IGRA^[8].

Infine, anche il documento di *Scientific Advice* pubblicato nel 2018 dalla *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) relativo alla gestione programmatica dell'ITBL nell'Unione Europea dimostra l'efficacia diagnostica di entrambi i metodi. Sulla base della disponibilità e della accessibilità ai test, il *panel* sottolinea la possibilità di usare uno dei due metodi, o una strategia combinata dei due test. Per quanto concernente i soggetti immunocompromessi, con medesimo razionale a quanto riportato per le LG ATS/IDSA/CDC, anche questo documento fornisce l'indicazione ad eseguire i due test in maniera parallela (*parallel testing*), come metodo diagnostico preferenziale^[9].

Infine, passo imprescindibile per la diagnosi e per il successivo trattamento dell'ITBL è l'esclusione della malattia tubercolare attiva. Le presenti LG non hanno l'obiettivo di fornire una trattazione approfondita di questo aspetto poiché di pertinenza di altre specializzazioni mediche, quali l'infettivologia, la pneumologia e la radiologia, andando oltre l'ambito di studio e di pratica specialistica della medicina del lavoro. Pertanto, si

rimanda alle LG specialistiche per approfondimenti e raccomandazioni dettagliate. Di seguito viene fornito un breve paragrafo informativo estratto dalle indicazioni fornite dal WHO.

Sulla base delle evidenze presenti in letteratura e delle *buone pratiche cliniche* raccomandate nelle LG internazionali di maggior rilievo, sono dirimenti l'accurata determinazione della presenza/assenza di sintomi suggestivi di malattia tubercolare attiva (in particolare tosse costante da alcune settimane, emottisi, febbre, sudorazione notturna, perdita di peso, affaticamento, dolore toracico, respiro corto), e l'esecuzione di radiografia toracica postero-anteriore per la valutazione di segni radiologici suggestivi di malattia tubercolare attiva polmonare (quali cavitazioni, opacità polmonari, versamento pleurico, cambiamenti progressivi da esami radiologici eseguiti in precedenza). Tipicamente, in soggetti immunocompetenti, le lesioni tubercolari sono riscontrabili nei campi polmonari apicale e posteriore del lobo superiore, o nei segmenti superiori del lobo inferiore. Tuttavia, possono esservi lesioni anche in altre aree polmonari, con lesioni di diversa forma e dimensione, specialmente in soggetti immunocompromessi. In particolare, soggetti con infezione da HIV e bassa conta di linfociti CD4 possono presentare un quadro radiologico normale, rappresentando l'infiltrazione polmonare e adenopatia ilare o mediastinica le anomalie di maggiore riscontro. Pertanto, in questa categoria di individui risulta di primaria importanza prestare massima attenzione, oltre che alle evidenze radiologiche, ai sintomi e ai segni clinici: dal 2011 il WHO ha fornito la raccomandazione di utilizzare la "*regola dei 4 sintomi*" (assenza di: tosse corrente, perdita di peso, sudorazioni notturne, o febbre) come metodo efficace preferenziale di esclusione di malattia tubercolare attiva in adolescenti e adulti HIV-positivi, prima di intraprendere la terapia preventiva.

Il GdL del WHO ha ritenuto di beneficio l'utilizzo addizionale della radiografia toracica in soggetti HIV-positivi in terapia ART, laddove questo non costituisca un ostacolo alla rapida fruizione di terapia preventiva^[8,10].

La sola presenza di sintomi suggestivi di TB non è sufficiente per poter effettuare la diagnosi di esclusione, rendendo necessarie valutazioni diagnostiche più approfondite per malattia tubercolare o altre condizioni patologiche, richiedendo la collaborazione con specialisti pneumologi, infettivologi, radiologi e microbiologi. In ultima analisi, è necessario sottolineare che riscontri radiologici anomali possono essere suggestivi di TB

polmonare, ma non sono in nessun caso diagnostici di malattia attiva, per la diagnosi della quale sono necessari ulteriori accertamenti microbiologici.

Come raccomandato nell'ultimo aggiornamento delle LG per la gestione programmatica dell'ITBL redatto dal WHO, in assenza di positività a valutazioni cliniche e radiologiche, si può escludere la malattia tubercolare attiva, e pertanto identificare correttamente il soggetto con positività a TST/IGRA con diagnosi di ITBL, per poter conseguentemente avviare la gestione specifica di questa condizione.

Razionale per le raccomandazioni

Presa visione dell'evidenza scientifica in letteratura, il GdL estensore della presente LG ha elaborato e fornito raccomandazioni in merito ai più accurati approcci diagnostici finalizzati all'individuazione di ITBL nel contesto occupazionale.

Relativamente alla sorveglianza dell'ITBL, preventiva e periodica, effettuata in lavoratori esposti a rischio, il GdL ha ritenuto necessario effettuare due raccomandazioni distinte, sulla base dello stato vaccinale BCG del soggetto e di specifiche condizioni di provenienza geografica. In particolare, in lavoratori sani e non vaccinati con BCG, l'utilizzo delle due metodiche è stato valutato come equivalente. La scelta del test da utilizzare deve essere presa dal Medico del Lavoro/Medico Competente considerando il costo e la disponibilità dei test, oltre che fattori logistico-organizzativi. I componenti del GdL hanno sottolineato la periodica indisponibilità del test tubercolinico sul mercato, avvenuta a livello nazionale, europeo e mondiale. Alcuni componenti del GdL hanno inoltre evidenziato la difficoltà riscontrata nella pratica clinica nell'interpretazione di risultati IGRA prossimi ai valori di cut-off (0,35 UI/mL), causata da frequenti reversioni e conversioni del dato in saggi ripetuti periodicamente. Il problema è stato documentato nella letteratura scientifica ed alcuni gruppi di ricerca hanno valutato l'introduzione di una zona *borderline* per test Quantiferon, in assenza di una finestra di intervalli designata dal produttore, generalmente individuata tra i valori di 0,2 UI/mL e 0,7 UI/mL; tale approccio è finalizzato a superare i difetti di riproducibilità del test^[11-15]. I componenti del GdL non hanno ritenuto le evidenze disponibili come sufficienti a giustificare una raccomandazione in merito, ritenendo necessari ulteriori dati per poter definire con maggiore precisione l'eventuale introduzione della zona *borderline*. Altresì,

è stata espressa l'indicazione a valutare con particolare accuratezza i valori prossimi al *cut-off*, utilizzando un ragionevole giudizio clinico nell'interpretazione dei risultati, e di disporre, nei casi necessari, dell'assistenza di microbiologi del laboratorio o di specialisti pneumologi o infettivologi esperti in materia di ITBL. Infine, il GdL non esclude la possibilità di utilizzare entrambi i metodi in maniera sequenziale, particolarmente in contesti a bassa prevalenza di infezione, laddove vi siano adeguate risorse, con l'esecuzione di una intradermoreazione, che qualora positiva, sarà seguita da un test IGRA di conferma. L'esito sarà considerato positivo unicamente se anche il test di conferma risulterà positivo.

In lavoratori vaccinati con BCG è stata fornita l'indicazione all'utilizzo preferenziale del test IGRA, in quanto dati di letteratura, nonché l'esperienza dei componenti del GdL nella pratica clinica, hanno dimostrato la superiorità in specificità ottenuta per questi individui rispetto al test *Mantoux*. Nonostante altre Lg abbiano suggerito una superiorità più marcata del test IGRA in soggetti vaccinati post-infanzia o che abbiano eseguito più dosi del vaccino nel corso della vita, il GdL ha ritenuto importante evitare questa differenziazione, per la mancanza di dati aggiornati e affidabili, e poiché il dato anamnestico della precisa età di esecuzione del vaccino è spesso di difficile acquisizione. Inoltre, considerata la difficoltà riscontrata nell'ottenimento della certificazione vaccinale, e della non sempre distinguibile cicatrice in sede di iniezione, è stato ritenuto ragionevole applicare tale raccomandazione a tutti i soggetti provenienti da Paesi con elevati tassi di vaccinazione BCG, e da Paesi ad alta incidenza di TB. Infatti, le aree ad alta incidenza di malattia tubercolare presentano tipicamente anche una diffusa presenza di micobatteri non tubercolari, la sensibilizzazione con i quali può comportare una riduzione della specificità del TST, e pertanto risultare in un aumento del numero di falsi positivi.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione formale - metodo GRADE	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	<p>- In lavoratori esposti a rischio ITBL/TB <i>si suggerisce</i> di utilizzare un test TST o IGRA, o una strategia combinata TST+IGRA, al fine di identificare casi d'infezione.</p> <p>- In lavoratori con storia di vaccinazione BCG e/o provenienza da Paesi ad alta incidenza di TB <i>si suggerisce</i> l'utilizzo preferenziale di test IGRA.</p>	Condizionata a favore dell'intervento o del comparatore

Statements

- *In lavoratori affetti da condizioni di immunocompromissione o in stato di immunosoppressione, considerati ad alto rischio di progressione a malattia tubercolare, si consiglia l'esecuzione di entrambi i test in maniera combinata (TST+IGRA), con il secondo test da effettuarsi entro e non oltre le 72 ore successive al test intradermico, valutando come condizione di ITBL qualora almeno uno dei due test risulti positivo. In tali casi, si ritiene opportuna la valutazione individuale, in collaborazione con gli specialisti di riferimento del paziente.*
- *La diagnosi di esclusione della malattia tubercolare polmonare attiva è effettuata tramite accurata valutazione anamnestico-clinica e radiologica. L'eventuale presenza di segni/sintomi compatibili con malattia tubercolare richiede l'esecuzione di ulteriori accertamenti strumentali e laboratoristici, rendendo dirimente la collaborazione con specialisti infettivologi, pneumologi, radiologi e microbiologi esperti sul tema.*

Bibliografia:

1. Casas I, Esteve M, Guerola R, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis infection: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235986. Published 2020 Jul 17. doi:10.1371/journal.pone.0235986
2. Cummings KJ, Smith TS, Shogren ES, et al. Prospective comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for the detection of latent tuberculosis infection among healthcare workers in a low-incidence setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(11):1123-1126. doi:10.1086/644754
3. Zwerling A, Cojocariu M, McIntosh F, et al. TB screening in Canadian health care workers using interferon-gamma release assays. *PLoS One*. 2012;7(8):e43014. doi:10.1371/journal.pone.0043014
4. Vinton P, Mhrshahi S, Johnson P, Jenkin GA, Jolley D, Biggs BA. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(3):215-221. doi:10.1086/595695
5. Charisis A, Tatsioni A, Gartzonika C, et al. Value of adding an IGRA to the TST to screen for latent tuberculous infection in Greek health care workers. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(9):1040-1046. doi:10.5588/ijtld.14.0018
6. Tripodi D, Brunet-Courtois B, Nael V, et al. Evaluation of the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay for TB screening in French healthcare workers. *J Occup Med Toxicol*. 2009;4:30. Published 2009 Nov 30. doi:10.1186/1745-6673-4-30
7. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, Keane J, Lewinsohn DA, Loeffler AM, Mazurek GH, O'Brien RJ, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick TM, Sterling TR, Warshauer DM, Woods GL. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 15;64(2):111-115.

8. World Health Organization; Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva. 2018.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018.
10. van't Hoog AH, Langendam MW, Mitchell E, et al. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. Report to WHO, 2013.
11. Nemes E, Rozot V, Geldenhuys H, Bilek N, Mabwe S, Abrahams D, Makhethhe L, Erasmus M, Keyser A, Toefy A, Cloete Y, Ratangee F, Blauenfeldt T, Ruhwald M, Walzl G, Smith B, Loxton AG, Hanekom WA, Andrews JR, Lempicki MD, Ellis R, Ginsberg AM, Hatherill M, Scriba TJ; C-040-404 Study Team and the Adolescent Cohort Study Team. Optimization and Interpretation of Serial QuantiFERON Testing to Measure Acquisition of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Sep 1;196(5):638-648.
12. Jerker Jonsson, Anna Westman, Judith Bruchfeld, Erik Sturegård, Hans Gaines, Thomas Schön. A borderline range for Quantiferon Gold In-Tube results. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187313.
13. Nienhaus A, Garipey PK, Trouve C, Lhaumet C, Toureau J, Peters C. Tuberculosis screening at the Sainte-Anne Hospital in Paris - results of first and second IGRA. *J Occup Med Toxicol*. 2014 Jul 8;9:24.
14. Schablon A, Nienhaus A, Ringshausen FC, Preisser AM, Peters C. Occupational Screening for Tuberculosis and the Use of a Borderline Zone for Interpretation of the IGRA in German Healthcare Workers. *PLoS ONE*. 2014 9(12):e115322.
15. Ringshausen FC, Schablon A, Nienhaus A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review. *J Occup Med Toxicol*. 2012 Jun 18;7(1):6.

TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato nel 2020 le “*WHO Consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment*”, documento che si basa sulle LG per la gestione della ITBL pubblicate nel 2018, effettuando un aggiornamento della revisione sistematica della letteratura, secondo metodologia GRADE.

L'aggiornamento del 2020 aveva come obiettivo principale quello di riportare nuove evidenze scientifiche, pubblicate dopo l'edizione del 2018, relative a schemi terapeutici preventivi brevi, contenenti rifampicina, e migliorare la chiarezza e l'applicabilità globale delle raccomandazioni.

La maggior parte delle raccomandazioni risalenti all'aggiornamento del 2018 rimangono sostanzialmente invariate. Le modifiche introdotte nel 2020 riguardano principalmente l'inclusione di un regime giornaliero di rifapentina (al momento non disponibile in Italia) e isoniazide per 1 mese e di un regime giornaliero di rifampicina per 4 mesi come opzioni alternative di trattamento preventivo della TB in tutti i contesti con condizioni specifiche.

Per tale motivo, non si è ritenuta opportuna l'esecuzione di un'ulteriore revisione della letteratura sul tema.

Il GdL ha ritenuto utile riportare una sintesi delle LG sopracitate e di non effettuare un ulteriore processo di valutazione formale secondo il metodo GRADE, esprimendo indicazioni sotto forma di *statements* al fine di fornire un utile supporto nella pratica clinica ai Medici del Lavoro/Medici Competenti.

Sintesi delle evidenze

Isoniazide per sei mesi

Numerose revisioni sistematiche della letteratura hanno dimostrato l'efficacia preventiva di questo regime. Una recente revisione sistematica di RCTs ha, inoltre, dimostrato una riduzione significativamente superiore dell'incidenza di TB nei pazienti che ricevevano 6 mesi di isoniazide *die* rispetto al placebo (odds ratio 0,65; IC95% 0,50-0,83). Una ulteriore revisione sistematica di RCTs in pazienti HIV-positivi ha dimostrato che la monoterapia con isoniazide riduce il rischio complessivo di TB del 33% (RR 0,67; IC95% 0,51-0,87), e

l'efficacia preventiva raggiunge il 64% per le persone con un TST positivo (RR 0,36; IC95% 0,22-0,61). Inoltre, l'efficacia del regime per sei mesi si è dimostrata non inferiore, dal punto di vista della significatività statistica, al trattamento per 12 mesi (RR 0,58; IC95% 0,3-1,12).

Isoniazide per nove mesi

Non esistono studi clinici di confronto tra la somministrazione di isoniazide per sei o nove mesi. Re-analisi e modelli sperimentali condotti negli anni cinquanta e sessanta hanno tuttavia dimostrato che il beneficio della somministrazione di isoniazide aumenta progressivamente quando è il farmaco somministrato fino a 9-10 mesi per poi stabilizzarsi.

In assenza di un confronto diretto tra i due regimi, le LG OMS hanno concluso che il trattamento con isoniazide per 9 mesi è da considerarsi equivalente a quello per 6 mesi in Paesi a bassa incidenza di TB e con un solido sistema sanitario. Hanno, inoltre, concluso come il regime della durata di 6 mesi sia da preferire a quello di 9 mesi per fattibilità, accettazione da parte del paziente e utilizzo di risorse.

Isoniazide e rifampicina per 3 mesi

Una revisione sistematica della letteratura e il suo aggiornamento del 2017 hanno dimostrato che l'efficacia e il profilo di sicurezza del trattamento quotidiano con isoniazide e rifampicina per 3 mesi sono simili a quelli di 6 mesi di isoniazide. In occasione della stesura delle LG OMS del 2018 è stata condotta una nuova revisione per comparare l'efficacia del trattamento rifampicina/isoniazide per 3 mesi nei bambini in confronto al regime con isoniazide per 6 o 9 mesi: l'analisi ha identificato 1 studio clinico randomizzato e 2 studi osservazionali. Nello studio clinico randomizzato gli Autori, utilizzando come *proxy* di malattia attiva la radiografia del torace, non hanno identificato alcun caso di malattia in entrambi i gruppi. Solo alcuni partecipanti che assumevano rifampicina ed isoniazide hanno presentato alterazioni radiografiche rispetto a quelli trattati con isoniazide per 9 mesi (RR 0,49, IC95% 0,32-0,76). Gli autori hanno inoltre riportato un rischio ridotto di eventi avversi (RR 0,33, IC95% 0,20-0,56) e un tasso di aderenza più elevato (RR 1,07, IC95% 1,01-1,14) nei bambini in trattamento combinato rifampicina e isoniazide. Risultati simili sono stati riportati anche dai 2 studi osservazionali.

Monoterapia con rifampicina per 4 mesi

Sia una revisione sistematica condotta nel 2015 per le precedenti LG WHO sia la versione aggiornata del 2017 hanno riscontrato un'efficacia sovrapponibile per la terapia con 4 mesi di rifampicina rispetto al trattamento per 6 mesi con isoniazide (odds ratio 0,78, IC95% 0,41-1,46). La revisione ha, inoltre, mostrato come la terapia con 4 mesi di rifampicina abbia un rischio significativamente ridotto di epatotossicità rispetto al trattamento con isoniazide (odds ratio 0,03; IC95% 0,00-0,48).

Successivamente a questa revisione sistematica, un recente studio randomizzato ha dimostrato che la somministrazione di rifampicina per 4 mesi conferisce un'efficacia non inferiore ad isoniazide per 9 mesi, con meno di 0,01 casi di TB confermata o clinicamente diagnosticata per 100 anni/persona, [IC95% (-0,23)-(0,22)], un maggiore tasso di completamento del trattamento (+15,1% di trattamenti completati, IC95% 12,7-17,4%) e un migliore profilo di sicurezza [-1,2% per qualsiasi evento avverso, IC95% (-1,7%)-(-0,7%)].

Regimi contenenti rifapentina (al momento non disponibile in Italia)

Le LG OMS, basandosi su una recente revisione sistematica di confronto tra il regime standard con isoniazide ed un nuovo regime con rifapentina e isoniazide a somministrazione settimanale per 12 settimane, includono questo regime terapeutico tra le opzioni di trattamento per l'ITBL.

In aggiunta, sono stati recentemente pubblicati i dati relativi all'utilizzo di un regime ultra-breve di 1 mese, in pazienti con HIV, contenente rifapentina e isoniazide a somministrazione giornaliera confrontato con la somministrazione di isoniazide per 9 mesi. Il regime ultra-breve ha dimostrato efficacia simile, un maggior tasso di completamento e minori eventi avversi rispetto al comparatore.

Tuttavia, la rifapentina non è attualmente registrata dall'*European Medicines Agency* (EMA) e, quindi, non è disponibile in Italia.

Trattamento dei contatti di TB polmonare sostenuta da ceppi MDR

Per le LG OMS del 2015 era stata condotta una revisione sistematica sul trattamento dei contatti con casi di malattia sostenuti da ceppi MDR. In occasione delle LG del 2018 la revisione è stata aggiornata, con

l'inclusione di 10 studi (6 di nuova identificazione e 4 già inclusi nella precedente) che hanno permesso un confronto tra i contatti sottoposti a trattamento e quelli non trattati. L'eterogeneità degli studi non ha permesso una meta-analisi. Dei 10 studi uno è stato escluso perché prevedeva unicamente il trattamento in monoterapia con isoniazide, mentre altri 5 studi sono stati esclusi perché meno di 20 partecipanti hanno completato il trattamento. Per tale motivo, la qualità dell'evidenza riportata nelle LG è basata unicamente su 4 studi. Nessun caso di TB è stato riportato in entrambi i gruppi (controllo e intervento) in uno studio, mentre è stato segnalato un caso di TB sostenuta da ceppo pan-sensibile diverso dalla fonte in un altro studio. I rimanenti due studi hanno valutato l'efficacia del trattamento preventivo. In uno studio di n= 119 pazienti, n= 104 pazienti con ITBL avevano iniziato il trattamento con fluorochinoloni, n= 93 (89%) lo hanno completato e nessuno ha sviluppato TB attiva. Dei n= 15 contatti che avevano rifiutato il trattamento, n= 3 (20%) hanno sviluppato una TB sostenuta da ceppo MDR (odds ratio 0,02, IC95% 0,00-0,39). Nell'altro studio, n= 2 dei n= 41 (4,9%) bambini che avevano ricevuto un trattamento preventivo modellato in base alla sensibilità del ceppo del caso fonte hanno sviluppato malattia tubercolare confermata o probabile a fronte dei n= 13 casi su n= 64 bambini (20,3%) che non avevano ricevuto terapia (odds ratio 0,2, IC95% 0,04-0,94). I farmaci principalmente utilizzati in questi studi sono stati i fluorochinoloni (moxifloxacina, levofloxacina) con o senza altri farmaci (etambutolo, etionamide). Nessuno studio ha valutato il rischio di eventi avversi, sebbene uno riportasse l'assenza di reazioni avverse attribuibili a chinolonici. La mediana dei pazienti che hanno interrotto il trattamento per eventi avversi in tutti gli studi è stata pari al 5,1% (IQR 1,9-30,2%).

Le opzioni di trattamento per l'ITBL attualmente raccomandate dall'OMS e disponibili in Italia sono riportate di seguito:

- Rifampicina 10 mg/kg/die per 4 mesi
- Isoniazide 5 mg/kg/die - Rifampicina 10 mg/kg/die (combinazione fissa)/die per 3 mesi
- Isoniazide 5 mg/kg/die per 6 mesi
- Contatto con tubercolosi polmonare contagiosa sostenuta da ceppo MDR o XDR:

Il trattamento deve essere valutato dallo specialista infettivologo o pneumologo in base al profilo di sensibilità del CI identificato.

Seppure con dati limitati, può essere offerto il regime contenente un fluorochinolonico (levofloxacin o moxifloxacin); nelle LG WHO del 2020 è riportata una posologia, in base al peso corporeo, per levofloxacin di 750 mg – 1000 mg una volta al giorno per 6 mesi.

I pazienti in trattamento preventivo per TB dovrebbero essere valutati a cadenza mensile ed essere istruiti circa la necessità di contattare il medico in caso di comparsa di sintomi quali: anoressia, nausea, vomito, disturbi gastro-intestinali, debolezza o facile faticabilità, feci acoliche, urine ipercromiche o ittero, confusione mentale. Nel caso in cui il medico non potesse essere contattato, il paziente dovrà interrompere il trattamento.

Le evidenze attualmente disponibili non supportano la necessità di valutare la funzionalità epatica al tempo basale. Tuttavia, in alcune categorie di pazienti e condizioni specifiche tale valutazione è fortemente incoraggiata: storia di malattia epatica, utilizzo regolare di alcool, infezione da HIV, età >35 anni, gravidanza o immediato post-parto (fino a tre mesi dal parto). Per gli individui con alterazioni al basale, la scelta di iniziare il trattamento sarà valutata caso per caso per garantire un profilo rischio-beneficio positivo: tali soggetti dovrebbero ripetere i test ematochimici routinariamente in visite successive. Adeguati controlli ematochimici dovrebbero essere effettuati in soggetti che sviluppino sintomi in corso di trattamento. ^[1, 2]

Statements

A parità di efficacia, si consiglia di adottare i regimi di trattamento con miglior profilo di sicurezza e di durata inferiore (short-regimens a base di rifampicina).

- *Nei soggetti con diagnosi di ITBL si consiglia di effettuare un'attenta valutazione anamnestica con particolare riferimento a condizioni ad aumentato rischio di progressione da infezione a malattia tubercolare (es., documentata cuti- o siero-conversione intercorsa nei precedenti 24 mesi, infezione da HIV, pazienti che inizino il trattamento anti-TNF alfa, soggetti in trattamento dialitico, candidati per trapianto d'organo solido o di midollo, soggetti affetti da silicosi, lavoratori provenienti da Paesi ad elevata incidenza di TB giunti in Italia da meno di 5 anni) per fornire appropriata indicazione al trattamento preventivo.*
- *In tutti i lavoratori inseriti in un'indagine sui contatti con documentata conversione a test per ITBL a seguito di esposizione a un caso di TB contagiosa in ambito occupazionale si consiglia di fornire l'indicazione al trattamento per ITBL.*

- *Nei lavoratori identificati come contatti efficaci con pregressa documentata positività a test per ITBL, che non abbiano effettuato/completato un precedente trattamento chemioprolattico, si consiglia il trattamento per ITBL senza ulteriore ripetizione del test.*
- *Nei contatti di TB sostenuta da ceppo MDR, sia l'indicazione al trattamento sia la scelta del regime dovranno essere valutati dal medico specialista infettivologo/pneumologo.*
- *Per tutti i pazienti in trattamento si consiglia una valutazione clinica mensile. I lavoratori devono essere informati della necessità di contattare il Medico del Lavoro – Medico Competente o il medico prescrittore in caso di comparsa di sintomi. In caso di impossibilità a contattare il medico, il paziente deve interrompere immediatamente il trattamento.*
- *Le evidenze attualmente disponibili non supportano la necessità di valutare la funzionalità epatica al tempo basale. Tuttavia, in alcune categorie di pazienti e condizioni specifiche tale valutazione è prevista: storia di malattia epatica, utilizzo regolare di alcool, infezione da HIV, età >35 anni, gravidanza o immediato post-parto (fino a tre mesi dal parto). Per gli individui con alterazioni al basale, la scelta di iniziare il trattamento sarà valutata caso per caso per garantire un profilo rischio-beneficio positivo: si consiglia per tali soggetti di ripetere i test ematochimici routinariamente in visite successive. Adeguati controlli ematochimici sono previsti in soggetti che sviluppino sintomi in corso di trattamento.*
- *Si consiglia l'interruzione del trattamento qualora le transaminasi superino di 3 volte i valori superiori al limite superiore del range di normalità in presenza di sintomatologia riferibile a possibile epatopatia o qualora i valori di funzionalità epatica superino di 5 volte i limiti superiori dei valori di riferimento in assenza sintomi.*
- *Si consiglia l'integrazione con vitamina B6 in tutti i pazienti che assumono regimi contenenti isoniazide e che siano a rischio di neuropatia periferica, quali: affetti da malnutrizione, dipendenza alcolica, infezione da HIV, insufficienza renale o diabete, gravidanza o allattamento.*

Bibliografia:

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018

MISURE GENERALI DI PREVENZIONE E PROTEZIONE PER IL CONTROLLO DELLA TRASMISSIONE DEL *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*: PRINCIPALI ASPETTI DI INTERESSE PER IL MEDICO DEL LAVORO

Introduzione

Il MT appartiene al genere dei micobatteri, è caratterizzato dall'aver piccole dimensioni (diametro compreso tra 0,2 e 0,5 micrometri (μm) e lunghezza compresa tra 2 e 5 μm), dall'essere capsulato (parete lipidica), e dall'aver la forma di un bastocino ("bacillo").

Il MT ha trasmissione interumana attraverso goccioline respiratorie (small droplet) che, se evaporate, vengono trasportate da correnti d'aria come droplet nuclei di minori dimensioni (diametro $<5\mu\text{m}$). Queste caratteristiche conferiscono ai droplet nuclei del MT la possibilità di essere inalati raggiungendo la parte terminale degli alveoli.

I micobatteri sono microrganismi a crescita lenta, con un periodo di duplicazione in coltura cellulare di 20 ore, per tal motivo l'esame colturale di laboratorio (*gold standard* per la diagnosi di TB) richiede diverse settimane per essere identificato e per essere testato per l'identificazione di eventuali farmaco-resistenze.

I MT non sono facilmente identificabili attraverso la colorazione di Gram e infatti si utilizzano colorazioni in grado di evidenziarne la caratteristica acido-alcol resistenza (AFB). In considerazione di più di 100 specie di micobatteri noti, solo tre specie sono in grado di causare la TB attiva nell'uomo, ovvero il *M. Tuberculosis* (la causa più comune); il *M. Bovis* (che causa principalmente tubercolosi nei bovini e in altri animali e meno comunemente nell'uomo) e il *M. Africanum* (che causa tubercolosi negli esseri umani e nelle capre, principalmente nell'Africa equatoriale). Queste tre specie sono spesso identificate collettivamente come il complesso "*Mycobacterium tuberculosis*".

Il sistema di controllo delle infezioni da MT è la risultante di una combinazione di misure volte a ridurre il rischio di trasmissione della TB nelle popolazioni a maggior rischio. Un approccio condiviso ^[1-4] suggerisce l'adozione di misure preventive articolate in tre livelli di controllo:

1. controllo amministrativo:

I controlli amministrativi rappresentano la più importante strategia preventiva di *Infection prevention and control* (IPC). Queste misure comprendono interventi specifici volti a ridurre l'esposizione e quindi la trasmissione del MT. Includono indicazioni circa la precoce identificazione dei casi sospetti di malattia contagiosa (triage dei casi sospetti), circa l'indicazione all'isolamento respiratorio dei casi contagiosi unitamente al pronto avvio di un trattamento efficace e a misure di corretta igiene respiratoria.

2. controllo ambientale

Le misure di prevenzione ambientali costituiscono la seconda barriera volta a ridurre la diffusione del MT. In virtù della trasmissione per via aerea del MT, le misure efficaci di prevenzione ambientale sono costituite dalla diluizione della carica micobatterica, dalla filtrazione del micobatterio, dalla disinfezione dell'aria e delle superfici. I controlli ambientali, in prima battuta, sono costituiti dalla ventilazione degli ambienti confinati. I controlli ambientali secondari sono volti al controllo del flusso d'aria con la finalità di prevenire la contaminazione degli ambienti nelle zone adiacenti alla sorgente, attraverso la filtrazione dell'aria utilizzando sistemi di filtrazione di particelle ad alta efficienza (HEPA) o attraverso la disinfezione con *Ultraviolet germicidal irradiation* (UVG/UVGI).

3. misure di protezione personale.

4. Tra le misure di protezione respiratoria i filtranti facciali (FFP) rappresentano i principali dispositivi di protezione individuale. I filtranti facciali rappresentano l'ultima misura nella gerarchia degli interventi di controllo della TB, in quanto a differenza delle altre misure preventive, non possono essere utilizzati in modo continuativo dai soggetti esposti. Per convenzione, i filtranti facciali si riferiscono a dispositivi che coprono il naso e la bocca allo scopo di proteggere il soggetto che lo indossa, mentre le maschere, come le mascherine chirurgiche, hanno lo scopo di ridurre la contaminazione ambientale, con finalità di prevenzione collettiva. I filtranti hanno diverse caratteristiche di progettazione secondo principi ergonomici al fine di garantire l'aderenza al piano cutaneo. I dispositivi usati per il controllo dell'infezione da TB sono di tipo N95 o equivalente, preferibilmente monouso. Questa tipologia di dispositivi di protezione individuale (DPI) richiede, al fine di un corretto utilizzo, l'esecuzione di un test di adattamento (fit test) del soggetto che lo indossa

al fine di garantire il raggiungimento del fattore di protezione previsto. Le maschere chirurgiche, raccomandate per i pazienti con sospetta TB contagiosa, non sono DPI.

Conoscenze relative al quadro clinico e ai test diagnostici disponibili per la precoce individuazione di soggetti affetti da TB attiva

La diagnosi di TB attiva è possibile solo dopo conferma con esame colturale. Tuttavia, a causa delle tempistiche non brevi che richiede questa indagine, è necessario identificare strumenti di supporto al fine di confermare o meno le diagnosi sospette di TB attiva. Tale obiettivo per il Medico del Lavoro può essere raggiunto anche grazie all'attività di informazione e formazione in ambito occupazionale, in particolare nei confronti dei lavoratori esposti al rischio specifico.

Il primo approccio a un paziente/lavoratore con sospetto di TB attiva è di tipo clinico. La presentazione clinica tipica della tubercolosi polmonare comprende tosse cronica (intesa come tosse persistente da almeno due settimane), produzione di espettorato, perdita di appetito, perdita di peso, febbre, sudorazione notturna ed emottisi ^[5].

La revisione condotta da esperti del WHO ^[6] riporta come la tosse di lunga durata (intesa come di durata pari a due o più settimane) rappresenti un sintomo a bassa sensibilità (35%) e ad alta specificità (95%) per la diagnosi di TB polmonare. Nelle popolazioni con alta prevalenza di infezione da HIV la sensibilità del sintomo "tosse" per TB polmonare è risultata essere pari a 0.492 [0.389; 0.597], mentre la specificità riportata era dello 0.923 [0.891; 0.956]; nelle popolazioni con bassa prevalenza di infezione da HIV, la sensibilità del sintomo "tosse" per TB polmonare è risultata essere pari a 0.247 [0.176; 0.317] mentre la specificità riportata era dello 0.963 [0.947; 0.979]. La tosse di lunga durata rappresenta, pertanto, un sintomo specifico per TB polmonare, ma di scarsa sensibilità. Gli Autori riportano come, segni patognomonicici di TB polmonare presenti nell'RX del torace abbiano una sensibilità pari a 0.868 [0.792; 0.945] e una specificità pari 0.894 [0.867; 0.920]. Ai fini dell'inclusione degli studi nelle presenti LG è necessario indicare come gli studi siano stati condotti anche in Paesi ad alta incidenza di TB.

Sebbene in molti casi, al fine di rendere definitiva la diagnosi di TB contagiosa, siano necessari esami di laboratorio da correlare al quadro clinico, il supporto radiologico deve esser sempre di ausilio nell'individuazione precoce dei casi attivi.

Burril e colleghi ^[7] hanno condotto una revisione della letteratura indagando il quadro di presentazione alle radio-immagini dei casi di TB. Gli Autori riportano come la TB polmonare sia classicamente catalogata in TB primaria e postprimaria. Nei Paesi occidentali la TB primaria rappresenta il 23%-34% di tutti i casi nella popolazione adulta. In determinate circostanze, può essere difficile differenziare tra forme di TB primaria e forme postprimarie sulla base del quadro radiologico e clinico di presentazione. Tuttavia, resta di primaria importanza la diagnosi piuttosto che la classificazione nei due sottogruppi. Tipicamente, a livello parenchimale, la malattia attiva si manifesta come densa alle radio-immagini con un consolidamento parenchimale identificabile in ogni lobo polmonare; la predominanza nei lobi inferiori e medi è suggestiva della malattia, specialmente negli adulti. In un terzo dei casi il danno parenchimale può persistere ed è individuabile attraverso una cicatrice che può andare incontro a calcificazione (complesso di *Ghon*). La linfadenopatia è apprezzabile in circa il 43% dei casi negli adulti, tipicamente unilaterale (in 1/3 dei casi bilaterale), più comune nel polmone di destra con coinvolgimento dell'ilo e della regione para-tracheale. La TC è risultata essere più specifica e sensibile nell'individuazione di questi reperti radiologici. La TB miliare è risultata essere la forma di presentazione nel 1-7% dei casi, presentandosi soprattutto in pazienti immunocompromessi e in soggetti con un significativo ritardo di diagnosi di TB. Nelle forme post-primarie o di riattivazione un segno caratteristico è un consolidamento parenchimale irregolare in sede apicale e ai lobi posteriori. Nella maggioranza di casi più di un segmento polmonare è coinvolto, con una malattia bilaterale più frequente rispetto alle forme primarie. Le lesioni cavernose si ritrovano in circa il 50% dei casi.

Lo studio condotto da Pai e collaboratori ^[8] ha indagato l'impatto degli accertamenti di secondo livello (es., RX torace) in relazione alla precoce identificazione di casi di TB attiva. Gli Autori riportano come la radiografia del torace abbia mostrato una sensibilità dell'87% e una specificità dell'89% per la diagnosi radiologica di TB polmonare. L'esame microscopico diretto ha mostrato una sensibilità compresa tra il 34% e il 94% e una specificità compresa tra il 50% e il 99% per la diagnosi microscopica di TB polmonare. Le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), e nello specifico la tecnica GeneXpert MTB/RIF, ha mostrato una sensibilità del 98% (per casi di TB polmonare con esame diretto positivo ed esame colturale positivo) e del 67% (per casi di TB polmonare con esame diretto negativo ed esame colturale positivo); la specificità per questa tipologia d'esame è risultata essere del 99% in soggetti con esame diretto negativo ed esame colturale negativo (soggetti non affetti da TB polmonare).

Dal 2011, il WHO raccomanda lo *screening* di quattro sintomi (presenza di tosse persistente, calo ponderale, sudorazione notturna e la febbre) come strumento di supporto finalizzato alla precoce identificazione dei soggetti affetti da TB contagiosa ^[9].

Hamada e colleghi hanno condotto una revisione sistematica con meta-analisi volta a valutare la sensibilità e la specificità dei quattro sintomi indicati dal WHO per la diagnosi di TB in soggetti con HIV infezione, includendo sia soggetti in trattamento antiretrovirale (ART) sia soggetti non in trattamento (ART *naive*). Gli Autori riportano come la sensibilità aggregata dei quattro sintomi nei confronti di diagnosi di TB attiva sia inferiore (51%, IC 95% 28,4-73,2) nei soggetti (n=4640) con ART, rispetto ai soggetti (n=8664) ART *naive* 89,4%, (IC 95% 83,0-93,5). La specificità aggregata dei quattro sintomi nei confronti di diagnosi di TB attiva è stata riportata essere del 70,7% (IC 95% 47,8,4-86,4) nei soggetti in trattamento, e del 28,1% (IC 95% 18,6-40,1) nei soggetti con HIV infezione non in trattamento antiretrovirale. In 646 soggetti HIV positivi in trattamento con ART, l'esecuzione di un esame radiografico del torace in aggiunta alla valutazione clinica ha aumentato la sensibilità per diagnosi di TB polmonare dal 52% all'84,6% (IC 95% 69,7-92,9), riducendo la specificità dal 55,5% al 29,8% (IC95% 26,3-33,6).

Si riportano di seguito (**Tabella 1**) i principali test e i rispettivi profili di sensibilità e specificità che possono fornire supporto per la diagnosi precoce di malattia tubercolare attiva.

Test diagnostico	Sensibilità % (Intervallo di confidenza al 95%)	Specificità % (Intervallo di confidenza al 95%)
Coltura cellulare (<i>gold standard</i>)	100	100
Esame microscopico diretto su espettorato	61 (31-89)	98 (93-100)
NAAT GeneXpert MTB/RIF	92 (70-100)	99 (91-100)
Diagnosi clinica basata sui sintomi (in coorti con bassa prevalenza di soggetti HIV positivi)	70 (58-82)	61 (35-87)
Anomalie all’RX torace suggestive di TB attiva	87(79-95)	89 (87-92)
Anomalie all’RX torace suggestive di TB attiva in seguito a sintomi compatibili con TB	90 (81-96)	56 (54-58)

Tabella 1. Principali test diagnostici e profili di sensibilità e specificità per la diagnosi precoce di TB (riadattata dalle LG del WHO redatte nell’anno 2013 ^[10]).

Statements:

- *In soggetti con sospetto di TB attiva si consiglia di valutare: 1) la storia di esposizione a casi attivi; 2) l'identificazione di sintomi, tra cui i più specifici sono rappresentati da: tosse persistente, calo ponderale, sudorazione notturna, febbre; 3) condizioni individuali che aumentano il rischio per malattia attiva (es., co-morbidità, terapia immunosoppressiva).*

- *L'esecuzione di una radiografia del torace in seguito al riscontro di sintomi positivi per TB attiva aumenta la sensibilità per la diagnosi di casi polmonari. Le due strategie combinate, quindi, sono consigliate per porre diagnosi di esclusione di casi attivi. In pazienti con co-morbidità potrebbero essere necessarie indagini più approfondite (es., esame microscopico diretto e tecniche di amplificazione degli acidi nucleici).*

- *La tecnica di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), e, nello specifico, GeneXpert MTB/RIF rappresenta uno strumento di supporto a elevata sensibilità e specificità per la diagnosi tempestiva di casi contagiosi.*

Utilizzo della mascherina chirurgica in pazienti con sospetta diagnosi di TB attiva come misura preventiva di igiene respiratoria al fine di ridurre la trasmissione del MT

La trasmissione del MT avviene per via interumana tramite la generazione di aerosol trasmessi principalmente attraverso la tosse in pazienti affetti da TB contagiosa. Tuttavia, in letteratura sono scarse le conoscenze in materia di efficacia sul campo (*effectiveness*) circa l'adozione di misure di buona igiene respiratoria/*cough etiquette*. Le misure di buona igiene respiratoria includono pratiche atte a ridurre la dispersione di *aerosol* nell'ambiente da parte di un caso contagioso; tra esse vengono indicate l'indossare una mascherina chirurgica, la pratica di tossire o starnutire su un pezzo di tessuto come la superficie volare del gomito nonché la pratica di coprire la bocca con un pezzo di tessuto durante l'episodio di tosse o starnuto.

Non sono presenti studi, in contesti a bassa incidenza per TB, circa l'impatto delle misure preventive di igiene respiratoria per la riduzione di casi secondari di TB. Tuttavia, in contesti a incidenza intermedia di TB (incidenza compresa tra 10 e 100 casi ogni 100.000 abitanti) sono stati effettuati alcuni studi tra operatori sanitari. Uno studio multicentrico brasiliano ^[11], ha osservato una riduzione di casi di cuti-conversione all'intradermoreazione secondo *Mantoux*, in strutture che avevano implementato misure di prevenzione per il controllo della trasmissione del MT rispetto alle strutture che non avevano intrapreso misure preventive in quest'ambito. I tassi di conversione nella coorte di non intervento erano maggiori rispetto alla coorte che aveva implementato le misure di controllo e prevenzione, 16,0 vs 7,8/1000 soggetti ($p < 0,001$), rispettivamente. Gli Autori riportano la recente vaccinazione con BCG, l'esposizione a casi nosocomiali di TB contagiosa e la mansione d'infermiere come fattori di rischio indipendenti per la conversione al TST. Uno studio thailandese ^[12] ha registrato una riduzione del tasso di conversione al TST dal 9,3% (IC al 95% 3,3-15) per 100 operatori sanitari/anno, fino al 2,2% (IC al 95% 0,0-5,1) per 100 operatori sanitari/anno in seguito all'introduzione di misure preventive di tipo amministrativo e ambientale. Gli Autori hanno riportato come il primo anno di impiego sia quello a maggior rischio per cuti-conversione al test *Mantoux*. Tuttavia, occorre precisare come non siano state condotte analisi in merito a BCG vaccinazione e a un possibile effetto *booster* dovuto al vaccino BCG nei confronti di TST.

Un ulteriore studio ^[13] ha indagato i possibili benefici dell'utilizzo della mascherina chirurgica in n=17 pazienti affetti da MDR-TB nei confronti della trasmissione del MT a cavie animali (*guinea pigs* – porcellini d'India). L'*outcome* analizzato è stato quello dell'ITBL (testato con TST) in cavie sane. I pazienti erano in degenza presso camere a pressione negativa, i flussi d'aria provenienti da questi ambienti erano espulsi in un ambiente chiuso dove erano presenti le cavie. I pazienti indossavano la mascherina chirurgica a giorni alterni. Le cavie sono state divise in uguale numero in un gruppo di controllo e in un gruppo d'intervento in base all'utilizzo o meno della mascherina chirurgica nei pazienti affetti da TB contagiosa. Il periodo di osservazione è durato complessivamente tre mesi. N=69 (76,6%; IC 95%, 68-85%) delle 90 cavie di controllo sono state infettate, rispetto a n=36 (40%; IC 95%, 31-51%) delle 90 cavie appartenenti al gruppo d'intervento, con una diminuzione del 56% (IC 95%, 33-70,5%) del rischio di trasmissione dell'infezione alle cavie. Il metodo utilizzato rappresenta livelli di esposizione a casi contagiosi maggiori rispetto a quelli stimabili per gli esseri umani, pertanto i dati riportati dallo studio devono essere considerati come teorici e, pertanto, da valutare con cautela. I membri del *panel* di esperti che ha redatto le LG del WHO ^[4] in materia di prevenzione dalla TB hanno riportato come gli studi condotti su modelli animali potrebbero fornire una valida indicazione dell'efficacia di un intervento. I membri del gruppo di esperti hanno sostenuto che il modello “*guinea pig*” possa essere utilizzato come uno strumento prezioso per comprendere e descrivere i meccanismi della trasmissione dell'infezione/malattia, nonché il ruolo nel determinare l'impatto di interventi specifici di prevenzione. I membri del *panel* indicano come misure preventive di igiene respiratoria (es., *cough etiquette*) debbano essere adottate sia dai pazienti sia dagli operatori sanitari, compiendo sforzi mirati circa l'informazione del corretto uso di mascherine chirurgiche nei pazienti con sospetto di TB contagiosa.

Statement:

- Si consiglia l'utilizzo della mascherina chirurgica in pazienti con sospetto di TB contagiosa quale misura preventiva per ridurre la diffusione del MT nell'ambiente. Questa misura di prevenzione è da intendersi come misura di protezione collettiva, ovvero intervento che agisce sui casi contagiosi al fine di ridurre il rischio di contaminazione dell'ambiente e la possibile trasmissione dell'infezione a terzi.

Isolamento di pazienti con sospetta diagnosi di TB attiva come misura preventiva al fine di ridurre la trasmissione del MT

L'isolamento respiratorio di soggetti affetti da forme di TB contagiosa rappresenta uno degli strumenti facenti parte dei controlli amministrativi, identificati a livello internazionale, utili alla riduzione dell'esposizione al MT. In un recente documento del WHO ^[4] viene valutato l'impatto della separazione respiratoria (per separazione respiratoria si intende la separazione dei soggetti che presentino una specifica malattia infettiva da soggetti sani e la restrizione dei loro movimenti/spostamenti al fine di limitare la diffusione dell'agente infettivo) o isolamento respiratorio (es., isolamento in ambiente a pressione negativa con sistema ad alta efficienza di filtrazione dell'aria particolare -HEPA-) di soggetti con sospetta TB contagiosa, o con pazienti con diagnosi accertata di TB contagiosa.

Welbel e collaboratori ^[14] hanno condotto uno studio volto a valutare l'impatto dell'implementazione dell'adozione di misure preventive in un ospedale di Chicago. Lo studio è stato condotto in un arco temporale di 13 anni, dove sono stati notificati presso la struttura n=1.800 casi di TB contagiosa. L'*outcome* di valutazione è stato impostato con l'osservazione di cuti-conversioni al TST tra gli operatori sanitari. Le cuti-conversioni sono risultate essere n=98 a fronte di n=2.221 operatori sanitari impiegati nella struttura a fronte delle n=6 cuti-conversioni in n=2.108 operatori sanitari successive all'intervento d'implementazione dei controlli. La periodicità di esecuzione del test intradermico secondo *Mantoux* era almeno annuale. Gli interventi introdotti sono stati condotti a livello amministrativo, ambientale e di protezione respiratoria. Gli Autori riportano come la formazione degli operatori sanitari, volta al riconoscere prontamente i pazienti affetti da TB contagiosa ("*thinkTB*"), unitamente all'introduzione di stanze di isolamento respiratorio a pressione negativa, siano risultate come le principali misure di controllo volte a ridurre la circolazione del MT in ambito nosocomiale. Successivamente all'implementazione dei controlli amministrativi e ambientali, è stato introdotto il *fit-test* per i filtranti facciali N95, che ha ulteriormente ridotto i casi di cuti-conversione tra gli operatori nella struttura sanitaria.

Un solo studio, in contesti a bassa incidenza, è stato condotto per indagare l'impatto della separazione/isolamento respiratorio per la trasmissione del MT da casi indice (CI) affetti da TB contagiosa ad altri pazienti ^[15]. Lo studio, condotto in un ospedale italiano, ha indagato l'efficacia delle misure di *Infection*

Prevention Control (IPC) in seguito ad un *outbreak* di casi di MDR-TB tra pazienti con HIV infezione. Sono stati inclusi complessivamente n=171 soggetti, di cui n=26 (15,2%) soggetti con esposizione a CI nel solo reparto di trattamento per HIV. La mediana del ricovero è stata riportata essere di 39 giorni. Sono stati riportati n=90 pazienti esposti a casi attivi di MDR-TB prima dell'implementazione delle misure di prevenzione (adeguamento delle strutture di isolamento respiratorio), tra cui n=26 (28,9%) hanno sviluppato MDR-TB. Nessuno dei n=44 soggetti esposti a TB in seguito all'implementazione delle misure preventive adottate ha sviluppato MDR-TB. Sono stati descritti n=37 soggetti esposti a casi di TB attiva MDR sia prima sia in seguito all'implementazione delle misure di prevenzione: anche tra questi soggetti nessuno ha sviluppato MDR-TB. Gli Autori commentano come la riduzione dei casi notificati di TB-MDR tra pazienti HIV positivi sia dovuta anche a una miglior identificazione dei soggetti con sospetto di TB attiva, all'introduzione di tecniche diagnostiche rapide per TB attiva e al divieto di abbandonare le camere a pressione negativa da parte dei pazienti contagiosi. Il rischio di contrarre MDR-TB risultava maggiore nei pazienti con bassi livelli di linfociti CD4+ e in base alla durata dell'esposizione a casi contagiosi. Non è stata osservata una differenza significativa per la trasmissione di MDR-TB in pazienti gestiti in regime di *day-hospital* rispetto ai pazienti ricoverati, così come la distanza della stanza di degenza da quella di un caso infettivo non è risultato un fattore di rischio.

Una recente revisione sistematica della letteratura, condotta dal *panel* di esperti del WHO ^[4] ha stimato l'incidenza di ITBL nella popolazione di operatori sanitari in seguito all'implementazione delle misure di separazione/isolamento respiratorio: una riduzione del rischio assoluto pari all'1,6% per ITBL è stata riportata in Paesi a bassa incidenza rispetto all'1,9% osservato in Paesi ad elevata incidenza di TB.

Gli stessi Autori hanno condotto una revisione in Paesi a bassa incidenza di TB su due studi ^[15, 16]. Gli esperti riportano come il rischio di sviluppare TB nei soggetti frequentanti (non operatori sanitari) le strutture sanitarie si sia ridotto del 12,6% in seguito alla separazione/isolamento dei casi adottato dopo aver posto il sospetto per la diagnosi di TB contagiosa. Gli Autori riportano come le analisi effettuate siano basate su un numero ridotto di casi (45/306 casi di TB attiva e 5/237 casi prima e dopo l'intervento rispettivamente) e come la riduzione della notifica dei casi di TB contagiosa debba essere contestualizzata anche nell'ambito d'implementazione di altre misure di IPC.

Le LG meno recenti, redatte dal CDC ^[1], indicano come i soggetti con sospetto di diagnosi di TB contagiosa debbano essere collocati in ambienti separati da altri pazienti e, preferibilmente, in una stanza a pressione negativa. Lo stesso documento indica che, qualora la struttura sanitaria nella quale viene effettuata la diagnosi di sospetto per malattia tubercolare contagiosa sia sprovvista di ambienti a pressione negativa per l'isolamento respiratorio, debba essere adottata la separazione del caso sospetto in ambiente isolato. La caratteristica degli ambienti deputati all'isolamento respiratorio prevede la presenza di ambienti a pressione negativa rispetto ad altre parti della struttura, con tenuta stagna e zona filtro. Il differenziale di pressione ha la finalità di impedire che i flussi di aria potenzialmente contaminata si dirigano verso gli ambienti confinati circostanti. I dispositivi atti a mantenere la pressione negativa nell'ambiente possono espellere l'aria proveniente dalla stanza di isolamento verso l'esterno dell'edificio, o convogliare la stessa attraverso sistemi di filtrazione di particelle ad alta efficienza (HEPA). I filtri HEPA, se funzionanti e opportunamente mantenuti, devono garantire una rimozione del 99.7% dei *droplet nuclei*.

Statement:

- Si consiglia di isolare/separare i soggetti con sospetta diagnosi di TB contagiosa sia in termini di ambiente sia di possibili interazioni con terzi. L'isolamento respiratorio in camere a pressione negativa è preferibile per i casi sospetti. Qualora non sia disponibile un ambiente d'isolamento respiratorio con pressione negativa si consiglia la separazione del caso sospetto in un ambiente dove la ventilazione naturale/meccanica non sia a ricircolo ma possa espellere l'aria verso l'esterno dell'edificio.

Principali misure in termini di prevenzione ambientale per ridurre la diffusione del MT all'interno di spazi confinati

La diffusione del MT in ambienti confinati è spesso condizionata da fattori ambientali quali la ventilazione, l'umidità degli ambienti, la differenza di pressione tra interno ed esterno e la cubatura degli ambienti stessi. Ai fini di stimare una diluizione della carica di MT presente nell'aria degli ambienti confinati è utile ricordare come questa sia condizionata dai ricambi d'aria per ora (*air changes per hour* -ACH-) che caratterizzano quell'ambiente. A questo proposito le LG del CDC ^[1] forniscono dati che possono essere di supporto nello stimare la ventilazione naturale/meccanica degli ambienti confinati. La stima del valore di ACH equivale al flusso d'aria di scarico (Q piedi cubici al minuto [cfm]) diviso per il volume della stanza (V piedi cubici) moltiplicato per 60. $[ACH = (Q \div V) \times 60]$. (1 metro cubo corrisponde a 35,3147 piedi cubi).

Al fine di stimare la permanenza del MT negli ambienti confinati, in cui non siano disponibili sistemi per la purificazione dell'aria, si rimanda alla **Tabella 2**.

N° ricambi d'aria/ora	Tempo necessario (minuti) per la rimozione di particelle aerotrasmesse con efficacia del:	
	99%	99,9%
2	138	207
4	69	104
6	46	69
12	23	35
15	18	28
20	7	14
50	3	6

Tabella 2. Numero ricambi d'aria/ora e tempo necessario per la rimozione del 99% e del 99,9% di particelle contaminanti trasmesse per via aerea (*airborne transmission*) ^[17].

La Tabella sopra riportata è stata inserita al fine di fornire uno strumento di supporto alla VdR nella stima delle tempistiche necessarie a consentire un completo ricambio d'aria in un ambiente confinato non dotato di sistemi di ventilazione artificiale. Le condizioni atmosferiche, il gradiente di pressione interno-esterno, la temperatura e l'umidità sono le principali variabili influenzanti il processo di ventilazione naturale degli ambienti confinati.

In contesti di isolamento respiratorio, invece, sono indicate misure aggiuntive di prevenzione quali filtri HEPA o, in alternativa, il sistema utilizzante UVG.

La normativa vigente ^[18, 19], nel contesto nazionale, indica come le stanze a pressione negativa debbano soddisfare almeno le seguenti specifiche tecnologiche:

- mantenimento di una pressione negativa continua (2.5 Pascal) rispetto alla pressione a livello del corridoio con controlli seriatî della pressione o continui attraverso dispositivi automatici
- stanze sigillate all'esterno e dotate di dispositivi che facciano chiudere automaticamente le porte e ventilazione assicurata ≥ 12 ricambi d'aria per ora per le stanze di nuova costruzione e ≥ 6 ricambi d'aria per ora per quelle già esistenti
- aria emessa direttamente all'esterno e lontano da riprese d'aria. In caso di impossibilit  e di conseguente ricircolo dell'aria, necessaria filtrazione attraverso filtri HEPA.

I sistemi UVG sono deputati all'inattivazione dei MT aerodispersi. I sistemi UVG possono essere collocati nell'ambito di sistemi di aspirazione dell'aria ambientale. Questo strumento pu  essere utilizzato come opzione preventiva ambientale complementare sia in strutture sanitarie (es., pronto soccorso) sia in *congregate settings* e altre tipologie di ambiente confinato dove la ventilazione non pu  essere adeguata. I fattori che determinano l'efficacia del sistema UVG in un ambiente confinato riguardano la progettazione (apparecchi a parete), la capacit  di azione nel raggio germicida e la buona miscelazione dell'aria presente nell'ambiente. Il sistema UVG non costituisce un sistema di ventilazione degli ambienti confinati e, pertanto, necessita che venga adottato nel contesto di tecnologie a ventilazione meccanica. I dispositivi, se non mantenuti o se installati in modo errato, possono essere potenzialmente pericolosi per i soggetti/lavoratori causando dermatosi o fotocheratiti ^[20].

Mphahlele e colleghi ^[21] hanno condotto uno studio randomizzato controllato volto a testare l'efficacia della disinfezione dell'aria attraverso un sistema UVG. A tal fine lo studio   stato condotto su due gruppi (controllo e intervento) di cavie (*guinea pigs* – porcellini d'india). Il gruppo di controllo (n=90)   stato inserito in un ambiente dove l'aria era aspirata da camere a pressione negativa dove erano presenti soggetti affetti da TB polmonare contagiosa. Il gruppo d'intervento (n=90), inserito in ambiente analogo, prevedeva la disinfezione

dell'aria tramite sistema UVG. I due gruppi sono stati esposti, nelle modalità sopra descritte, a pazienti contagiosi a giorni alterni per una durata complessiva di 7 mesi (suddivisi in due gruppi d'esposizione a casi di TB contagiosi della durata di 3 e 4 mesi rispettivamente). Sono stati confrontati i tassi di cuti-conversione al TST nei due gruppi. Nel braccio d'intervento, nel gruppo con esposizione di 3 mesi, non sono state riportate cuti-conversioni, mentre per il braccio di controllo sono stati osservati un totale di n= 9 (10%) episodi di cuti-conversione. Nel braccio d'intervento, il gruppo con esposizione di 4 mesi, ha registrato n= 15 (16,7%) episodi di cuti-conversione a fronte dei 49 (54,4%) nel braccio di controllo. Gli Autori riportano come il sistema di disinfezione dell'aria attraverso un sistema UVG abbia registrato una riduzione del 74% dei casi di ITBL tra le cavie, dato che è risultato essere ancora maggiore (80%) se corretto con regressione di *Poisson*.

Nel recente documento di LG del WHO ^[4], in contesti sanitari, è raccomandato l'uso di sistemi UVG, soprattutto in contesti a non alta umidità ambientale, al fine di ridurre la trasmissione di MT nei confronti degli operatori sanitari, dei soggetti che frequentano le strutture sanitarie e di altri soggetti in ambienti ad alto rischio di trasmissione di TB. Nello stesso documento i sistemi di ventilazione (naturale, artificiale e con utilizzo di filtri HEPA) sono raccomandati per ridurre la trasmissione del MT in contesti sanitari o in contesti ad alto rischio di trasmissione del MT.

Secondo le meno recenti LG dei CDC ^[1], i dispositivi con filtri HEPA possono essere utilizzati per filtrare/rimuovere i *droplet nuclei* attraverso dispositivi di ricircolo dell'aria nel medesimo ambiente confinato, oppure attraverso sistemi di ricircolo dell'aria che prevedano lo scarico della stessa all'esterno di una struttura/ambiente. La loro efficienza deve garantire la rimozione del 99.7% delle particelle. I sistemi di filtrazione dell'aria con dispositivi HEPA possono essere utilizzati anche nel contesto di camere a pressione negativa che prevedano l'immissione di aria nei sistemi di ventilazione dell'edificio, qualora non sia possibile lo scarico diretto dei flussi d'aria verso l'esterno.

Un'*overview* (**Tabella 3**) delle strategie indicate in materia di prevenzione ambientale in stanze a pressione negativa/d'isolamento respiratorio è stata condotta da Lee nell'anno 2016 ^[22]. Le LG riportate sono state prodotte dal CDC ^[1], dall' *American Society of Heating, Refrigerating and Air Conditioning Engineers* (ASHRAE) ^[23], dall' *American Institute of Architects* (AIA) ^[24] e da esperti Sud Coreani ^[25].

	Korean regulation ¹⁴	CDC ⁷	ASHRAE ¹³	AIA ¹¹
Room designation	NPIR	AIIR	AIIR	AIIR
Total ACH	Prefer ≥12 (minimum ≥6)	Prefer ≥12 (minimum ≥6)	>12	≥12
In-room HEPA recirculation allowed?	Yes	Yes	No	No
Total ACH can include HEPA recirculation?	Yes	Yes	No	No
Minimum outside ACH	2	Different among selected areas	2	2
Minimum room pressure differential	≥2.5 Pa	≥0.01" W.G.	≥0.01" W.G.	≥0.01" W.G.
Upper-air or in-duct UVGI allowed?	Not addressed	Yes, but not in lieu of ventilation	Not addressed	Yes, but not in lieu of ventilation
Anteroom required?	Yes	No	May be desirable	Noted as general option, required for protective environment isolation rooms for airborne infection isolation
Minimum anteroom ACH	Not addressed	10	10	10
Monitoring of negative pressure	Install manometers	Check daily while being used for isolation	Not addressed	Not addressed

NPIR: negative pressure isolation room

AIIR: airborne infection isolation room

Tabella 3. Strategie in materia di prevenzione ambientale in stanze a pressione negativa/d'isolamento respiratorio (da Lee nell'anno 2016 ^[22])

Statements:

- I ricambi d'aria costituiscono uno strumento per diluire la carica micobatterica negli ambienti confinati, in ambienti non dedicati alla diagnosi e cura di pazienti con TB contagiosa.
- Il sistema di ventilazione con filtro HEPA è preferibile nel contesto delle camere d'isolamento respiratorio a pressione negativa per ottenere la decontaminazione dell'aria in ambito di prevenzione ambientale.
- Il sistema UVG rappresenta uno strumento per il controllo ambientale del MT in contesti ad aumentato rischio di trasmissione del MT.

Dispositivi di protezione individuale idonei alla prevenzione del MT e indicazioni per un loro corretto utilizzo in ambito occupazionale

CDC e NIOSH classificano diverse tipologie di respiratori/filtranti facciali. Per lo specifico interesse delle presenti LG, le classi di respiratori/filtranti facciali includono i dispositivi della serie N (non resistente all'olio), con il 95%, il 99%, e 100% (99,7%) di efficienza di filtrazione, rispettivamente, quando stressati con particelle di 0,3 μm di diametro. In materia di prevenzione della trasmissione della TB, le LG esaminate raccomandano filtranti facciali che soddisfino (o superino) gli standard N95 stabiliti da CDC/NIOSH o gli standard FFP2, certificati "European Conformity" (CE). La scelta del filtrante facciale deve tenere conto della *magnitudo* dell'esposizione al MT, ad esempio, durante manovre che facilitano la diffusione dei *droplet nuclei* (es., broncoscopie o induzione della tosse) può essere considerata l'adozione di un filtrante a maggiore efficienza di filtrazione rispetto a un filtrante N95. Alcuni filtranti N95 sono dotati di una valvola di esalazione in prossimità della bocca, volta a ridurre la resistenza di espirazione, rendendo il respiro più agevole: tali dispositivi possono essere più indicati, ad esempio, per i lavoratori asmatici. All'oggi non esiste un singolo filtrante facciale universalmente adatto a tutti i lavoratori. In letteratura, sono presenti studi ^[26] che dimostrano come quasi tutti i lavoratori possano trovare il filtrante facciale adatto in seguito all'esecuzione di appropriati *fit test*. Esistono due strategie per condurre i *fit test*: un metodo quantitativo (QNFT), considerato come *gold standard*, e un metodo qualitativo (QLFT). Il QNFT consiste in una valutazione computerizzata basata sulla misurazione di particelle presenti nell'aria respirata in rapporto alle particelle presenti all'interno della zona di respirazione (spazio compreso tra il piano cutaneo e il filtrante facciale). Il QLFT misura la rilevazione soggettiva circa la presenza di un agente irritante nell'aria respirata (es., acetato di isoamile). In letteratura sono presenti dati contrastanti circa il superamento del *fit test* con l'utilizzo di filtranti facciali N95; alcuni studi riportano un corretto adattamento dei filtranti facciali inferiore al 69% dei soggetti testati ^[27, 28], altri studi hanno suggerito un tasso di superamento del test in almeno il 90% dei soggetti ^[29, 30]. L'addestramento nell'indossare un filtrante facciale può aumentare la percentuale di soggetti che superano il *fit test*, comportando un aumento della protezione in seguito all'utilizzo di questi dispositivi ^[29, 31]. Il documento del WHO ^[4] indica come sia indispensabile che gli operatori sanitari utilizzino i filtranti facciali appropriati in contesti in cui siano previsti specifici programmi di prevenzione respiratoria. Questo al fine di evitare esposizioni non ben identificate dovute a comportamenti di eccessiva sicurezza da parte degli operatori sanitari

non adeguatamente formati o addestrati. L'attuazione di specifici programmi di prevenzione respiratoria viene raccomandata in tutti i contesti sanitari dediti all'identificazione e al trattamento (*treatment and care*) di casi di TB contagiosa. Nel documento del WHO è stata condotta una revisione sistematica senza meta-analisi circa l'impatto dei DPI respiratori sulla malattia/infezione tra gli operatori sanitari. Sono stati inclusi n= 9 studi originali in contesti sia ad alta sia a bassa incidenza. È stato riportato come l'utilizzo dei DPI abbia prodotto una riduzione del numero di casi di ITBL tra gli operatori sanitari, tuttavia l'impatto di questa misura preventiva variava considerevolmente negli studi inclusi. Nessuno degli studi è stato condotto in contesti non sanitari. La revisione ha indagato l'effetto dell'utilizzo dei DPI sulla prevenzione delle cuti-conversioni negli operatori sanitari, riportando una riduzione assoluta del 4,3% (fino al 14,8%) in seguito all'introduzione dell'intervento protettivo. Tra i n= 9 studi inclusi nella revisione sistematica, solo n= 2 hanno riportato l'utilizzo del *fit test* prima dell'uso dei DPI. Gli Autori riportano come questo aspetto possa aver influenzato i risultati ottenuti a fronte di un non corretto utilizzo dei DPI. Il *panel* di esperti del WHO ha pertanto valutato la qualità delle evidenze come molto bassa.

Lee e colleghi ^[31] hanno valutato una strategia di selezione dei filtranti facciali di tipo N95 (filtrante facciale di tipo FFP2), certificati dal *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), nel contesto dell'adozione di un programma di valutazione dei DPI volti a ridurre la trasmissione del MT. Sono stati considerati n= 5 filtranti facciali di diverse case produttrici. All'inizio sono stati reclutati n= 40 soggetti per i *fit test* di tipo quantitativo. Il test risultava superato in un range compreso tra l'8% e il 95% dei soggetti, a seconda del dispositivo utilizzato. La differenza di genere non ha influenzato l'esito positivo del *fit test*. Tra i n= 5 filtranti facciali testati, n= 2 in particolare hanno registrato una *performance* migliore in termini di *fit test* (90% e 98% rispettivamente). In seconda battuta il test è stato proposto a n=1.850 soggetti, con un superamento pari al 98% (1793/1830) e all'88% (50/57) rispettivamente per i due filtranti selezionati (*Aearo Corporation respirator -TC 84A-2630-* e *3M Company respirator -TC 84A-0006-* rispettivamente). A n= 1.843 soggetti (99,6%) sono stati consegnati in dotazione, con successo, i dispositivi di uno o dell'altro marchio. In un'analisi successiva gli Autori hanno stimato la possibile riduzione del rischio di infezione da MT offerto da n= 5 diversi filtranti facciali. Gli Autori hanno stimato come il respiratore con il tasso di superamento del test più elevato (95%) abbia ridotto il rischio di infezione da MT del 95%, mentre il respiratore con la performance più bassa (8%) abbia determinato una riduzione del rischio di infezione del 70%. Gli Autori indicano come i programmi

di prevenzione per la trasmissione del MT possano essere più efficaci qualora si preveda la selezione dei filtranti facciali in base all'esecuzione di *fit test* quantitativo su un campione di lavoratori.

I *fit test* devono essere condotti durante l'intervento di formazione e addestramento in materia di prevenzione della trasmissione di patogeni trasmissibili per via aerea, prima della potenziale esposizione al fattore di rischio, e ripetuti periodicamente in base al processo di valutazione dei rischi specifici ^[1]. L'intervento di formazione e addestramento può avere impatto positivo anche sul *fit check*, ovvero sul controllo che il lavoratore applica circa il corretto utilizzo e posizionamento del filtrante facciale. Le metodiche identificate per il *fit check* sono definite a pressione positiva e a pressione negativa: se il soggetto che indossa il filtrante avverte la fuoriuscita di aria intorno alla guarnizione del dispositivo durante l'espiazione o se il respiratore non viene aspirato verso il viso durante l'inspirazione, il *check* non ha avuto esito positivo e risulta pertanto di minor efficienza. Questa tipologia di controllo non rappresenta un valido strumento per la sostituzione del *fit test*, tuttavia costituisce un metodo fruibile e riproducibile che può rappresentare uno spunto per la rivalutazione del filtrante facciale in uso, pur tenendo conto della bassa specificità e sensibilità anche in confronto al QLFT.

Statements:

- *I filtranti facciali respiratori consigliati per ridurre la trasmissione del MT da un caso contagioso sono rappresentati dai filtranti di tipo N95 o FFP2.*
- *Al fine di un corretto utilizzo dei DPI è consigliato eseguire un fit test (preferibilmente di tipo quantitativo) prima dell'esposizione al rischio specifico. Si consiglia di effettuare periodicamente programmi di formazione mirata e di addestramento circa il corretto utilizzo dei filtranti facciali.*
- *In caso di alto rischio di esposizione al MT, (es., esecuzione di broncoscopia) si consiglia di prendere in considerazione l'adozione di DPI con maggiore capacità filtrante (es., FFP3), previa esecuzione del fit test.*

Vaccinazione con bacillo di *Calmette-Guérin*

Introduzione

Il vaccino con bacillo di *Calmette-Guérin* (BCG) è un preparato derivante da vaccini vivi attenuati derivati dal *Mycobacterium bovis*. Il preparato, in origine, è stato sviluppato presso l'Istituto Pasteur di Parigi tra il 1908 e il 1921. I preparati introdotti in commercio successivamente hanno subito modifiche nella preparazione in laboratorio. Queste modifiche apportate in vitro hanno conferito ai diversi ceppi prodotti delle caratteristiche di immunogenicità eterogenee; tuttavia, non è chiaro come le modifiche apportate in vitro si riflettano in vivo in termini di efficacia protettiva nei confronti della malattia tubercolare nell'uomo. È noto come i ceppi di BCG disponibili attualmente siano differenti l'uno dall'altro, anche rispetto ai loro "antenati"; non sono inoltre disponibili *markers* di protezione per questo preparato^[32]. In virtù di queste differenze, sono necessari ulteriori studi volti a indagare l'effetto di queste differenze genetiche anche al fine di individuare i preparati vaccinali dotati di maggior efficacia.

Efficacia della vaccinazione con BCG nei confronti delle forme di TB attiva, in Paesi a bassa incidenza, in contesti occupazionali

Una revisione condotta da Brewer e Colditz nel 1995^[33] ha indagato il ruolo della vaccinazione con BCG negli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati (es., allievi infermieri) nei confronti della prevenzione di forme di TB polmonare. La revisione ha incluso n= 12 studi (2 RCTs, 2 studi di coorte prospettici, 1 studio controllato nel tempo - *historically controlled study*, 1 studio di coorte retrospettivo e 6 studi non analitici). Gli studi di coorte (*cohort trials*) sono stati condotti in USA, in Norvegia e in Canada, a partire dall'anno 1925 fino all'anno 1952. Gli Autori riportano come l'efficacia della vaccinazione con BCG sia risultata maggiore (85%) nel personale infermieristico dedicato all'assistenza dei pazienti con TB contagiosa nel contesto di sanatori, rispetto al personale sanitario non infermieristico dei sanatori stessi (efficacia pari all'80%) e rispetto agli allievi infermieri operanti in altri contesti ospedalieri (efficacia pari al 75%). Gli Autori riportano come i pochi dati relativi agli operatori sanitari, sia vaccinati sia non vaccinati, abbiano inficiato la qualità dello studio impedendo un'analisi meta-analitica quantitativa circa l'effetto protettivo della vaccinazione con BCG nei confronti della malattia tubercolare in questa categoria. Gli Autori riportano come, in base ai dati analizzati, la

vaccinazione con BCG possa avere effetto protettivo nei confronti degli operatori sanitari con precedente TST negativo, soprattutto nei contesti di epidemie nosocomiali dovute a ceppi di MDR-TB.

Marcus e colleghi ^[34] hanno condotto uno studio utilizzando un modello di simulazione markoviano al fine di comparare il numero di casi di malattia tubercolare e di decessi dovuti a TB in operatori sanitari vaccinati con BCG e in operatori sanitari inseriti in programmi di sorveglianza sanitaria dell'ITBL con TST e in eventuale trattamento con isoniazide (INH) a seguito della diagnosi di ITBL. Gli Autori sono partiti da dati di letteratura circa l'efficacia della vaccinazione con BCG nei confronti dell'infezione pari al 50%, ipotizzando che i soggetti BCG vaccinati con ITBL avessero la stessa probabilità di sviluppare malattia attiva rispetto ai soggetti non vaccinati con ITBL. Hanno traslato questa ipotesi nell'analisi di sensibilità assumendo che la vaccinazione con BCG riducesse il rischio di malattia del 50%. Per quanto concerne l'efficacia del trattamento dell'ITBL nei confronti della progressione da infezione a malattia è stato considerato un valore pari al 70%, tenendo in considerazione i *gap* dovuti alla non aderenza al trattamento con INH e agli effetti riconducibili a reazioni avverse dovute allo stesso. Gli Autori hanno ipotizzato come per operatori sanitari operanti in contesti con incidenza d'ITBL pari all'1% siano attesi n= 235 casi di TB attiva e n= 9 decessi in 10 anni su una coorte di 100.000 lavoratori di questo settore. Gli Autori hanno riportato come la strategia combinata TST + eventuale trattamento con INH (efficacia del trattamento pari al 70% e *compliance* al trattamento pari al 100%) possa prevenire n= 24 casi di TB e n= 1 decesso (in 10 anni, su una coorte di 100.000 operatori sanitari) registrando n= 1 reazione avversa letale e n= 301 reazioni avverse a INH. Gli Autori hanno riportato come la strategia perseguita con BCG vaccinazione possa prevenire n= 116 casi di TB e n= 4 decessi (in 10 anni, su una coorte di 100.000 operatori sanitari) registrando n= 500 reazioni avverse a BCG. Lo studio, tuttavia è stato condotto attraverso un modello markoviano (probabilistico) e presenta diversi limiti. Tra questi, ad esempio, non è stato indagato l'effetto protettivo della vaccinazione con BCG dopo 10 anni dalla somministrazione del preparato vaccinale; non sono stati considerati schemi di trattamento profilattico per ITBL più efficaci e gravati da minor incidenza di reazioni avverse (es., Rifampicina 600 mg/die per 4 mesi); non sono stati considerati lavoratori a maggior rischio per TB a causa di condizioni di iper-suscettibilità individuale (es., HIV positivi). Gli Autori, inoltre, riportano come siano necessari studi prospettici randomizzati al fine di esprimere raccomandazioni basate sull'evidenza circa l'efficacia delle due strategie considerate.

In Paesi a bassa incidenza sono attualmente presenti pochi studi di qualità riguardanti il contesto occupazionale. Di seguito, si riportano le LG considerate nella redazione del presente documento al fine di offrire una *overview* delle attuali raccomandazioni internazionali in contesti occupazionali a bassa incidenza.

I CDC ^[35] indicano come la possibilità di vaccinare gli operatori sanitari con BCG debba essere presa in considerazione dalla presenza delle seguenti condizioni: 1) *setting* dove sia presente un'elevata percentuale di pazienti affetti da TB resistente a rifampicina e INH; 2) documentata trasmissione (*ongoing transmission*) d'infezione dovuta a ceppi TB-MDR a operatori sanitari; 3) insuccesso delle misure generali di prevenzione e protezione per il controllo della TB.

Il *National Health Service* (NHS - UK), nel documento redatto in collaborazione con il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) nell'anno 2011 ^[36], indica come la vaccinazione con BCG debba essere offerta agli operatori sanitari (indipendentemente dall'età anagrafica) non vaccinati che abbiano contatti con pazienti contagiosi o con materiali contaminati che abbiano un TST o un IGRA negativo.

Le LG Canadesi redatte nel 2014 ^[3] hanno modificato una raccomandazione effettuata nelle edizioni precedenti dove veniva indicata la vaccinazione con BCG per gli operatori sanitari che avevano in programma un soggiorno in Paesi ad alta incidenza per TB. Attualmente, infatti, in considerazione dell'assenza di prove dell'efficacia della BCG in tale contesto, questa indicazione non è più raccomandata. Il documento riporta come la vaccinazione possa essere presa in considerazione per i viaggiatori che pianifichino soggiorni prolungati in Paesi ad alta incidenza di TB e che non possano essere sottoposti a programmi di sorveglianza sanitaria per ITBL o chemioprolifassi per ITBL, oppure nei casi di esposizione a ceppi di TB-MDR.

La revisione sistematica di Bo e Zotti ^[37] è stata condotta per indagare le politiche nazionali circa la raccomandazione della vaccinazione con BCG negli operatori sanitari nel contesto europeo. Dei n=24 studi inclusi nella revisione, n=4 studi erano "*legal acts*", n=4 erano studi che descrivevano le strategie di vaccinazione con BCG nel contesto europeo, n=16 erano LG pubblicate in *setting* specifici. La revisione ha descritto le raccomandazioni vigenti in tema di BCG vaccinazione negli operatori sanitari in alcuni Paesi europei (Austria, Belgio, Bosnia Herzegovina, Francia, Germania, Italia, Irlanda, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Spagna, Svezia, UK). In n=4 Paesi la vaccinazione con BCG è obbligatoria o raccomandata (Bosnia Herzegovina, Francia, Norvegia, UK) negli operatori sanitari/operatori sanitari e

soggetti a essi equiparati, con test preliminare per ITBL (TST) negativo. In n=5 Paesi (Belgio, Italia, Polonia, Spagna e Svezia) la raccomandazione circa la BCG vaccinazione è espressa per gli operatori sanitari esposti ad aumentato rischio per MDR-TB, in contesti dove le misure preventive non abbiano avuto successo o non siano applicabili (es., soggetti che non possano assumere il trattamento profilattico in ottica preventiva per ITBL; operatori sanitari che espletino la loro mansione per lunghi periodi in Paesi ad alta incidenza di TB). In Irlanda, la vaccinazione BCG è raccomandata in operatori di età <35 anni, con TST negativo, e con esposizione a pazienti infettivi/materiali contaminati. Negli operatori sanitari con età >35 anni, la raccomandazione circa l'esecuzione della vaccinazione con BCG deve essere effettuata considerando il Paese di provenienza e il *setting* lavorativo relativo all'esposizione a casi contagiosi (es., unità di trattamento di MDR/XDR-TB; unità di trattamento dei pazienti immunocompromessi). Le LG austriache, olandesi, tedesche e portoghesi non raccomandano la vaccinazione con BCG negli operatori sanitari. Gli Autori, nella sezione dedicata alla discussione, constatano come la valutazione del rischio (individuale e di esposizione a casi contagiosi) sia un elemento centrale per i decisori circa la raccomandazione di vaccinare gli operatori sanitari con BCG. Ad esempio, in contesti a bassa incidenza, i casi di TB contagiosa, tipicamente raggruppati in popolazioni ad aumentato rischio, possono avere incidenza aumentata nel contesto di grandi agglomerati urbani. Gli Autori riportano come, ad esempio, nell'anno 2001, i dati epidemiologici relativi all'incidenza di malattia tubercolare a Londra e Parigi fossero rispettivamente di 38 e 48,4 casi ogni 100.000 abitanti. Questo dato epidemiologico era pertanto equiparabile a contesti ad alta incidenza di TB. Inoltre, il *trend* in progressivo aumento di assunzione di operatori sanitari provenienti da Paesi ad alta incidenza di TB in UK e in Francia ha orientato la scelta dei decisori circa la raccomandazione alla vaccinazione con BCG in questa categoria di lavoratori.

In considerazione di quanto riportato in ambito occupazionale, per gli operatori sanitari, si evince come non ci siano strategie uniformi in materia di raccomandazione alla vaccinazione con BCG in *setting* a bassa incidenza. Le strategie adottate nei Paesi a bassa incidenza sono incentrate sull'analisi *multi-step* della valutazione del rischio basata sui seguenti aspetti: 1) contesto epidemiologico in cui si opera in base all'incidenza di TB; 2) tipologia d'esposizione in relazione a casi di TB-MDR); 3) rischio individuale nei casi con specifiche controindicazioni al trattamento profilattico in ottica preventiva per ITBL); 4) misure di prevenzione e protezione adottate nella struttura lavorativa.

Statement:

- In lavoratori a specifico rischio occupazionale con TST/IGRA negativo si consiglia di prendere in considerazione la vaccinazione nelle seguenti condizioni: 1) alto rischio di esposizione a casi di TB-MDR; 2) impossibilità di adottare altre misure preventive e protettive efficaci (es., specifiche controindicazioni a trattamento profilattico in ottica preventiva per ITBL); 3) esposizione professionale in Paesi ad alta incidenza di TB per lunghi periodi di tempo.

Bibliografia

1. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R; CDC. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep* 2005;
2. Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control - National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011;
3. Public Health Agency of Canada (PHAC) - Canadian Thoracic Society (CTS) - Canadian Lung Association (CLA). Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition: 2014. Disponibile su: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html>
4. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control 2019 update;
5. Lawn SD, Zumla AI. 2011. Tuberculosis. *Lancet* 378: 57–72;
6. A.H. van't Hoog, M.W. Langendam, E. Mitchell, F.G. Cobelens, D. Sinclair, M.M.G. Leeflang, K. Lonnroth. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. WHO Report 2013;
7. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007 Sep-Oct;
8. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, Ginsberg A, Swaminathan S, Spigelman M, Getahun H, Menzies D, Raviglione M. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 27;2:16076;
9. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018 Aug 20;
10. WHO - World Health Organization. 2013. Systematic screening for active tuberculosis. Principles and recommendations;
11. Roth V, Garrett D, Laserson K, Starling C, Kritski A, Medeiros E et al. A multicenter evaluation of tuberculin skin test positivity and conversion among health care workers in Brazilian hospitals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;

12. Yanai H, Limpakarnjanarat K, Uthairavit W, Mastro TD, Mori T, Tappero JW. Risk of Mycobacterium tuberculosis infection and disease among health care workers, Chiang Rai, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 Jan;
13. Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Stoltz A, Venter K, Mathebula R, Masotla T, Lubbe W, Pagano M, First M, Jensen PA, van der Walt M, Nardell EA. Surgical face masks worn by patients with multidrug-resistant tuberculosis: impact on infectivity of air on a hospital ward. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May 15;
14. Welbel SF, French AL, Bush P, DeGuzman D, Weinstein RA. Protecting health care workers from tuberculosis: a 10-year experience. *Am J Infect Control.* 2009 Oct;
15. Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcese CA, Salamina G, D'Amico C, Besozzi G, Caggese L. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000 Jan;
16. Stroud LA, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Culver DH, Edlin BR et al. Evaluation of infection control measures in preventing the nosocomial transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in a New York City hospital. *Infect Cont Hosp Epidemiol.* 1995;
17. ASHRAE 2013, modificata da: Schulster LM, Chinn RYW, Arduino MJ, Carpenter J, Donlan R, Ashford D, Besser R, Fields B, McNeil MM, Whitney C, Wong S, Juraneck D, Cleveland J. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations from CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Chicago IL; American Society for Healthcare Engineering/American Hospital Association; 2004.
18. Misure di prevenzione e controllo della tubercolosi - Circolare 23 agosto 2011;
19. Prevenzione della tubercolosi negli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati - Accordo Stato-regioni 7 febbraio 2013
20. Talbot EA, Jensen P, Moffat HJ, Wells CD. Occupational risk from ultraviolet germicidal irradiation (UVGI) lamps. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;
21. Mphahlele M, Dharmadhikari AS, Jensen PA, Rudnick SN, van Reenen TH, Pagano MA, Leuschner W, Sears TA, Milonova SP, van der Walt M, Stoltz AC, Weyer K, Nardell EA. Institutional

- Tuberculosis Transmission. Controlled Trial of Upper Room Ultraviolet Air Disinfection: A Basis for New Dosing Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Aug 15;
22. Lee JY. Tuberculosis Infection Control in Health-Care Facilities: Environmental Control and Personal Protection. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016 Oct;
 23. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers. 2003 ASHRAE handbook: HVAC applications. Atlanta: American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers – 2003;
 24. American Institute of Architects. Guidelines for design and construction of health care facilities. Washington, DC: American Institute of Architects - 2006;
 25. National hospitalization (isolation) wards and operating management [Internet]. Sejong: Korea Ministry of Government Legislation – 2011;
 26. Shaffer RE, Janssen LL. Selecting models for a respiratory protection program: what can we learn from the scientific literature? *Am J Infect Control* 2015;
 27. Lam SC, Lee JK, Yau SY, Charm CY. Sensitivity and specificity of the user-seal-check in determining the fit of N95 respirators. *J Hosp Infect* 2011;
 28. Yu Y, Jiang L, Zhuang Z, Liu Y, Wang X, Liu J, et al. Fitting characteristics of N95 filtering-facepiece respirators used widely in China. *PLoS One* 2014;
 29. McMahon E, Wada K, Dufresne A. Implementing fit testing for N95 filtering facepiece respirators: practical information from a large cohort of hospital workers. *Am J Infect Control* 2008;
 30. Coffey CC, Lawrence RB, Campbell DL, Zhuang Z, Calvert CA, Jensen PA. Fitting characteristics of eighteen N95 filtering-facepiece respirators. *J Occup Environ Hyg* 2004;
 31. Lee K, Slavcev A, Nicas M. Respiratory protection against *Mycobacterium tuberculosis*: quantitative fit test outcomes for five type N95 filtering-facepiece respirators. *J Occup Environ Hyg* 2004;
 32. Behr MA. BCG--different strains, different vaccines? *Lancet Infect Dis.* 2002 Feb;
 33. Brewer, T. F., & Colditz, G. A. (1995). Bacille Calmette-Guerin Vaccination for the Prevention of Tuberculosis in Health Care Workers. *Clinical Infectious Diseases*;
 34. Marcus AM, Rose DN, Sacks HS, Schechter CB. BCG vaccination to prevent tuberculosis in health care workers: a decision analysis. *Prev Med.* 1997;

35. Centers for Disease Control and Prevention - Division of Tuberculosis Elimination. Tuberculosis – Vaccines. Url: <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/vaccines.htm> (ultima revisione 15 marzo 2016);
36. Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control - National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011;
37. Bo M, Zotti CM. European policies on tuberculosis prevention in healthcare workers: Which role for BCG? A systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Nov.

INDICAZIONI OPERATIVE E RAZIONALE PER L'INDAGINE SUI CONTATTI DI CASI DI TUBERCOLOSI CONTAGIOSA

Introduzione

Sono definiti *spreader* i soggetti affetti da TB polmonare o laringea attiva ^[1-4]. I criteri per diagnosticare tali condizioni vengono identificati attraverso la presenza di cavitazioni polmonari, compatibili con la diagnosi di malattia tubercolare polmonare attiva ^[5], o la presenza di campioni biologici respiratori che evidenzino la presenza di bacilli alcol-acido-resistenti (AFB/BAAR) all'esame microscopico. I soggetti con un esame microscopico negativo su campione di espettorato (AFB negativo) hanno meno probabilità di essere affetti da TB attiva, ma hanno comunque possibilità d'infettare altri soggetti. La TB contagiosa è trasmissibile per via aerogena, infatti sono aneddotici i casi di trasmissione dell'infezione da focolai di TB extra-polmonare, es.: aerosolizzazione ^[6,7] del MT. La trasmissibilità del MT è maggiore qualora sia identificata la presenza di AFB all'esame microscopico effettuato su espettorato un'indagine sui contatti deve essere avviata in seguito ad una positività dell'analisi microscopica dell'espettorato, o, in caso ci sia il fondato sospetto di una diagnosi di TB (polmonare o laringea). LG internazionali analizzate nel presente capitolo indicano come una positività all'analisi di questi campioni possa essere considerata equivalente rispetto a una positività dell'espettorato ^[1,2,8]. Qualora l'esame dell'espettorato identifichi la presenza di micobatteri non tubercolari (NTM) deve essere presa in considerazione l'opportunità di avviare l'indagine sui contatti in attesa dell'esame colturale.

Nel contesto sanitario, il contatto con ferite chirurgiche e con sedi di TB extra-polmonare o ascessi, così come le autopsie non costituiscono sorgenti tipiche di infezione/malattia, a meno che le procedure eseguite non producano aerosolizzazione del MT. L'esecuzione di alcune procedure particolari (cauterizzazione elettrica, e taglio con utensili elettrici) qualora eseguite su tessuti infetti senza le opportune precauzioni, costituirebbero potenziali fonti di trasmissione/contagio. Nel caso di aerosolizzazione di una lesione con presenza di MT, c'è indicazione circa l'inserimento nell'indagine sui contatti di tutti i presenti nella stanza al momento dell'esecuzione della procedura. Una trasmissione insolita è descritta in seguito all'inoculazione diretta di MT tramite uno strumento contaminato. La trasmissione percutanea risulta tuttavia inusuale per i lavoratori che non siano operatori sanitari. La trasmissione da animale a umano di TB in contesti domestici non è stata confermata, i contatti umani pertanto devono essere designati come a bassa priorità ^[9]. Il grado di trasmissibilità

per le procedure che inducono emissione di aerosol (ad esempio, intubazione, broncoscopia, o necroscopia) eseguita su un animale avente TB è sconosciuto. Tuttavia, queste procedure sono suscettibili di creare aerosol e quindi di causare l'inalazione del MT. Se durante queste manovre ad alto rischio, non fossero adottate le precauzioni standard, gli operatori andrebbero inseriti nell'indagine sui contatti. Un'indagine sui contatti per tali scenari dovrebbe essere basata sull'identificazione di soggetti nella medesima stanza al momento dell'esecuzione della procedura di cui sopra, nonché, considerando il flusso d'aria nella stanza e la relativa aerazione

Il grado di trasmissibilità per le procedure che inducono emissione di aerosol (ad esempio, intubazione, broncoscopia) eseguita su un animale avente TB è sconosciuto. Tuttavia, queste procedure sono suscettibili di creare aerosol e quindi di causare l'inalazione del MT. Se durante queste manovre ad alto rischio, non fossero adottate le precauzioni standard, gli operatori andrebbero inseriti nell'indagine sui contatti. Un'indagine sui contatti per tali scenari dovrebbe essere basata sull'identificazione di soggetti nella medesima stanza al momento dell'esecuzione della procedura di cui sopra, nonché, considerando il flusso d'aria nella stanza e la relativa aerazione.

Ai fini dell'indagine sui contatti, la definizione di periodo infettivo non viene più soddisfatta qualora i contatti non siano più esposti al paziente fonte (es., paziente in isolamento respiratorio) o, in alternativa quando i seguenti criteri sono soddisfatti: -1) Il paziente fonte sta ricevendo un trattamento efficace (con prova laboratoristica dei risultati di suscettibilità al MT) per almeno due settimane -2) Il paziente fonte è rispondente al trattamento (es., negatività dell'espettorato su striscio rilevata al microscopio in tre campioni consecutivi).

Affidabilità delle tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) nell'individuazione di forme di TB contagiosa per l'avvio di indagine sui contatti

L'esame colturale rappresenta il *gold standard* per il rilevamento del MT su campione di espettorato, questa tipologia d'indagine, sebbene spesso porti risultati in tempi non rapidi, dovrebbe essere sempre avviata/utilizzata qualora ci fosse un sospetto di caso di TB.

I test di amplificazione genica (NAAT), come la PCR o il test GeneXpert (test rapido di amplificazione genica denominato Xpert MTB/RIF che permette una valutazione preliminare per la presenza di MDR-TB ^[10, 11])

possono confermare rapidamente la diagnosi di TB e distinguere MT da MNT in un soggetto con positività all'esame dell'espettorato. Risultati positivi per entrambi i test (NAAT e AFB) sono fortemente suggestivi di diagnosi di TB attiva e quindi il trattamento per malattia tubercolare dovrebbe essere iniziato il prima possibile senza attendere i risultati dell'esame colturale. La coltura rimane il *gold standard* per la conferma di laboratorio della TB ed è necessaria per l'isolamento dei micobatteri batteri per DST (*Drug susceptibility testing* – farmacoresistenza) e per la loro genotipizzazione.

Nella revisione sistematica di Greco et al. ^[12] lo studio partiva dall'ipotesi che l'esecuzione di PCR *in-house* (hPCR ovvero su una PCR tarata e saggiata in uno specifico laboratorio), potesse o meno accelerare la diagnosi differenziale circa l'individuazione di MT e MNT. Una revisione sistematica e una meta-analisi sono state condotte ai fini di indagare la sensibilità e la specificità dell'hPCR per la diagnosi di TB in soggetti con esame microscopico positivo. È stata calcolata l'associazione (OR) tra la probabilità diagnostica in base alla sensibilità e la specificità del test che sono risultate 0,96 (IC, 0,95-0,97) e 0,81 (IC, 0,78 - 0,84) rispettivamente. I test di amplificazione (eseguiti in parallelo e interpretati in modo indipendente rispetto all'esame microscopico diretto) dovrebbero essere adottati di routine per i pazienti con sospetto di TB attiva. Questo consente di ottenere risultati di laboratorio più rapidi con conseguente precoce inizio di trattamento del paziente fonte.

Pang e colleghi ^[13] hanno studiato la performance del test ELISPOT su BAL. Sono state incluse 7 pubblicazioni con 814 soggetti arruolati. Sono state osservate le seguenti *performance* per il test studiato: sensibilità, 0,90 (IC 95%: 0,85-0,94); specificità, 0,80 (IC 95%: 0,77-0,84); valore predittivo positivo, 5,08 (IC 95%: 2,70-9,57); valore predittivo negativo 0,13 (IC 95%: 0,06-0,28). I dati analizzati suggeriscono che il dosaggio ELISPOT del fluido BAL è un utile test diagnostico rapido per la diagnosi di TB polmonare. Tuttavia i risultati di questo test devono essere interpretati in parallelo con i risultati clinici e i risultati dei test convenzionali.

La diagnosi di tubercolosi polmonare all'esame microscopico negativo (SNPT) rimane una sfida clinica. Molti studi suggeriscono che i test NAAT su BAL svolgano un ruolo per l'identificazione di casi SNTP (*smear-negative pulmonary tuberculosis*).

Lo studio di Tian e colleghi ^[14] mira a riassumere l'accuratezza diagnostica complessiva del dosaggio NAAT sul BAL per SNPT. Nella meta-analisi sono stati inclusi un totale di nove studi con 1.214 soggetti. La sensibilità è risultata essere 0,54 [95% IC: 0,48-0,59], la specificità 0,97 (95% CI: 0,95-0,98), il valore

predittivo positivo 12.13 (95% CI: 8,23-17,88), il valore predittivo negativo 0,36 (IC 95%: 0,23-0,56). Le evidenze attuali disponibili hanno indicato che la tecnica NAAT su BAL può giocare un ruolo nella diagnosi SNPT, parallelamente a informazioni cliniche dei pazienti e ai risultati di altri test diagnostici.

È riconosciuto come l'esame microscopico abbia una sensibilità inferiore ^[3-4] rispetto all'esame colturale (in letteratura varia dal 20% all'80%). La sensibilità dell'esame microscopico è maggiore in campioni di espettorato di pazienti con TB polmonare cavernosa mentre si riduce nei pazienti paucisintomatici o con quadri alle radio-immagini non significativi per TB. I campioni extra polmonari sono generalmente pauci-bacillari e di conseguenza l'esame microscopico risulta negativo.

Statements:

- L'esame microscopico per l'identificazione del MT ha una sensibilità inferiore rispetto all'esame colturale in quanto può risultare positivo anche per la presenza di micobatteri non tubercolari (MNT).

- In caso di diagnosi sospetta di TB attiva si consiglia di effettuare il test di amplificazione genica (NAAT / test molecolare) direttamente sul campione biologico, indipendentemente dall'esito dell'esame microscopico diretto.

- In caso di positività al test molecolare si consiglia di avviare l'indagine sui contatti del caso di TB contagiosa.

Parametri da considerare per identificare i contatti efficaci di un caso di TB contagiosa

Nel definire le priorità per l'effettuazione dell'indagine sui contatti è importante identificare alcuni determinanti per la trasmissione del MT tra cui le caratteristiche del paziente indice, la durata e le circostanze dell'esposizione e la suscettibilità individuale dei contatti ^[15,16]. La durata del contatto con il paziente fonte e la prossimità fisica possono rappresentare fattori di esposizione rilevanti: ciò assume particolare importanza

nei contesti di esposizione occupazionale a elevata densità ^[17]. Pertanto, nell'ambito di una indagine sui contatti, risulta importante acquisire informazioni riguardanti l'occupazione, gli orari, le condizioni di lavoro e i contatti sul posto di lavoro preferibilmente durante il primo colloquio con il paziente affetto da TB contagiosa (caso indice - CI). Un'azione consigliata nei documenti analizzati consiste nell'effettuare un sopralluogo nei luoghi di lavoro al fine di comprendere le possibili modalità di trasmissione del MT a terzi. Ottenere un elenco dei dipendenti aggiornato relativo al contesto lavorativo in cui il CI opera può essere utile per la selezione dei contatti, per le modalità di esposizione utili a definire le conseguenti priorità dell'indagine. I contatti occasionali (es., soggetti di passaggio nel luogo di lavoro dove abbia soggiornato il CI) dovrebbero essere designati come contatti a bassa priorità.

La trasmissione del MT è stata riportata su navi militari in navigazione, aerei commerciali, treni passeggeri ^[18-20]. In questi *setting*, la trasmissione è risultata essere poco probabile, e comunque in relazione alla prossimità tra CI e contatto. Fattori favorevoli alla trasmissione del MT sono stati riportati la ventilazione non adeguata e la durata dell'esposizione (ad esempio di un singolo viaggio) > 8 ore (cumulative).

In alcuni contesti occupazionali la trasmissione può avvenire accidentalmente (es., gli incidenti di laboratorio nei siti ove si manipola deliberatamente il MT).

In accordo con il WHO "ogni soggetto con esposizione a un caso indice" è definito contatto ^[1]. Nello specifico viene eseguita la seguente classificazione: - Contatto domestico (*household*): soggetto che ha condiviso lo stesso ambiente confinato per una o più notti o per periodi diurni prolungati con il CI durante i 3 mesi prima dell'inizio della terapia del CI. - Contatto stretto: un soggetto che ha condiviso uno spazio chiuso (es., *congregate settings*), luogo o ambiente di lavoro, in modo continuativo con il CI durante i 3 mesi prima dell'inizio del trattamento. Una quantificazione dell'esposizione, stimata come il tempo trascorso con il CI, è ad alto rischio di errore in quanto soggettiva: per questo motivo, il periodo infettivo per il CI è impostato arbitrariamente a 3 mesi prima dell'inizio del trattamento del caso contagioso o, in alternativa, dalla comparsa dei sintomi compatibili con TB riferiti dal CI ^[2,3]. In relazione alla finestra di contagiosità, è raccomandato considerare l'arco temporale maggiore tra i due (tre mesi o inizio di segni e sintomi compatibili con TB se comparsi precedentemente ai tre mesi dall'inizio del trattamento).

L'indagine sui contatti ha l'obiettivo primario di escludere casi secondari di TB attiva e di individuare tempestivamente i soggetti con ITBL, in particolare i soggetti a maggior rischio per lo sviluppo di TB attiva

entro 1-2 anni dopo l'acquisizione dell'infezione. La ricerca di soggetti con ITBL deve essere effettuata tramite una strategia di indagine dei contatti definita a "cerchi concentrici" o *stone in the pond principle* (principio della pietra nello stagno).

I soggetti da testare prioritariamente (primo cerchio della strategia) vengono individuati sulla base di:

- Procedure ad alto rischio di esposizione a MT: contatti con esposizione durante una procedura medica come broncoscopia, induzione dell'espettorato o autopsia senza le opportune precauzioni (*omissis* DPI appropriati – FFP3). Se durante l'esecuzione di queste procedure ad alto rischio non fossero adottate le precauzioni standard appropriate, gli operatori andrebbero inseriti nell'indagine sui contatti ad alta priorità. Un'indagine sui contatti per tali scenari dovrebbe essere basata sull'identificazione di soggetti nella medesima stanza al momento dell'esecuzione della procedura di cui sopra, nonché, considerando le norme di prevenzione ambientali.
- Tempo di esposizione. Gli studi presenti in letteratura sono principalmente "*report of a contact investigation*": la considerazione del nesso temporale per la definizione di contatto non è puntualmente definita. In contesti a bassa incidenza, non essendoci evidenze scientifiche in merito, sono riportate differenti definizioni temporali di contatto: soggetti che hanno trascorso un periodo di almeno 40-100 ore con CI nei tre mesi precedenti alla diagnosi di TB ^[21]; definizione di contatti stretti per esposizioni al CI >6 ore/settimana e contatto occasionale per esposizione < 6 ore/settimana ^[22]; contatto stretto definito in base all'esposizione >8 ore a settimana con CI ^[23]; contatto definibile per un'esposizione >120 ore/mese ^[24]; contatto definibile per esposizione cumulativa superiore alle 8 ore nel contesto dei trasporti ^[25]. La distinzione tra contatti stretti e casuali richiede, pertanto, ulteriori indagini di qualità. È inoltre ben noto come i contatti casuali possano rappresentare un serbatoio di infezione comunque rilevante, indicando una possibile revisione nell'assegnazione delle priorità "tradizionali".
- In ambito sanitario, risultano, ad esempio, ad alta priorità gli operatori sanitari e soggetti a essi equiparati con un'esposizione temporale ben definita, ma non trasversalmente condivisa (dalle 6 alle 100 ore cumulative di esposizione). Nel secondo cerchio concentrico dell'indagine, ovvero nella classificazione a media priorità, rientrano gli operatori sanitari con un'esposizione (cumulativa) ad un caso di TB (di norma inferiore alle 8 ore) nel caso in cui il paziente abbia un esame microscopico

positivo o minore di 40 ore nel caso in cui l'esame microscopico sia negativo ma l'esame colturale sia positivo. Nel terzo cerchio concentrico rientrano invece i contatti sporadici con il CI.

- Caratteristiche individuali del contatto e del CI^[8]. Nel primo cerchio dell'indagine sui contatti (ovvero nel cerchio definito ad alta priorità) rientrano, in ambito sanitario, gli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati con condizione di immunodeficienza.
- Le caratteristiche ambientali. È riconosciuta l'importanza di considerare gli ambienti condivisi tra contatto e CI come ambito fondamentale d'indagine^[8]. Alcune LG esaminate^[2-3] sottolineano l'importanza di valutare, in questo ambito, l'affollamento e la ventilazione degli ambienti per stimare il rischio di trasmissione di ITBL/TB. La cubatura dell'ambiente e la circolazione dell'aria sono di ausilio nel predire la probabilità di trasmissione di ITBL/TB in uno spazio chiuso^[2,4]. Nell'ambito della valutazione del rischio inerente alla condivisione di spazi confinati tra il CI e i contatti, vengono considerati come indice dimensionale la metratura dello spazio condiviso (ad esempio, "1" è la dimensione di un veicolo o macchina "2" le dimensioni di una camera, "3" le dimensioni di una casa e "4" una dimensione più grande di una casa).

Viene, quindi, parallelamente assegnata una stratificazione delle priorità nell'investigazione dei contatti inerente all'indagine condotta. Alta priorità: 1) contatti domestici, 2) contatti <5 anni di età (non di specifico interesse per il contesto occupazionale), 3) contatti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o con immuno-compromissione, 4) contatti con esposizione durante una procedura medica come broncoscopia, induzione dell'espettorato o autopsia 5) contatti con esposizione in contesti affollati. Priorità intermedia: 1) contatti compresi tra i 5 e 15 anni di età (non di specifico interesse per il contesto occupazionale), 2) contatti la cui esposizione si verifica in aree scarsamente ventilate e per periodi di tempo significativi. A bassa priorità: contatti che non sono includibili nei gruppi ad alta e media priorità.

In occasione di un'indagine sui contatti di casi contagiosi di TB, riveste particolare importanza l'informazione rivolta non solo ai soggetti identificati come ad alta priorità ma anche a tutti i lavoratori del contesto in cui ci sia il sospetto/notifica di un caso contagioso. Spesso, infatti, anche in ambito sanitario non ci sono solide conoscenze in materia di TB in relazione al rischio di trasmissione e alle misure preventive atte a ridurre la trasmissione^[26].

Nel definire la probabilità di progressione da infezione (ITBL) a malattia (TB) viene introdotto il concetto di contatto suscettibile identificato come ad alta priorità.

Nello specifico:

- Migranti provenienti da aree ad alta incidenza di TB ^[27-30];
- Soggetti immunodepressi per la terapia prolungata con corticosteroidi (15 mg di prednisone o suo equivalente per > 4 settimane), chemioterapia o in trattamento con anti-TNF ^[8,31,32]
- Soggetti con co-infezione HIV (correlazione con conta CD4, ART e inizio terapia antiretrovirale combinata, mono-terapia ^[33-35]).
- Soggetti con silicosi ^[36,37];
- Senzatetto ^[38];
- Soggetti con insufficienza renale avanzata ^[39];
- Soggetti trapiantati o con trapianto programmato/in elezione ^[40];
- Soggetti con diagnosi di linfoma di Hodgkin e altri linfomi, leucemie, tumori della testa, del collo e del polmone ^[41].

Nella sintesi delle evidenze di Baxter et al. ^[42] la ricerca ha individuato 112 articoli rilevanti ai fini di una revisione della letteratura. La qualità della letteratura esaminata è stata indicata come bassa. Gli studi analizzati hanno un taglio epidemiologico-descrittivo riportando il numero di casi indice e i relativi contatti inseriti nell'indagine. Al fine di integrare gli elementi descrittivi è stato sviluppato un modello logico per dettagliare le strategie che hanno portato alla conduzione delle indagini nei differenti studi, tra queste l'identificazione dei contatti prioritari, e i metodi di indagine. Comparando i risultati emersi dalle indagini condotte in *setting* specifici e nella popolazione generale non sono emerse differenze significative nel percorso di indagine sui contatti. Nella revisione è emerso come ci sia un consenso circa l'avvio dell'indagine in considerazione delle caratteristiche del caso indice. Non ci sono differenze sostanziali tra i diversi studi circa la caratterizzazione dell'esposizione e le caratteristiche dei contatti. Inoltre, sia nello studio relativo a *setting* specifici che nello studio relativo a popolazioni più ampie l'utilizzo di *social-network* per la mappatura delle connessioni tra caso indice e contatti è risultato uno strumento di supporto per le strategie da seguire. L'indagine in contesti ad alto rischio è risultata prioritaria per l'identificazione dei contatti. Solamente 2 studi hanno analizzato l'efficacia

degli interventi intrapresi e effettuato un'analisi costo-efficacia. Nella revisione condotta, l'indagine sui contatti risulta uno strumento efficace solamente nel caso in cui si raggiungano coperture della popolazione relativamente complete anche in riferimento alla *compliance* circa il trattamento per ITBL. Non sono invece stati identificati elementi ostativi o elementi facilitatori nella gestione delle indagini sui contatti. Il test IGRA viene consigliato come strumento diagnostico per la diagnosi d'infezione tubercolare qualora ci sia una possibile bassa *compliance* all'iter diagnostico con TST (es., lettura del test a 48-72 ore successive alla sua esecuzione). Il test IGRA risulta più impattante da un punto di vista economico. La collaborazione interdisciplinare è stata individuata come strumento per implementare l'efficacia/efficienza delle indagini stesse. Nelle indagini in esame un approccio basato sulla segnalazione da parte del CI dei contatti risulta limitato. La distinzione tra contatti stretti e casuali richiede ulteriori indagini di qualità. È stata inoltre evidenziata l'importanza di considerare gli ambienti condivisi tra contatto e CI come campo fondamentale d'indagine. Lo studio effettuato suggerisce come l'utilizzo di mass-media e di canali di informazione finalizzati alla fornitura di informazioni possano essere efficaci nel migliorare aspetti di comunicazione in comunità e in soggetti ad alto rischio. L'analisi condotta conclude auspicando un approccio valutativo in termini di efficacia nella conduzione dell'indagine sui contatti, unitamente a interventi mirati sulle competenze e sulle capacità del personale che conduce tali indagini compresi i *knowledge beliefs behaviours/attitudes* (KBBs/KABs). Nell'analisi condotta viene anche considerato come i "gestori" delle indagini dovrebbero effettuare un'analisi degli indicatori intermedi di efficacia (indicatori di processo) come, ad esempio, i tempi di identificazione dei *cluster/casi*, la tempestività e l'accuratezza delle indagini, l'informazione ai soggetti inseriti nelle indagini circa segni e sintomi compatibili con TB e la tracciabilità delle indagini effettuate.

La revisione di Fox et al. ^[43] è stata condotta al fine di sviluppare LG a livello globale in ambito di indagine sui contatti di casi di TB contagiosa. È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura e una meta-analisi degli studi che hanno riportato una prevalenza di TB e ITBL e l'incidenza annuale di TB tra i soggetti identificati come contatti. Dopo aver individuato 9.555 articoli, sono stati inclusi nell'indagine 203 studi. In 95 studi effettuati in Paesi a media e bassa incidenza di TB, la prevalenza di TB attiva tra i contatti di casi contagiosi è risultata pari al 3.1% (95% CI 2.2–4.4%, $I^2=99.4\%$); di questi casi attivi, la conferma attraverso indagini microbiologiche è avvenuta in circa un terzo dei casi (1.2% del totale con IC 95% 0,9-1,8%, $I^2=95,9\%$); la prevalenza di ITBL è stata riportata essere del 51,5% (IC 95% 47,1-55,8%, $I^2=98,9\%$). La

prevalenza di TB tra i contatti domestici era del 3,1% (IC 95% 2,1-4,5%, $I^2=98,8\%$) e tra i contatti di pazienti con MDR TB o XDRTB la prevalenza era del 3,4% (IC 95% 0,8-12,6%, $I^2=95,7\%$). I contatti di pazienti affetti da TB contagiosa sono stati considerati come ad alto rischio per lo sviluppo di TB. L'incidenza risultava maggiore nel primo anno successivo all'esposizione. Nella pubblicazione viene sottolineata una sostanziale eterogeneità tra gli studi esaminati.

La revisione sistematica di Shah et al.,^[44] è stata condotta attraverso la selezione di 25 studi caratterizzati dalla gestione delle indagini sui contatti domestici di casi fonte con TB MDR. Sebbene nella letteratura scientifica sia noto come i contatti domestici di casi di TB polmonare siano identificati come ad alta priorità ai fini delle indagini, nel 2014 non sussistevano evidenze circa la priorità delle indagini nei confronti di casi di TB MDR. Nei 25 studi analizzati è stata descritta una mediana di $n=111$ contatti (range interquartile, 21-302). L'incidenza cumulativa era del 7.8% (95% CI, 5.6%–10.0%) per TB attiva e del 47.2% (95% CI, 30.0%–61.4%) per ITBL, sebbene ci fosse una rilevante eterogeneità statistica tra i differenti studi. Più del 50% dei casi secondari di TB erano riconducibili al caso fonte e la maggior parte dei casi si erano verificati entro il primo anno dal contatto. Lo studio nelle conclusioni sottolinea come l'indagine sui contatti domestici di un caso di TB MDR debba essere considerato come ad alta priorità al fine di prevenire la cascata di trasmissione. La revisione sistematica di Schepisi et al.^[45] ha indagato la trasmissione della TB in *setting* sanitari specifici, in particolare la revisione ha indagato la trasmissione di ITBL/TB da operatori sanitari a pazienti e a colleghi. Gli operatori sanitari come noto, sono una popolazione a maggior rischio per ITBL/TB. La revisione ha incluso 34 studi. Considerando 29 pubblicazioni, gli Autori riportano come la TB sia stata diagnosticata in $n=3$ casi su $n=6.080$ neonati (0,05%), in $n=18$ casi su $n=3.167$ (0,57%) bambini, e in $n=1$ caso su pazienti adulti su $n=3.600$ (0,03%), $n=3$ casi sono stati osservati tra i $n=4.612$ operatori sanitari inclusi nello studio, per un totale di $n=25$ casi di TB attiva nosocomiale. Dai dati emersi risulta come il rischio di trasmissione di TB da parte degli operatori sanitari sia inferiore a quello registrato in altri contesti e inferiore al contesto sanitario qualora il CI non sia un operatore sanitario. Tuttavia, al fine di fornire una solida base di evidenze per le strategie d'indagine in questi contesti, sono necessarie maggiori informazioni e dati qualitativi circa l'infettività dei casi di TB attiva, circa la tipologia di esposizione dei contatti, nonché del *setting* e delle caratteristiche ambientali in cui gli operatori sanitari operano. Inoltre, nello studio non sono stati riportati dati

in materia di *compliance* al trattamento preventivo per ITBL nei soggetti risultati positivi per questa condizione.

Statements:

- *Nell'ambito di un'indagine sui contatti si consiglia di prendere in considerazione alcuni determinanti d'infezione al fine di identificare i contatti efficaci: le caratteristiche clinico-diagnostiche individuali del caso indice e dei contatti, la durata, le modalità e le circostanze dell'esposizione al caso contagioso.*

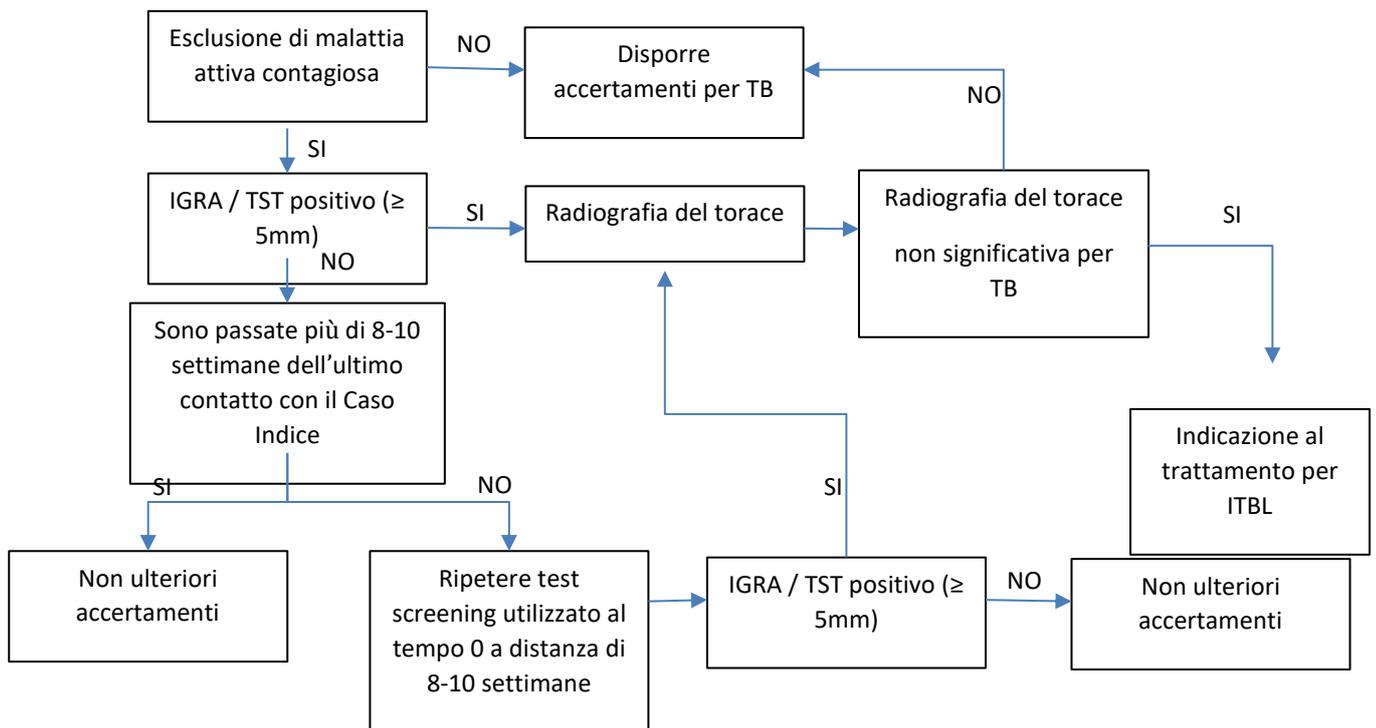
- *Si consiglia di prendere in considerazione come ad alta priorità i soggetti inclusi nelle indagini sui contatti che soddisfino almeno uno dei seguenti criteri: soggetti con esposizione al CI di almeno 8 ore (senza corretto utilizzo delle misure preventive e protettive appropriate); migranti provenienti da aree ad alta incidenza di TB, soggetti immunodepressi, soggetti in trattamento con farmaci immunosoppressori (almeno 15 mg di prednisone o suo equivalente per > 4 settimane), soggetti con silicosi, senz'altro, soggetti con insufficienza renale avanzata, soggetti trapiantati o con trapianto programmato/in elezione, soggetti con anamnesi oncologica positiva al momento dell'indagine, soggetti sottopeso, esecutori di procedure ad alto rischio di trasmissione del MT (compresa l'induzione della tosse).*

- *Nell'ambito dell'indagine sui contatti, si consiglia di prendere in considerazione, come periodo di contagiosità del CI, l'intervallo di tempo compreso nel range temporale individuato in 3 mesi precedenti la diagnosi, utilizzando per il calcolo la comparsa del quadro clinico o l'inizio della terapia da parte del CI (deve essere considerato il periodo più ampio tra i due considerati). Una diagnosi di MDR-TB può estendere il periodo di contagiosità qualora il regime di trattamento risulti inefficace.*

Strumenti e strategie utilizzare per lo screening dell'ITBL nell'ambito di un'indagine sui contatti

A seconda delle caratteristiche del contatto, l'intervallo intercorrente tra l'infezione e una reattività cutanea rilevabile (intesa come indurimento ≥ 5 mm) è pari a 2-12 settimane: tale periodo è denominato periodo finestra. Tuttavia, l'analisi delle evidenze scientifiche più aggiornate inclusa nel presente documento indica in 8 settimane il limite temporale da utilizzare come periodo finestra ^[1-4,8]. Di conseguenza, c'è consenso nell'indicare il periodo finestra in 8-10 settimane dopo la fine dell'esposizione. Un risultato negativo (IGRA/TST < 5 mm) ottenuto entro le 8 settimane dall'esposizione è considerato, pertanto, non affidabile per escludere l'infezione. Per convenzione viene definito come tempo zero (T0) l'accertamento clinico-diagnostico eseguito entro le 8 settimane dal contatto efficace con un caso contagioso. Viene definito come tempo uno (T1) l'accertamento clinico-diagnostico eseguito ad almeno 8-10 settimane di distanza dall'ultimo contatto efficace con il CI. La raccolta di campioni biologici per i test micobatterologici (ad esempio, espettorato) viene decisa caso per caso, ad esempio in presenza di segni e sintomi compatibili con malattia attiva, mentre non è raccomandata per i contatti asintomatici o con esami di secondo livello non significativi per TB (es., radiografia del torace nella norma). Le LG analizzate ^[1-3,8] indicano che il test IGRA può essere utilizzato in tutte le circostanze analogamente al TST, comprese le indagini sui contatti di casi contagiosi. Una positività al test IGRA dovrebbe indurre le medesime valutazioni e la conseguente gestione di un contatto con TST positivo. In contatti provenienti da Paesi ad alta incidenza o in soggetti con vaccinazione BCG in anamnesi (certificata o presuntiva) è raccomandato l'utilizzo del test IGRA, e, in caso di positività valutare l'opportunità di offrire il trattamento per ITBL sulla base dell'anamnesi mirata. Sulla base di alcune recenti evidenze scientifiche alcuni Autori raccomandano la strategia sequenziale (TST+IGRA) nell'indagine sui contatti: tale approccio sarebbe giustificato al fine di evitare un *overtreatment* in contatti identificati come falsi positivi. Tutte le LG incluse nel presente documento raccomandano di utilizzare lo stesso strumento diagnostico per ITBL al T0 e al T1 e di utilizzare la stessa tipologia di indagine in gruppi di contatti con caratteristiche socio-demografiche simili (es., BCG vaccinati utilizzo di IGRA, contatti provenienti da Paesi a bassa incidenza TST o IGRA).

Figura 1. Flow-chart per la gestione dei contatti di caso di TB contagiosa.



Statements:

- *Nell'ambito della gestione di un'indagine sui contatti di un caso di TB contagioso, si consiglia di considerare il periodo finestra (periodo necessario per la positivizzazione a TST e/o IGRA) in 8-10 settimane dall'esposizione. Un risultato negativo (TST/IGRA) ottenuto entro le 8 settimane dall'esposizione è considerato pertanto non affidabile per escludere l'avvenuta infezione: un test diagnostico da effettuare al termine del periodo finestra è quindi sempre consigliato nella corretta gestione di un'indagine sui contatti.*
- *Nel contesto di un'indagine sui contatti di un caso di TB contagiosa il cut-off di positività relativamente al TST consiste in un incremento dell'indurimento ≥ 5 mm rispetto ad analogo test condotto in precedenza.*

- *Nell'ambito della gestione dei contatti, si consiglia di mantenere la metodologia diagnostica (TST/IGRA) utilizzata, indipendentemente dal test utilizzato. La stessa metodologia di indagine deve essere pertanto mantenuta al T0 e al T1.*

Parametri per l'allargamento di un'indagine sui contatti

Le informazioni ottenute nell'indagine sono dirimenti per la decisione da assumere circa l'allargamento della stessa. Aspetti condivisi per allargare un'indagine sui contatti sono individuati in uno o più dei seguenti criteri: un'elevata prevalenza di ITBL nei contatti ad alta priorità, definita come il 10% (qualora non ci siano riferimenti epidemiologici della popolazione a cui si fa riferimento) o almeno il doppio della prevalenza di una popolazione simile per provenienza geografica e per fattori di rischio senza esposizione recente. Dal momento che la prevalenza di ITBL nella popolazione adulta proveniente da Paesi ad alta incidenza è verosimilmente maggiore di quella di soggetti nati e residenti in Paesi a bassa incidenza, è importante stratificare i tassi di infezione riscontrati per Paese di nascita e/o durata del soggiorno e per età. Prove di trasmissione di seconda generazione (vale a dire CI secondari di TB avvenuti in seguito a contatto con un paziente fonte) sono definite come: diagnosi di TB in contatti che erano stati assegnati nel gruppo a bassa priorità; contatti con una cuti-conversione/sieroconversione di TST o IGRA rispetto al T0 (o di prima indagine). Qualora fosse necessario estendere l'indagine sui contatti a bassa priorità è necessario disporre di dati epidemiologici dell'indagine in corso e d'informazioni ottenute nelle inchieste/interviste condotte con il paziente fonte/CI. La raccolta dei dati relativi all'indagine sui contatti ha tre scopi principali: 1) gestione del trattamento e *follow-up* dei singoli pazienti indice e dei contatti, 2) analisi epidemiologica dell'indagine in corso e delle eventuali precedenti indagini similari, 3) valutazione nel corso dell'indagine tramite indicatori di *performance* che riflettano gli obiettivi prefissati. Per ogni paziente indice e per i contatti indagati, è necessario ottenere differenti informazioni demografiche, epidemiologiche e anamnestiche. Il trattamento di questi soggetti in alcuni casi può estendersi per periodi di tempo prolungati, quindi, le informazioni ottenute devono essere integrate con informazioni complete (ad esempio, visite mediche, la tipologia di trattamento, le dosi somministrate e la risposta al trattamento). L'utilizzo dei risultati di genotipizzazione può confermare collegamenti tra i casi. Un

focolaio, definito dalla correlazione di un caso secondario a uno primario di TB attiva, aumenta l'urgenza la necessità e l'allargamento delle indagini. Pertanto, la conferma di un sospetto legame tra due o più casi con una plausibile corrispondenza di genotipizzazione (es., *finger print*) è uno strumento prezioso da utilizzare nella decisione di intensificare/allargare un'indagine sui contatti di casi contagiosi. Un'indagine epidemiologica è necessaria per determinare i collegamenti di trasmissione qualora i genotipi dei casi corrispondano. Ogni caso secondario (caso indice) che risulti inaspettatamente collegato a un paziente fonte rappresenta un potenziale fattore problematico nelle indagini sui contatti; in questi casi è pertanto necessario analizzare l'indagine iniziale rivalutando le strategie al fine di valutare se il metodo di valutazione dei contatti era ottimale e se le priorità d'indagine erano appropriate.

La revisione sistematica di Fok et al. ^[46] ha indagato il rapporto tra i fattori di rischio individuali correlati a *cluster* tubercolari di malattia attiva. La revisione è stata condotta attraverso l'analisi di 36 studi condotti in 17 Paesi; la prevalenza di *cluster* tubercolari (intesi come casi secondari di malattia attiva) variava significativamente a seconda dello studio (7,0-72,3). La presenza di *cluster* tubercolari, la conduzione di indagini sui contatti (effettuata vs non effettuata) e l'incidenza di casi di TB erano significativamente associati tra loro. La suddivisione in Paesi ad alta e bassa incidenza è stata eseguita con il *cut-off* di 25/100.000 casi all'anno. Gli OR stimati (IC 95%) per la provenienza territoriale sono stati 3,4 (2,7- 4,2) nei Paesi ad alta incidenza e 1,6 (1,3-2,1) nei Paesi a bassa incidenza; rispettivamente di 1,6 (1,5-1,7) e 1,7 (1,3-2,2) per la forma di TB polmonare; e rispettivamente di 1,2 (1,1-1,3) e 1,3 (1,1-1,7) per la positività allo striscio (esame microscopico diretto). Tuttavia, alcuni studi non riportavano la conferma microbiologica (esame colturale) di malattia attiva. Dallo studio è emerso come il genere maschile, il luogo di nascita, l'abuso di alcolici e l'utilizzo di droghe iniettabili, così come caratteristiche ascrivibili all'emarginazione sociale fossero associati, nei Paesi a bassa incidenza, a un maggior rischio di trasmissione di TB.

Statement:

- *Nell'ambito di un'indagine sui contatti di un caso di TB contagioso, si consiglia di estendere il campo di indagine (es., numero di contatti) se uno o più dei seguenti criteri è soddisfatto: (i) una prevalenza di ITBL nei contatti ad alta priorità di almeno il 10%, (qualora non siano disponibili altri riferimenti*

epidemiologici della popolazione di riferimento); (ii) almeno il doppio della prevalenza di ITBL in una popolazione simile per provenienza geografica e per fattori di rischio, senza probabile esposizione recente a casi di TB contagiosi; (iii) contatti con una cuti-conversione/sieroconversione di TST/IGRA diagnosticata al T1 rispetto al T0; (iv) prove documentate di trasmissione di seconda generazione, vale a dire occorrenza di casi secondari di TB dopo l'esposizione a un paziente fonte o diagnosi di TB in contatti che erano stati all'avvio dell'indagine assegnati al gruppo a bassa priorità.

Bibliografia

1. WHO - Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries 2012;
2. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis, Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2005;
3. TB Services Manual - Washington State Department of Health – 2012;
4. Tuberculosis Guideline for Adults Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) -2017;
5. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics*. 2007 Sep-Oct;27(5):1255-73;
6. Nardell EA. Catching droplet nuclei. Toward a better understanding of tuberculosis transmission. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 553–554.
7. Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE, et al. Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*. A new method to study infectiousness. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 604–609.
8. Consensus statement Guidelines for the prevention and control of tuberculosis in health care workers. Irma Casasa^{a,b}, Jose Dominguez^{b,c,d,*}, Soledad Rodríguez, Joan Matlló, Neus Altet;
9. Vayr F, Martin-Blondel G, Savall F, Soulat JM, Deffontaines G, Herin F. Occupational exposure to human *Mycobacterium bovis* infection: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jan 16;12(1):e0006208. doi: 10.1371/journal.pntd.0006208. eCollection 2018 Jan. Review. PubMed PMID: 29337996; PubMed Central PMCID: PMC5786333;
10. Availability of an Assay for Detecting *Mycobacterium tuberculosis*, Including Rifampin-Resistant Strains, and Considerations for Its Use —CDC, 2013;
11. Laboratory Considerations for Use of Cepheid Xpert® MTB/RIF Assay —CDC, 2013;
12. Greco S, Rulli M, Girardi E, Piersimoni C, Saltini C. Diagnostic accuracy of in-house PCR for pulmonary tuberculosis in smear-positive patients: meta-analysis and metaregression. *J Clin Microbiol*. 2009 Mar;47(3):569-76. doi: 10.1128/JCM.02051-08. Epub 2009 Jan 14. PMID:19144797;

13. Pang C, Wu Y, Wan C, Shen K, Hu Y, Yang T, Shen Y, Wen F. Accuracy of the Bronchoalveolar Lavage Enzyme-Linked Immunospot Assay for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;
14. Tian P, Shen Y, Wang Y, Wan C, Feng M, Zhu J, Yang T, Chen L, Wen F. Diagnostic value of nucleic acid amplification tests on bronchoalveolar lavage fluid for smear-negative pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2015 May 12;35(4). pii: e00232. doi: 10.1042/BSR20140186. Review. PubMed PMID: 25965982; PubMed Central PMCID: PMC4613677;
15. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2033—8;
16. Bailey WC, Gerald LB, Kimerling ME, et al. Predictive model to identify positive tuberculosis skin test results during contact investigations. *JAMA* 2002; 287:996—1002 Reichler MR, Reves R, Bur S, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002; 287:991—5;
17. WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households, 2009;
18. Abubakar I. Tuberculosis and air travel: a systematic review and analysis of policy. *Lancet Infect Dis*. 2010 Mar;10(3):176-83. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70028-1. Review. PubMed PMID: 20185096.
19. Edelson PJ, Phipers M. TB transmission on public transportation: a review of published studies and recommendations for contact tracing. *Travel Med Infect Dis*. 2011 Jan;9(1):27-31. doi: 10.1016/j.tmaid.2010.11.001. Epub 2010 Dec 17. Review. PubMed PMID: 21167784;
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Latent tuberculosis infection among sailors and civilians aboard U.S.S. Ronald Reagan--United States, January-July 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Jan 5;55(51-52):1381-2. PubMed;
21. Behr MA, Hopewell PC, Paz EA, Kawamura LM, Schechter GF, Small PM. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:465–9;

22. Castilla J, Palmera R, Navascués A, Abeti M, Guillermo A, Irisarri F, et al. Population-based contact investigation of a cluster of tuberculosis cases in a small village. *Epidemiol Infect* 2009; 137:1426–35;
23. Driver CR, Balcewicz-Sablinska MK, Kim Z, Scholten J, Munsiff SS. Contact investigations in congregate settings, New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(Suppl. 12):432–8;
24. Gerald LB, Tang S, Bruce F, Redden D, Kimerling ME, Brook N, et al. A decision tree for tuberculosis contact investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1122–7;
25. Mohr O, Hermes J, Schink SB, Askar M, Menucci D, Swaan C, et al. Development of a risk assessment tool for contact tracing people after contact with infectious patients while travelling by bus or other public ground transport: a Delphi consensus approach. *BMJ Open* 2013; 3:e002939;
26. Gutsfeld C, Olaru ID, Vollrath O, Lange C. Attitudes about tuberculosis prevention in the elimination phase: a survey among physicians in Germany. *PLoS One*. 2014 Nov 13;9(11):e112681. doi: 10.1371/journal.pone.0112681. eCollection 2014. PubMed PMID: 25393241; PubMed Central PMCID: PMC4231044;
27. Valin N, Antoun F, Chouaid C, Renard M, Dautzenberg B, et al. (2005) Outbreak of tuberculosis in a migrants' shelter, Paris, France, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 9: 528–533;
28. Liu Y, Painter JA, Posey DL, Cain KP, Weinberg MS, et al. (2012) Estimating the impact of newly arrived foreign-born persons on tuberculosis in the United States. *PLoS One* 7: e32158;
29. Ai JW, et al. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect*. 2016 Feb 3;5:e10. doi: 10.1038/emi.2016.10. Review;
30. Getahun H, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1563-76. Review;
31. Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, Yu M. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017 Mar 22;7(3):e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567. Review.PMID: 28336735;
32. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, Zhang WH. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*. 2015

- Dec;42(12):2229-37. doi: 10.3899/jrheum.150057. Epub 2015 Oct 15. Review. PubMed PMID: 26472414;
33. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, Keane J, Lewinsohn DA, Loeffler AM, Mazurek GH, O'Brien RJ, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick TM, Sterling TR, Warshauer DM, Woods GL. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 15;64(2):111-115. doi: 10.1093/cid/ciw778. PubMed PMID: 28052967; PubMed Central PMCID: PMC5504475.
 34. Ellis PK, Martin WJ, Dodd PJ. PeerJ. CD4 count and tuberculosis risk in HIV- positive adults not on ART: a systematic review and meta-analysis. 2017 Dec 14; 5: e4165. doi: 10.7717/peerj.4165. eCollection 2017. PubMed PMID: 29259846; PubMed Central PMCID: PMC5733368
 35. Public Health Agency of Canada (PHAC) - Canadian Thoracic Society (CTS) - Canadian Lung Association (CLA). Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition: 2014.
 36. Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT (2003) Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occup Environ Med* 60:122–129;
 37. Isidro Montes I, Rego Fernández G, Reguero J, et al. Respiratory disease in a cohort of 2,579 coal miners followed up over a 20-year period. *Chest*. 2004;
 38. Tan de Bibiana J, Rossi C, Rivest P, Zwerling A, Thibert L, et al. (2011) Tuberculosis and homelessness in Montreal: a retrospective cohort study. *BMC*;
 39. Romanowski K, Clark EG, Levin A, Cook VJ, Johnston JC. Tuberculosis and chronic kidney disease: an emerging global syndemic. *Kidney Int*. 2016 Jul;90(1):34-40. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.034. Epub 2016 May 10. Review. PubMed PMID: 27178832;
 40. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, et al. (2009) Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 48: 1657–1665;

41. Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, Cnossen S, Shrier I, Menzies D, Greenaway C. Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2017 Mar 1;64(5):635-644. Epub 2016 Dec 16. PMID:27986665;
42. Baxter S et al A. Interventions to improve contact tracing for tuberculosis in specific groups and in wider populations: an evidence synthesis Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2017 Jan;
43. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013 Jan;41(1):140-56. doi: 10.1183/09031936.00070812. Epub 2012 Aug 30. Erratum in: *Eur Respir J.* 2015 Aug;
44. Shah NS, Yuen CM, Heo M, Tolman AW, Becerra MC. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014 Feb;58(3):381-91. doi: 10.1093/cid/cit643. Epub 2013 Sep 24. Review. PMID: 24065336
45. Schepisi MS, Sotgiu G, Contini S, Puro V, Ippolito G, Girardi E. Tuberculosis transmission from healthcare workers to patients and co-workers: a systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Apr 2;10(4):e0121639. doi: 10.1371/journal.pone.0121639. eCollection 2015. Review. PMID:25835507;
46. Fok A, Numata Y, Schulzer M, FitzGerald MJ. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 May;12(5):480-92. Review. PMID:18419882.

SEZIONE APPENDICI

Tabelle GRADE: *summary of evidence e evidence to decision framework*

(EtD)

Autore/i:

Domanda: Quali esposizioni occupazionali incrementano il rischio di ITBL/TB in popolazioni di lavoratori esposti rispetto alla popolazione non esposta?

Setting:

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Operatori sanitari - rischio di ITBL

2 ^{1,2}	Studi osservazionali	non importante ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	<p>Nello studio di Hermes, popolazione di operatori sanitari pari a 1000 lavoratori, la misura del rischio di contrarre l'infezione tubercolare latente rispetto alla popolazione generale è risultata essere pari a OR = 3,86 (95% CI: 0,99-32,5; p = 0,056), maggiore (OR di 4,92, (95% CI: da 1,3 a 43,7; p = 0,013)) negli operatori nati in Germania.</p> <p>Nello studio di Casas effettuato su 614 operatori sanitari, è stato riscontrato che i lavoratori ad alto rischio espositivo a casi di TB hanno un rischio di ITBL 1,55 volte maggiore di quelli che lavorano in aree a basso rischio (CI 95% 1,05-2,27).</p>	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
------------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	---------------------	------------

Operatori sanitari - rischio di TB

1 ³	Studio osservazionale	non importante ^a	serio ^c	non importante	non importante	nessuno	<p>Popolazione di operatori sanitari aggregata pari a 2320 lavoratori. La misura del rischio di nuovi casi incidenti di malattia tubercolare confrontato alla popolazione non esposta è risultata essere IRR= 1,5 (95% CI da 1,4 a 1,5) nello studio di Davidson, sebbene, dopo la stratificazione per paese di nascita, gli operatori sanitari nati nel Regno Unito non abbiano mostrato un'incidenza maggiore rispetto ai non-operatori sanitari nati nello stesso paese.</p>	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
----------------	-----------------------	-----------------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	---	---------------------	------------

Esposizione a silice - rischio di TB

2 ^{4,5}	studi osservazionali	non importante ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	<p>Popolazione aggregata di esposti a silice cristallina di 39413 lavoratori, la misura del rischio di mortalità per malattia tubercolare confrontato alla popolazione generale è risultata essere 1.47 (1.37-1.57). In un'altra popolazione di 2579 minatori sono stati riscontrati casi di TB con un'incidenza di 8 casi per 100.000 lavoratori.</p>	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
------------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------	------------

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Operatori di carceri - rischio di TB

2 ^{6,7}	studi osservazionali	non importante ^a	non importante	serio ^d	serio ^b	nessuno	Popolazione aggregata di operatori di carceri 81631, la misura dell'incidenza di malattia tubercolare è risultata variabile da 3,4 a 6,1 per 100000 abitanti-anno.	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
------------------	----------------------	-----------------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	--	---------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Nonostante gli studi presi in esame non siano randomizzati, la qualifica iniziale della qualità dell'evidenza è stata considerata alta poiché gli studi sono specificamente incentrati sui fattori di rischio per ITBL e TB. (Huguet A, Hayden JA, Stinson J, et al. Judging the quality of evidence in reviews of prognostic factor research: adapting the GRADE framework. Syst Rev 2013;2:71.)

b. La misura dell'associazione è al limite della significatività statistica. Per i risultati significativi, gli intervalli di confidenza sono molto ampi.

c. Solo uno studio ha soddisfatto i criteri di inclusione.

d. Popolazione di uno dei due studi insufficiente, dati basati su denunce di infortunio o malattia professionale.

References

- Hermes L, Kersten JF, Nienhaus A, Schablon A.. Risk Analysis of Latent Tuberculosis Infection among Health Workers Compared to Employees in Other Sectors.. Int J Environ Res Public Health.; 2020 .
- Casas I, Esteve M, Guerola R, García-Olivé I, Roldán-Merino J, Martínez- Rivera C, Ruiz-Manzano J.. Incidence of tuberculosis infection among healthcare workers: risk factors and 20-year evolution.. Respir Med. ; 2013 .
- Davidson JA, Lalor MK, Anderson LF, Tamne S, Abubakar I, Thomas HL.. TB in healthcare workers in the UK: a cohort analysis 2009-2013.. Thorax. ; 2017.
- Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT.. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. . Occup Environ Med.; 2003 .
- Isidro Montes I, Rego Fernández G, Reguero J, Cosío Mir MA, García-Ordás E, Antón Martínez JL, Martínez González C.. Respiratory disease in a cohort of 2,579 coal miners followed up over a 20-year period. . Chest.; 2004 .
- Binswanger IA, O'Brien K, Benton K, Gardner EM, Hirsh JM, Felton S, Belknap R.. Tuberculosis testing in correctional officers: a national random survey of jails in the United States.. Int J Tuberc Lung Dis.; 2010.
- S., Youakim. The occupational risk of tuberculosis in a low-prevalence population.. Occup Med (Lond); 2016 .

DOMANDA

Quali esposizioni occupazionali incrementano il rischio di ITBL/TB in popolazioni di lavoratori esposti rispetto alla popolazione non esposta?	
POPULATION:	acquisizione di infezione tubercolare, progressione da ITBL a TB
INTERVENTION:	esposizione a fattori occupazionali
COMPARISON:	non esposizione a fattori occupazionali
MAIN OUTCOMES:	Operatori sanitari - rischio di ITBL; Operatori sanitari - rischio di TB; Esposizione a silice - rischio di TB; Operatori di carceri - rischio di TB;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>I membri del panel si sono confrontati sulla priorità di quali siano i principali fattori occupazionali comportanti un rischio incrementato di acquisizione dell'infezione o la malattia tubercolare. In considerazione dell'effettuazione di una accurata valutazione del rischio, di contesto e individuale, il GdL ritiene che l'identificazione dei fattori di rischio occupazionali per ITBL e TB sia prioritario.</p>

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	Identificare correttamente le popolazioni lavorative a rischio di ITBL e TB può permettere ai Medici del Lavoro e agli altri attori del sistema Salute e Sicurezza sul Lavoro (SSL) di gestire appropriatamente i casi incidenti.
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	Concentrare l'attenzione su determinate popolazioni lavorative individuate come a rischio di ITBL e TB potrebbe ridurre il tasso di identificazione precoce di casi sporadici in altre categorie lavorative considerate a rischio non aumentato rispetto alla popolazione generale.

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza delle evidenze è molto bassa per tipo di studio, mancanza di generalizzabilità e imprecisione dei risultati.</p>	<p>La revisione sistematica ha prodotto 7 studi osservazionali, la maggior parte di tipo trasversale.</p>
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.</p>	<p>La misura di rischio di ITBL negli operatori sanitari ai limiti della significatività statistica, e le misure di associazione tra le esposizioni professionali e lo sviluppo di TB inferiori a 2, potrebbero portare a considerare tale rischio come non elevato. Tuttavia, nell'ottica dell'eliminazione della tubercolosi nei paesi a bassa incidenza, il GdL ritiene che probabilmente non vi siano incertezze rilevanti sul valore degli esiti dello studio.</p>

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	Non applicabile
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	Il GdL ritiene che tutti i componenti del sistema SSL possano considerare accettabile il riconoscimento di tali esposizioni come a rischio per ITBL e TB.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	Questo quesito sostituisce l'intervento con esposizione.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

In operatori sanitari e in lavoratori esposti a silice, in considerazione dell'aumentato rischio rispetto alla popolazione non esposta, si suggerisce di effettuare la valutazione del rischio per ITBL/TB.

In operatori delle carceri, in considerazione del non aumentato rischio per ITBL/TB rispetto alla popolazione non esposta, si suggerisce di effettuare la valutazione del rischio solo in contesti a elevata incidenza di malattia tubercolare tra il personale o tra i residenti e/o in presenza di focolai epidemici.

Justification

Subgroup considerations

I membri del GdL ritengono che l'attuale distinzione in categorie lavorative a rischio possa essere superata con un approccio in dimensioni di rischio, come più ampiamente dettagliato nel rationale delle raccomandazioni. In considerazione della scarsità dell'evidenza scientifica su fattori di rischio occupazionali per ITBL/TB, sono stati forniti degli *Statements* sulla base di evidenze ottenute da LG pubblicate nella letteratura scientifica internazionale, di differenti ambiti medici.

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Ulteriori studi devono essere effettuati per indagare in maniera accurata ed aggiornata i fattori di rischio occupazionali per l'acquisizione dell'infezione latente e lo sviluppo di malattia tubercolare.

Autore/i: GDL TB SIML

Domanda: Nel contesto nazionale, negli operatori sanitari e soggetti equiparati la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Setting:

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Gli operatori sanitari e i soggetti a essi equiparati	Popolazione generale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Nuovo esito

21	studi osservazionali	Serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	Sintetizzando questi studi, sono stati studiati complessivamente 47.691 operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati. La prevalenza di positività al TST è risultata essere nel <i>range</i> 0,8-32,8%, la prevalenza di positività IGRA nel <i>range</i> 0,13-18,5% e, infine, la prevalenza di casi di TB nel <i>range</i> 0,0-0,08%.	Alla meta-analisi, la prevalenza pesata di positività al TST è stata calcolata essere del 7,9% (campione totale: 24.850 operatori sanitari). Vista l'alta eterogeneità statistica, si è provveduto a fare un'analisi di sensibilità stratificando in base alla tipologia di operatore sanitario considerata dai vari studi. È emerso che: la prevalenza di positività al TST è del 12,7% escludendo gli studi condotti su studenti di area sanitaria, la prevalenza di positività al TST è 2,6%, considerando solo gli studi con studenti di area sanitaria.	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
----	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---	---	--	---------------------	------------

a. Valutazione del rischio di bias degli studi tramite strumento QUADAS-2. (Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. J Clin Epidemiol. 2014;67(7):760-768.)

b. Ridotte dimensioni dei campioni dei singoli studi.

References

- Lamberti M, Muoio MR, Westermann C, Nienhaus A, Arnese A, Ribeiro Sobrinho AP, Di Giuseppe G, Garzillo EM, Crispino V, Coppola N, De Rosa A. Prevalence and associated risk factors of latent tuberculosis infection among undergraduate and postgraduate dental students: A retrospective study. Arch Environ Occup Health. 2017 Mar 4;72(2):99-105.
- Napoli C, Ferretti F, Di Ninno F, Orioli R, Marani A, Sarlo MG, Prestigiacomo C, De Luca A, Orsi GB. Screening for Tuberculosis in Health Care Workers: Experience in an Italian Teaching Hospital. Biomed Res Int. 2017;2017:7538037.
- Verso MG, Picciotto D, Lo Cascio N, Noto Laddeca E, Amodio E. Screening for Latent Tuberculosis Infection among Students of Healthcare Professions and Postgraduates of the Faculty of Medicine of the University of Palermo. J Bacteriol Parasitol. 2017;8:324.

4. Lamberti M, Muoio M, Arnese A, Borrelli S, Di Lorenzo T, Garzillo EM, Signoriello G, De Pascalis S, Coppola N, Nienhaus A. Prevalence of latent tuberculosis infection in healthcare workers at a hospital in Naples, Italy, a low-incidence country. *J Occup Med Toxicol.* 2016 Nov 24;11:53.
5. Magrini A, Coppeta L, Somma G, Neri A, Gentili S, Fiocco G, Pietroiusti A. Risk of tuberculosis in healthcare workers: risk assessment and medical surveillance. *Ig Sanita Pubbl.* 2016 Mar-Apr;72(2):137-43.
6. Olivieri R, Scarnera S, Ciabattini A, De Vuono G, Manzi P, Pozzi G, Battista G, Medagliani D. Using IFN-gamma release assay to confirm tuberculin skin test improves the screening of latent tuberculosis infection in Italian healthcare workers. *J Occup Med Toxicol.* 2016 Jun 7;11:29.
7. Durando P, Alicino C, Orsi A, Barberis I, Paganino C, Dini G, Mazzarella G, Del Bono V, Viscoli C, Copello F, Sossai D, Orengo G, Sticchi L, Ansaldi F, Icardi G. Latent tuberculosis infection among a large cohort of medical students at a teaching hospital in Italy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:746895.
8. Lamberti M, Uccello R, Monaco MG, Muoio M, Sannolo N, Arena P, Mazzarella G, Arnese A, La Cerra G. Prevalence of latent tuberculosis infection and associated risk factors among 1557 nursing students in a context of low endemicity. *Open Nurs J.* 2015 Feb 27;9:10-4.
9. Lamberti M, Muoio M, Monaco MG, Uccello R, Sannolo N, Mazzarella G, Garzillo EM, Arnese A, La Cerra G, Coppola N. Prevalence of latent tuberculosis infection and associated risk factors among 3,374 healthcare students in Italy. *J Occup Med Toxicol.* 2014 Oct 2;9(1):34.
10. Sauzullo I, Mastroianni CM, Mengoni F, Ermocida A, Mascia C, Salotti A, Falciano M, Vullo V. Long-term IFN- γ and IL-2 response for detection of latent tuberculosis infection in healthcare workers with discordant immunologic results. *J Immunol Methods.* 2014 Dec 1;414:51-7.
11. Sernia S, Ortis M, Antoniozzi T, Palazzo C, Colamesta V, D'Aguanno S, Renzini V, La Torre G. Latent tuberculosis infection: prevalence amongst healthcare students at the Sapienza University of Rome (Italy). *Ig Sanita Pubbl.* 2014 Jul-Aug;70(4):393-400.
12. Durando P, Sotgiu G, Spigno F, Piccinini M, Mazzarella G, Viscoli C, Copello F, Poli A, Ansaldi F, Icardi G. Latent tuberculosis infection and associated risk factors among undergraduate healthcare students in Italy: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013 Sep 23;13:443.
13. Messano GA, Masood M, Palermo P, Petti S. Prevalence of reactive tuberculin skin test in dental healthcare workers and students. *Acta Stomatologica Naissi.* 2013;29:1242-1248.
14. Orsi GB, Antoniozzi T, Ortis M, Pippia V, Sernia S. Skin test screening for tuberculosis among healthcare students: a retrospective cohort study. *Ann Ig.* 2013 Jul-Aug;25(4):311-5.
15. Larcher C, Frizzera E, Pretto P, Lang M, Sonnleitner N, Huemer HP. Immunosurveillance for Mycobacterium tuberculosis of health care personnel in a third level care hospital. *Med Lav.* 2012 Jan-Feb;103(1):26-36.
16. Placidi D, Bacis M, Belotti L, Biggi N, Carrer P, Cologni L, Gattini V, Lodi V, Magnavita N, Micheloni G, Negro C, Polato R, Puro V, Tonelli F, Tonozzi B, Porru S. Tuberculosis. Focus on risk assessment and health surveillance in health workers: results and perspectives of a multicenter working group. *G Ital Med Lav Ergon.* 2010 Jul-Sep;32(3):273-81.
17. Franchi A, Diana O, Franco G. Job-related risk of latent tuberculosis infection in a homogeneous population of hospital workers in a low incidence area. *Am J Ind Med.* 2009 Apr;52(4):297-303.
18. Baussano I, Bugiani M, Carosso A, Mairano D, Pia Barocelli A, Tagna M, Cascio V, Piccioni P, Arossa W. Risk of tuberculin conversion among healthcare workers and the adoption of preventive measures. *Occup Environ Med.* 2007 Mar;64(3):161-6.
19. Ciaschetti A, Franchi A, Richeldi L, Rumpianesi F, Meacci M, Valente A, Franco G. Screening of latent tuberculosis infection in health care workers by QuantiFERON-TB and tuberculin skin test. *G Ital Med Lav Ergon.* 2007 Jul-Sep;29(3 Suppl):406-7.
20. Gerbaudo L, Violante B. Results and significance of a baseline tuberculin skin test programme among health care workers in a hospital setting. *Med Lav.* 2007 May-Jun;98(3):221-31.
21. Brambilla E, Cagetti MG, Fadini L, Tarsitani G, Strohmenger L. Epidemiologic survey of medical and non-medical personnel in a public dental clinic. *Ann Ig.* 2005 Mar-Apr;17(2):155-62.

DOMANDA

Nel contesto nazionale, negli operatori sanitari e soggetti equiparati la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

POPULATION:	Operatori sanitari e soggetti a essi equiparati
INTERVENTION:	Sorveglianza dell'infezione tubercolare latente
COMPARISON:	Popolazione generale
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>I membri del panel si sono confrontati sulla priorità circa l'identificazione della popolazione degli operatori sanitari e soggetti a essi equiparati, nel contesto nazionale come popolazione lavorativa ad aumentato rischio per ITBL. La tematica risulta ad oggi essere centrale e oggetto di discussione e continuo aggiornamento anche nel contesto di altri Paesi a bassa incidenza per TB/ITBL.</p>

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>Il panel di esperti concorda sull'ipotesi che l'identificazione precoce di casi di ITBL negli operatori sanitari e soggetti a essi equiparati esposti al MT possa contribuire all'obiettivo di eliminazione del MT nel contesto nazionale anche in ottica di prevenzione di trasmissione dello stesso a pazienti e colleghi.</p>
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	<p>Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.</p>	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		<p>Gli studi inclusi sono risultati essere n=21.</p> <p>L'eterogeneità statistica è risultata essere elevata. È emerso che: la prevalenza di positività al TST è del 12,7% escludendo gli studi condotti su studenti di area sanitaria, la prevalenza di positività al TST è 2,6%, considerando solo gli studi con studenti di area sanitaria.</p>
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	Il panel di esperti concorda su come la sorveglianza dell'ITBL negli operatori sanitari e soggetti a essi equiparati possa essere valutata positivamente nel contesto dell'esposizione a rischio biologico / patogeni trasmissibili per via aerea.

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito	La precoce identificazione di casi di ITBL nel contesto occupazionale sanitario permette di indirizzare i lavoratori con test diagnostico positivo (TST/IGRA) al trattamento profilattico in ottica preventiva per infezione recente, permettendo di ridurre la possibilità di progressione a malattia attiva anche in considerazione di eventuali co-morbidità individuali.
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ● Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito	Il panel di esperti concorda sull'opportunità di modulare la periodicità relativa alla sorveglianza dell'infezione in base alla valutazione del rischio. La scelta dello strumento diagnostico utilizzato può dipendere dalla disponibilità del test, dalle risorse economiche disponibili nonché da esigenze organizzative (es., lettura del test intradermico a 72 ore) e di laboratorio.

Certainty of evidence of required resources
 What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito	

Cost effectiveness
 Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito	

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Negli operatori sanitari si suggerisce di effettuare la sorveglianza dell'ITBL al fine di identificare casi d'infezione

Justification

A oggi, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, non è possibile fornire raccomandazioni universali, per categoria professionale/mansione e per struttura/area sanitaria, nel contesto sanitario nazionale circa la periodicità degli accertamenti diagnostici per l'ITBL per gli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati, se non relativamente ai lavoratori esposti all'esecuzione di procedure ad aumentato rischio di trasmissione del MT (es., broncoscopie e procedure sanitarie generanti aerosol) e con condizioni di rischio individuali per TB

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Ulteriori studi di qualità a livello nazionale devono essere effettuati al fine di indagare l'incidenza dell'infezione e i relativi determinanti anche in prospettico.

Autore/i: GdL TB SIML

Domanda: Nei lavoratori che effettuano trasferte per motivi professionali da Paesi a bassa incidenza verso Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB, la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	i lavoratori che effettuano trasferte da Paesi a bassa incidenza di TB verso Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB	popolazione generale	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Nuovo esito

8	studi osservazionali	serio a	on importante	serio ^b	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	Popolazione complessiva n=161.217 lavoratori - casi complessivi di ITBL complessivi diagnosticati n=3.294. N=4 studi hanno riguardato i militari / corpi di pace / corpi di polizia che hanno effettuato missioni all'estero in aree a media/ alta incidenza di TB (Jung 2008, Freeman 2010, Visser 2012, Brown 2016) con prevalenza di ITBL descritta negli Studi (n= 157.404 Lavoratori) compresa tra il 1,72% e il 2,3%, la durata della missione era compresa tra i 6 e i 24 mesi. n=3 studi (n=698 lavoratori) hanno riguardato operatori sanitari e soggetti equiparati che hanno effettuato missioni all'estero in aree a media/ alta incidenza di TB (Visser 2013, Gardner 2011, Szep 2014). La durata della trasferta era compresa tra i 3 e i 12 mesi, on prevalenza di ITBL descritta negli Studi compresa tra il 2,98% e il 4,3%, n=1 studio (Boggild 2014) ha riguardato i lavoratori trasfertisti dal Canada (n=3.115 lavoratori) senza dettagliare la mansione svolta in occasione della trasferta, la prevalenza di ITBL in questi lavoratori è risultata essere pari al 2,3%.	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	---------	---------------	--------------------	----------------	--	---	---------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a Valutazione del rischio di bias degli studi tramite strumento QUADAS-2. (Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. J Clin Epidemiol. 2014;67(7):760–768.)

b. Gli Studi analizzati presentano variabili significative in relazioni a diversi fattori quali la mansione svolta nell'ambito della trasferta lavorativa, dell'incidenza di TB nei Paesi verso cui si viaggia, nonché del periodo di permanenza nel Paese in cui si effettua la trasferta.

References

1. Szep Z, Kim R, Ratcliffe SJ, Gluckman S. Tuberculin skin test conversion rate among short-term health care workers returning from Gaborone, Botswana. Travel Med Infect Dis 2014; "
2. Visser JT, Edwards CA. Dengue fever, tuberculosis, human immunodeficiency virus, and hepatitis C virus conversion in a group of long-term development aid workers. J Travel Med 2013; 2

3. Freeman RJ, Mancuso JD, Riddle MS, Keep LW. Systematic review and meta-analysis of TST conversion risk in deployed military and long-term civilian travelers. *J Travel Med.* 2010 Jul-Aug; long-term civilian travelers. *J Travel Med* 2010;"
4. Visser JT, Narayanan A, Campbell B. Strongyloides, dengue fever, and tuberculosis conversions in New Zealand police deploying overseas. *J Travel Med* 2012; 1"
5. Brown ML, Henderson SJ, Ferguson RW, Jung P. Revisiting tuberculosis risk in peace corps volunteers, 2006-13. *J Travel Med* 2016;
6. Jung P, Banks RH. Tuberculosis risk in US peace corps volunteers, 1996 to 2005. *J Travel Med* 2008; "
7. Boggild AK, Geduld J, Libman M, Ward BJ, McCarthy AE, Doyle PW, Ghesquiere W, Vincelette J, Kuhn S, Freedman DO, Kain KC. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. *Open Med.* 2014 Feb 11;
8. Gardner A, Cohen T, Carter EJ. Tuberculosis among participants in an academic global health medical exchange program. *J Gen Intern Med* 2011;

DOMANDA

Nei lavoratori che effettuano trasferte per motivi professionali da Paesi a bassa incidenza verso Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB, la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

POPULATION:	lavoratori che effettuano trasferte per motivi professionali da Paesi a bassa incidenza di TB verso Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB
INTERVENTION:	sorveglianza dell'ITBL
COMPARISON:	
MAIN OUTCOMES:	Nuovo esito;
SETTING:	Trasferte di lavoro effettuate in Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		La tematica dei lavoratori che si recano in Paesi ad alta incidenza di TB rappresenta un nuovo aspetto di interesse da valutare nelle strategie di prevenzione nell'ambito del rischio biologico occupazionale.

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Sono stati inclusi n=8 studi di coorte in lavoratori provenienti da Paesi a bassa incidenza di TB che espletano la propria mansione all'estero in contesti a incidenza di TB media / alta secondo la classificazione adottata dal WHO.</p>	<p>Il panel di esperti concorda che la sorveglianza dell'ITBL nei lavoratori che effettuano trasferte lavorative in Paesi a intermedia / alta incidenza di TB possa portare alla precoce individuazione di nuovi casi d'infezione in particolare nei lavoratori che svolgono assistenza diretta alla popolazione locale.</p>
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.</p>	<p>Il panel di esperti non ha individuato particolari elementi che possano portare effetti indesiderati nella popolazione lavorativa che si reca in aree ad intermedia / elevata incidenza di TB.</p>

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	Il panel di esperti concorda sul fatto che l'efficacia degli effetti desiderati possa dipendere dall'aderenza al trattamento dell'infezione tubercolare nei soggetti con nuova diagnosi.
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	Il panel di esperti ha valutato che programmi mirati di sorveglianza sanitaria possano essere giudicati positivamente nei lavoratori che prestano assistenza diretta a terzi nell'ambito della loro mansione in Paesi non a bassa incidenza di TB.

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>Il panel di esperti concorda sul fatto che l'individuazione e l'indicazione al trattamento preventivo per ITBL possa contribuire al raggiungimento dell'obiettivo dell'eliminazione della TB in Paesi a bassa incidenza, soprattutto nelle categorie lavorative esposte a maggior rischio.</p>
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Uno studio (Tan M, Menzies D, Schwartzman K. Tuberculosis screening of travelers to higher-incidence countries: a cost-effectiveness analysis. BMC Public Health. 2008 Jun 5;) ha effettuato la "cost-effectiveness" in soggetti che si recano in aree ad alta incidenza di TB concludendo come l'esecuzione di un singolo TST sia la strategia più efficace in termini di costo / beneficio.</p>	<p>Il panel di esperti concorda sul fatto che, in termini di costo/beneficio, debbano essere considerate la mansione svolta, il commitment circa il trattamento profilattico per ITBL ed eventualmente la durata della trasferta lavorativa.</p>

Certainty of evidence of required resources
 What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.</p>	

Cost effectiveness
 Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 		

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		Il Panel di esperti concorda che non possano essere osservati elementi di impatto significativi in termini di equità di nuove diagnosi di ITBL.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	Il panel di esperti ritiene che sia i lavoratori interessati sia le figure datoriali coinvolte possano valutare l'intervento (sorveglianza ITBL) in termini di tutela di salute occupazionale e in termini di tutela in ambito previdenziale di assicurazioni.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	Il panel di esperti ritiene che la sorveglianza dell'ITBL nelle popolazioni lavorative "viaggianti" sia un intervento realizzabile nell'ambito di programmi mirati di sorveglianza sanitaria.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

GIUDIZI							
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei lavoratori che effettuano trasferte per motivi professionali da Paesi a bassa incidenza verso Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB si suggerisce di effettuare la sorveglianza dell'ITBL al fine di identificare casi d'infezione, in considerazione di aspetti relativi a: 1) contesto epidemiologico per TB nel Paese di permanenza; 2) modalità d'esposizione / mansione svolta; 3) durata del soggiorno di lavoro.

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Autore/i: GdL TB SIML

Domanda: Nei lavoratori che prestano assistenza nei contesti occupazionali di comunità di recupero e assistenza sociale (senzatetto, soggetti con HIV, tossicodipendenti) la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Setting: Lavoratori che operano in comunità di recupero e assistenza sociale

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	i lavoratori che operano in comunità di recupero e assistenza sociale	popolazione generale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Nuovo esito

2	studi osservazionali	molto serio	molto serio	molto serio ^a	molto serio ^b	nessuno	N=2 studi osservazionali. Popolazione complessiva n=341 lavoratori relativa ai contesti occupazionali di comunità di recupero e assistenza sociale. Prevalenza di soggetti con TST positivo pari al 12.2% (95% CI: 10.2—14.6) su una popolazione di n=841 lavoratori [1]. L'incidenza di cuti-conversione è stata di 2,3/100 persone-anno e 3,5/100 persone-anno per la coorte B (n = 221) nelle due coorti selezionate [1]. Prevalenza di soggetti con IGRA positivo paria la 55% n=15 su una popolazione di n=27 lavoratori. [2].	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------	-------------	--------------------------	--------------------------	---------	---	---------------------	---------

Spiegazioni

a. Studi di bassa qualità Campione di lavoratori rispondente al criterio di inclusione impostato molto ridotto.

b. Intervalli di confidenza ampi anche in considerazione del numero di soggetti arruolati negli studi.

References

1. Isler MA, Rivest P, Mason J, Brassard P. Screening employees of services for homeless individuals in Montréal for tuberculosis infection. J Infect Public Health. 2013 Jun;
2. Martini A, Tomao P, Di Renzi S, Vonesch N, Rubino L, Signorini S, Tomei F. Test QuantiFERON-TB Gold in addetti all'assistenza: risultati preliminari [QuantiFERON-TB Gold test in homeless shelter staff: preliminary results]. G Ital Med Lav Ergon. 2007 Jul-Sep;

DOMANDA

Nei lavoratori che prestano assistenza nei contesti occupazionali di comunità di recupero e assistenza sociale (senzatetto, soggetti con HIV, tossicodipendenti) la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

POPULATION:	Lavoratori che prestano assistenza diretta nei contesti occupazionali di comunità di recupero e assistenza sociale
INTERVENTION:	Sorveglianza sanitaria dell'infezione tubercolare latente
COMPARISON:	popolazione generale
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	Comunità di recupero e assistenza sociale
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Gli studi che hanno indagato tali aspetti in ambito occupazionale sono pochi e di scarsa qualità,</p>	<p>Il panel di esperti in considerazione delle seppur scarse evidenze sul tema nella popolazione lavorativa e in considerazione delle evidenze consolidate circa il maggior rischio di ITBL/TB nelle popolazioni che risiedono nelle comunità di recupero e assistenza sociale condivide che la sorveglianza sanitaria in questi <i>setting</i> occupazionali possa rappresentare un intervento appropriato in specifiche condizioni.</p>

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	La precoce identificazione dei casi di ITBL nella popolazione lavorativa può portare all'indicazione al trattamento profilattico ed evitare la progressione dell'infezione a malattia tubercolare attiva. Inoltre, può essere uno strumento indiretto per la valutazione del rischio di esposizione a casi di TB contagiosa.
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	L'effetto desiderato è strettamente correlato alla compliance da parte dei soggetti con ITBL al trattamento profilattico.
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.</p>	<p>La potenziale esposizione al MT in contesti affollati e l'assistenza diretta a popolazioni vulnerabili espone i "<i>community workers</i>" a un rischio maggiore rispetto sia alla popolazione generale sia rispetto ad altri <i>congregate settings</i>. Questo anche per l'alto turnover della popolazione residente in queste comunità e per la difficile identificazione dei soggetti affetti da TB contagiosa.</p>
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	<p>Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.</p>	

Certainty of evidence of required resources
 What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	

Cost effectiveness
 Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	Gli studi inclusi non hanno identificato evidenze in merito.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

		GIUDIZI					
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei lavoratori che prestano assistenza nei contesti occupazionali di centri di assistenza per senzatetto si suggerisce di effettuare la sorveglianza dell'ITBL al fine di identificare casi d'infezione.

Justification

Le evidenze della letteratura relativa a Paesi a bassa incidenza di TB in ambito occupazionale sono limitate alla sola categoria di lavoratori che prestano assistenza in centri di assistenza per senzatetto. Pertanto, la valutazione formale con metodo GRADE è stata condotta esclusivamente su questa categoria occupazionale.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Autore/i: GDL TB SIML

Domanda: Quale test tra TST e IGRA è più accurato nell'identificazione di casi di ITBL in popolazioni di lavoratori esposti a rischio?

Setting:

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Accuratezza come test di screening singolo, in visita preventiva o periodica

4 ^{1,2,3,4}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	Popolazione lavorativa aggregata di 1.183 lavoratori, positività al test TST da 2,2% al 33,0%, confrontato a positività a IGRA da 1.6% al 6.7% . Il principale determinante di tale divergenza è stato correlato alla pregressa vaccinazione con vaccino BCG e origine da aree con elevata incidenza di infezioni da micobatteri che possono causare un maggiore riscontro di falsi positivi con test TST.	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
----------------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	---------------------	------------

Accuratezza come test di screening seriale

3 ^{4,5,6}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	Popolazione lavorativa aggregata di 1.044 lavoratori, positività al test TST in 413 lavoratori, di cui prevalenza di positività al test IGRA eseguito come secondo test di conferma dal 10,0% al 23,7%. Il principale determinante di tale discordanza è stato correlato alla pregressa vaccinazione con vaccino BCG e origine da aree con elevata incidenza di infezioni da micobatteri che possono causare un maggiore riscontro di falsi positivi con test TST.	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
--------------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	--	---------------------	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

a. Valutazione del rischio di bias degli studi tramite strumento QUADAS-2. (Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. J Clin Epidemiol. 2014;67(7):760–768.)

b. Ridotte dimensioni dei campioni dei singoli studi, in considerazione della prevalenza di ITBL nei contesti a bassa incidenza di malattia tubercolare

References

- Casas I, Esteve M, Guerola R, Latorre I, Villar-Hernández R, Mena G, Prat- Aymerich C, Matlo J, Dominguez J.. Serial testing of health care workers for tuberculosis infection: A prospective cohort study.. PLoS One.; 2020.
- Cummings KJ, Smith TS, Shogren ES, Khakoo R, Nanda S, Bunner L, Smithmyer A, Soccorsi D, Kashon ML, Mazurek GH, Friedman LN, Weissman DN.. Prospective comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay for the detection of latent tuberculosis infection among healthcare workers in a low- incidence setting.. Infect Control Hosp Epidemiol.; 2009

- 3.. Zwerling A, Cojocariu M McIntosh F Pietrangelo F Behr MA Schwartzman K Benedetti A Dendukuri N Menzies D Pai M.. TB screening in Canadian health care workers using interferon-gamma release assays.. PLoS One.; 2012
- 4.. Vinton P, Mhrshahi S,Johnson P,Jenkin GA,Jolley D,Biggs BA.. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection.. Infect Control Hosp Epidemiol. ; 2009.
5. Charisis A, Tatsioni A,Gartzonika C,Gogali A,Archimandriti D,Katsanos C,Efthymiou A,Katsenos S,Daskalopoulos G,Levidiotou S,Constantopoulos SH,Konstantinidis AK.. Value of adding an IGRA to the TST to screen for latent tuberculous infection in Greek health care workers.. Int J Tuberc Lung Dis; 2014.
6. Tripodi D, Brunet-Courtois B,Nael V,Audrain M,Chailleux E,Germaud P,Naudin F,Muller JY,Bourrut-Lacouture M,Durand-Perdriel MH,Gordeeff C,Guillaumin G,Houdebine M,Raffi F,Boutoille D,Biron C,Potel G,Roedlich C,Geraut C,Schablon A,Nienhaus A.. Evaluation of the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay for TB screening in French healthcare workers.. J Occup Med Toxicol.; 2009

DOMANDA

Quale test tra TST e IGRA è più accurato nell'identificazione di casi di ITBL in popolazioni di lavoratori esposti a rischio?	
POPULATION:	Identificazione di casi di ITBL in lavoratori esposti a rischio per tubercolosi
INTERVENTION:	IGRA
COMPARISON:	TST
MAIN OUTCOMES:	Accuratezza come test di screening singolo, in visita preventiva o periodica; Accuratezza come test di screening seriale;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>I membri del panel si sono confrontati sulla priorità del problema di quale strategia di test utilizzare in ambito occupazionale, alla luce delle evidenze presentate, delle carenze ricorrenti sul mercato europeo del Derivato Proteico Purificato utilizzato per l'intradermoreazione, del maggiore costo del test basato su <i>assay</i> e della necessità di affidamento a laboratori qualificati, nonché delle tempistiche necessarie per ottenere i risultati. La corretta e precoce identificazione di casi incidenti di ITBL è riconosciuta a livello nazionale ed internazionale come uno dei fondamenti della lotta all'eliminazione</p>

		della tubercolosi nei paesi a bassa incidenza di malattia.
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	non applicabile
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	non applicabile

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza delle evidenze è molto bassa per tipo di studio, rischio di distorsione, mancanza di generalizzabilità.</p>	<p>La revisione sistematica ha prodotto 6 studi osservazionali, la maggior parte di tipo trasversale.</p>
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.</p>	<p>È possibile che lavoratori sottoposti a <i>screening</i> per ITBL con test di intradermoreazione o prelievo ematico per test IGRA possano esprimere preferenze dovute ai tempi di attesa di 48-72 ore del TST, alla necessità di doversi recare a visita per effettuare la lettura dopo questo intervallo nonché alla possibile comparsa di sintomatologia locale.</p>

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ● Varies ○ Don't know 	<p>Dalla revisione sistematica effettuata sono stati identificati 6 studi.</p>	<p>Negli specifici ambiti di applicazione della Medicina del Lavoro, in popolazioni lavorative in contesti a bassa incidenza di tubercolosi, i due test risultano essere di accuratezza analoga. Per lavoratori con pregressa vaccinazione BCG o provenienti da aree ad elevata incidenza di TB, potrebbe essere preferibile l'utilizzo di test IGRA che ha dimostrato sensibilità comparabile a TST ma con una specificità superiore.</p>
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ● Varies ○ Don't know 	<p>Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.</p>	<p>La maggiore accuratezza del test IGRA in popolazioni vaccinate con BCG o provenienti da aree endemiche per micobatteriosi, anche con strategia seriale, può rappresentare una scelta appropriata se il costo maggiore di tale metodica viene considerato al netto del risparmio di risorse in termini di radiografie di controllo, visite infettivologiche, chemioprolassi che sarebbero state indicate sulla base della sola positività al test TST.</p>

Certainty of evidence of required resources
 What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	

Cost effectiveness
 Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Dalla revisione sistematica effettuata non è stata identificata alcuna evidenza in merito.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

In lavoratori esposti a rischio ITBL/TB si suggerisce di utilizzare un test TST o IGRA, o una strategia combinata TST+IGRA, al fine di identificare casi d'infezione.
In lavoratori con storia di vaccinazione BCG e/o provenienza da Paesi ad alta incidenza di TB si suggerisce l'utilizzo preferenziale di test IGRA.

Justification

In soggetti immunocompetenti, l'accuratezza diagnostica di TST e IGRA è comparabile. In contesti a bassa prevalenza di ITBL, potrebbe essere meritevole l'introduzione della strategia seriale TST+IGRA per ridurre le false positività.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Il costo e la disponibilità dei test, fattori logistico-organizzativi, nonché la possibilità di richiedere consulto specialistico a personale clinico e di laboratorio esperto, al fine di ottenere un'accurata interpretazione del risultato, qualora incerto, rappresentano fattori che possono determinare la preferenza del Medico Competente verso uno dei due test.

Monitoring and evaluation

Research priorities

Ulteriori studi devono essere effettuati per indagare in maniera accurata le differenze di IGRA e TST come screening periodico e seriale in ambito occupazionale.

Strategia di ricerca delle revisioni sistematiche e PRISMA flow charts di selezione degli studi

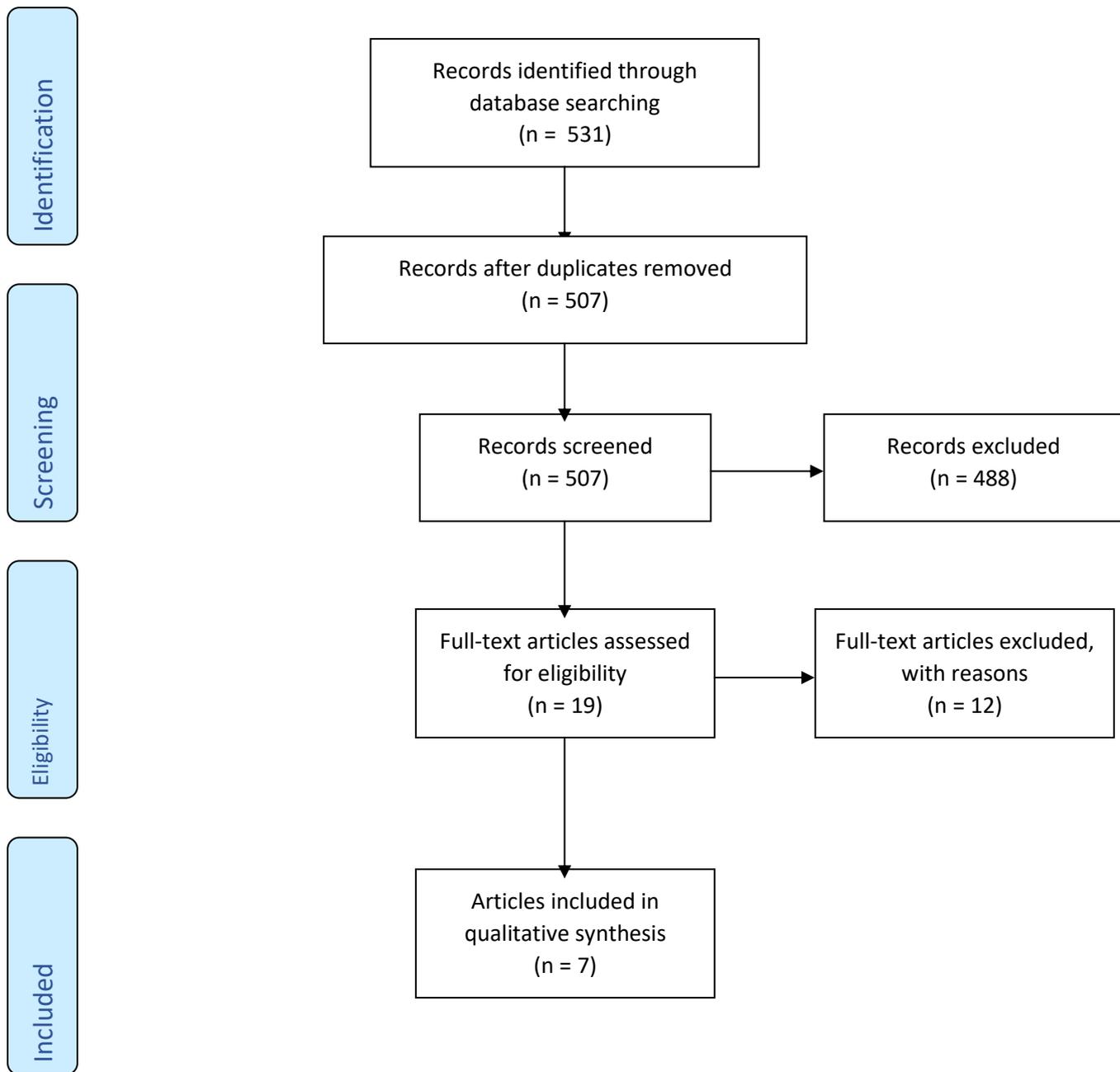
Valutazione del rischio tubercolare in ambito occupazionale

Q1: Quali esposizioni occupazionali incrementano il rischio di ITBL/TB in popolazioni di lavoratori esposti rispetto alla popolazione non esposta?

Strategia di ricerca sistematica	Dettagli/spiegazione
Stringa di parole-chiave utilizzate	(tuberculosis OR TB OR LTBI OR LTB OR "latent tuberculosis infection") AND (hazard OR "risk factor") AND (work OR workplace OR workers OR occupational)
<i>Database</i> utilizzati	PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science
Filtro temporale	Dal 1 gennaio 2000 al 31 dicembre 2020
Filtro linguistico	Articoli scritti in inglese e in italiano
Criteri di inclusione	P: popolazione in età lavorativa I: esposizione a fattori occupazionali C: non esposizione a fattori occupazionali O: incremento di rischio di acquisizione di infezione tubercolare, progressione da ITBL a TB S: studi primari, letteratura secondaria (revisioni sistematiche, meta-analisi, linee-guida)
Criteri di esclusione	Studi condotti in paesi ad incidenza ≥ 10 casi di tubercolosi per 100.000 persone



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1



Sorveglianza dell'infezione tubercolare latente in specifiche popolazioni lavorative e contesti occupazionali

Q2: Nel contesto nazionale, negli operatori sanitari e soggetti equiparati la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Strategia di ricerca sistematica	Dettagli/spiegazione
Stringa di parole-chiave utilizzate	((((((((((((Health Personnel) OR (Physicians)) OR (Nurses)) OR (Students,Medical)) OR (Students, Nursing)) OR (HCWs)) OR (healthcare workers)) OR (health-care workers)))) AND (latent tuberculosis infection[MeSH Terms])) OR (LTB[MeSH Terms])) OR (LTBI[MeSH Terms])
Database utilizzati	<i>Banche dati Primarie</i> PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science
Filtro temporale	Dal 1 gennaio 2000 al 31 dicembre 2020
Filtro linguistico	Articoli scritti in inglese e in italiano
Criteri di inclusione	P: operatori sanitarie soggetti a essi equiparati I: diagnosi di ITBL C: popolazione generale O: individuazione di casi d'infezione tubercolare S: studi primari, letteratura secondaria (revisioni sistematiche, meta-analisi, linee-guida)
Criteri di esclusione	Studi non condotti nel contesto nazionale (Italia)



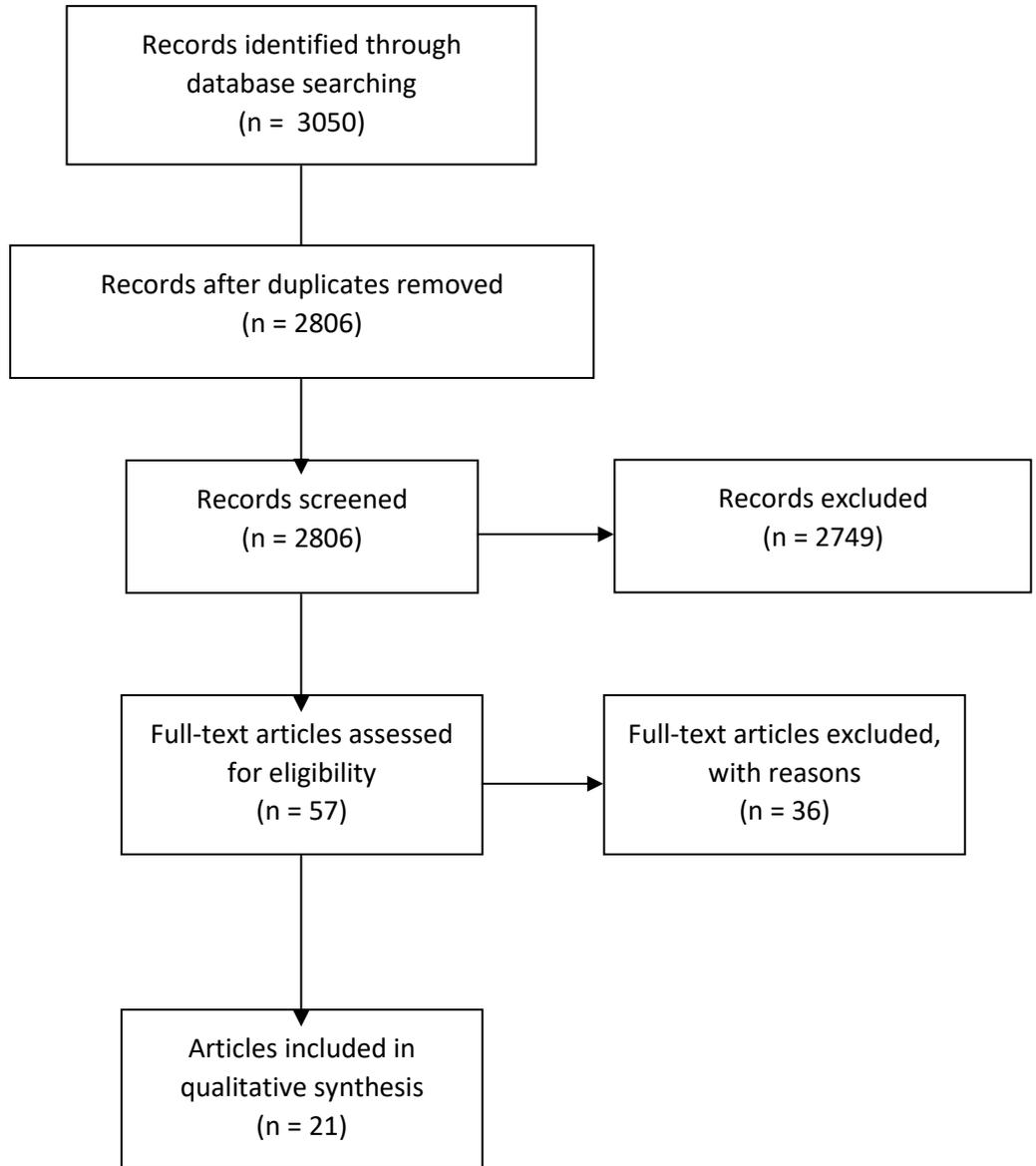
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2

Identification

Screening

Eligibility

Included

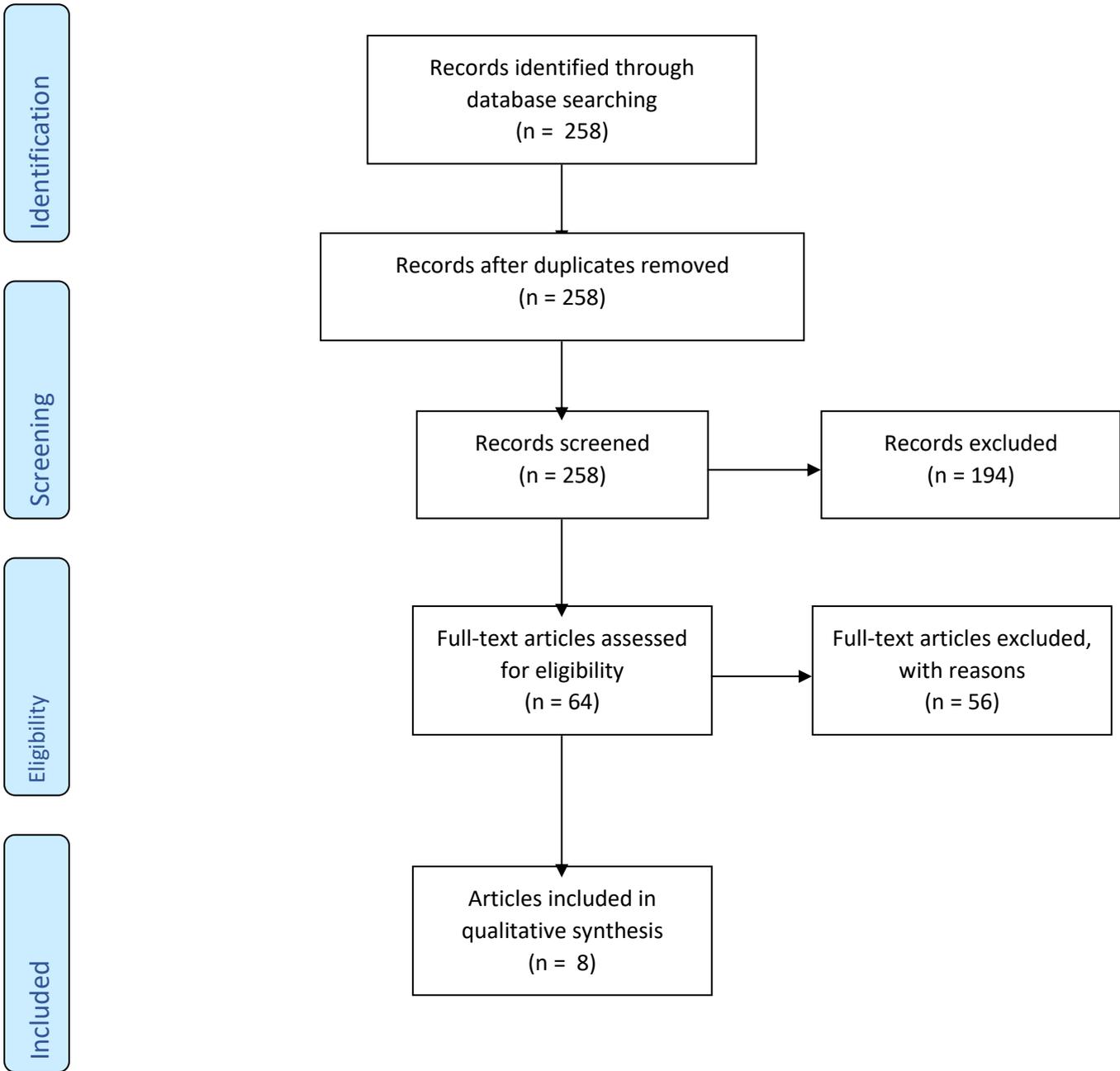


Q3: Nei lavoratori che effettuano trasferte per motivi professionali da Paesi a bassa incidenza verso Paesi ad intermedia/elevata incidenza di TB, la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione?

Strategia di ricerca sistematica	Dettagli/spiegazione
Stringa di parole-chiave utilizzate	(((((TB[MeSH Terms]) OR (Tuberculosis[MeSH Terms])) OR (LTBI[MeSH Terms])) OR (LTB[MeSH Terms])) OR (Latent tuberculosis infection[MeSH Terms])) OR (travel[MeSH Terms])) OR (travellers[MeSH Terms])) OR (business travelers[MeSH Terms])
Database utilizzati	<i>Banche dati Primarie</i> PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science
Filtro temporale	Dal 1 gennaio 2000 al 31 dicembre 2020
Filtro linguistico	Articoli scritti in inglese e in italiano
Criteri di inclusione	P: popolazione di lavoratori che effettua trasferte per motivi professionali in Paesi non a bassa incidenza di TB I: sorveglianza dell'infezione tubercolare latente C: popolazione generale O: precoce identificazione di lavoratori che abbiano cuti/siero conversione al TST /IGRA in seguito al soggiorno lavorativo in Paesi non a bassa incidenza di TB
Criteri di esclusione	Lavoratori non provenienti da Paesi ad incidenza ≥ 10 casi di tubercolosi per 100.000 persone. Lavoratori che non effettuino trasferte di lavoro in Paesi non a bassa incidenza di TB.



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3



Q4. Nei lavoratori che prestano assistenza nei contesti occupazionali di comunità di recupero e assistenza sociale (senzatetto, soggetti con HIV, tossicodipendenti) la sorveglianza dell'ITBL rappresenta un intervento raccomandato al fine di identificare casi d'infezione

Strategia di ricerca sistematica	Dettagli/spiegazione
Stringa di parole-chiave utilizzate	(tb OR tuberculosis OR Itbi OR (tuberculosis AND "latent infection") AND (staff OR employee OR personnel) AND (addictive OR HIV OR homeless OR shelter OR refugee OR community)
Database utilizzati	<i>Banche dati Primarie</i> PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science
Filtro temporale	Dal 1 gennaio 2000 al 31 dicembre 2020
Filtro linguistico	Articoli scritti in inglese e in italiano
Criteri di inclusione	<p>P: lavoratori operanti nell'ambito di comunità di recupero e assistenza sociale.</p> <p>I: sorveglianza dell'infezione tubercolare latente</p> <p>C: Popolazione generale</p> <p>O: precoce individuazione di ITBL/TB</p> <p>S: studi primari, letteratura secondaria (revisioni sistematiche, meta-analisi, linee-guida)</p>
Criteri di esclusione	Studi condotti in paesi ad incidenza ≥ 10 casi di tubercolosi per 100.000 persone



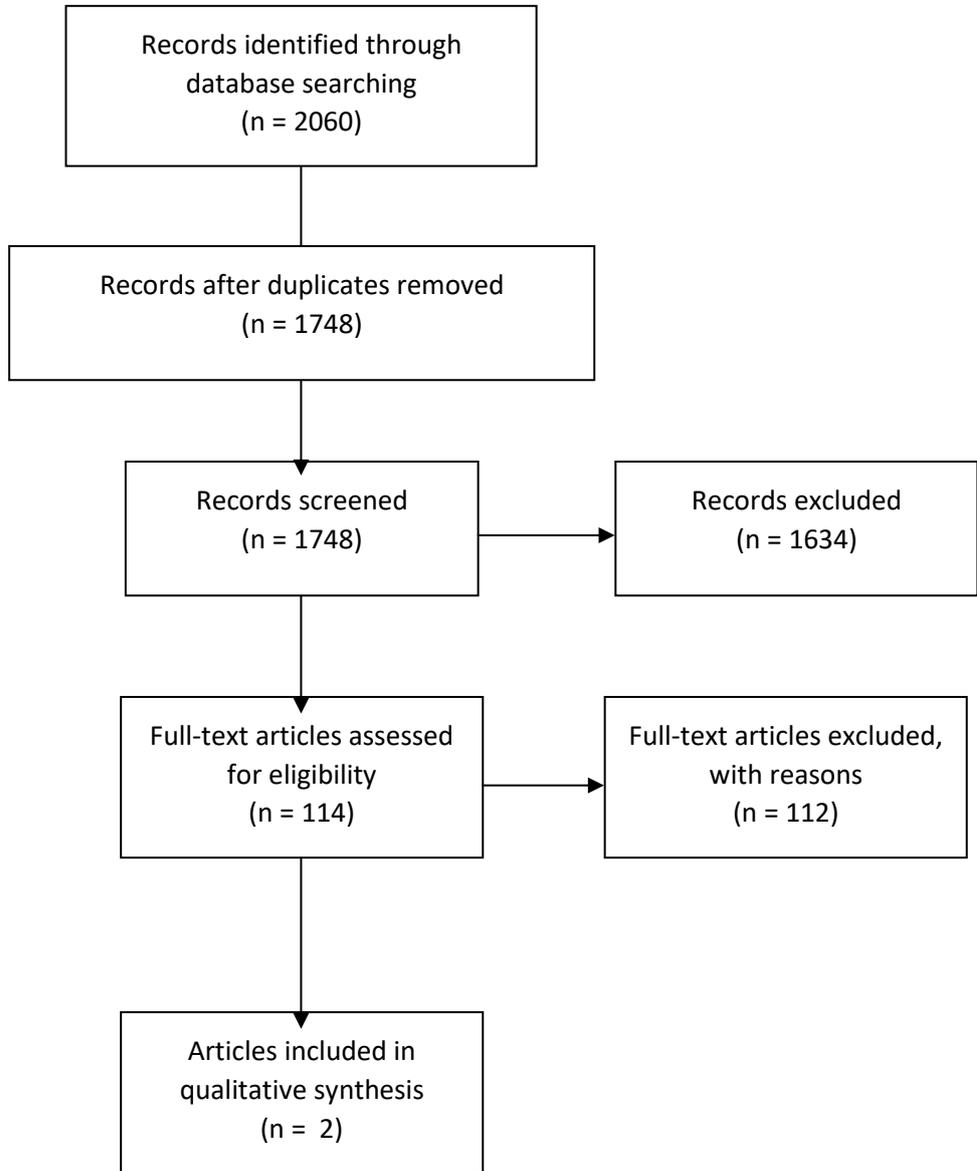
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4

Identification

Screening

Eligibility

Included



Diagnostica dell'infezione tubercolare latente (ITBL) in ambito occupazionale

Q5: Quale test tra TST e IGRA è più accurato nell'identificazione di casi di ITBL in popolazioni di lavoratori esposti a rischio?

Strategia di ricerca sistematica	Dettagli/spiegazione
Stringa di parole-chiave utilizzate	("QuantiFERON" OR "QuantiFERON-TB Gold" OR IGRA OR "Interferon Gamma Release Assay" OR "interferon- γ release assay" OR "IFN- γ release assay" OR T-SPOT.TB OR "T-cell-based assay") AND (TST OR "Tuberculin skin test") AND (LTBI OR LTB OR "Latent tuberculosis infection") AND (periodic OR serial OR occupational)
Database utilizzati	<i>Banche dati Primarie</i> PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science
Filtro temporale	Dal 1 gennaio 2000 al 31 dicembre 2020
Filtro linguistico	Articoli scritti in inglese e in italiano
Criteri di inclusione	P: popolazione in età lavorativa sottoposta a <i>screening</i> per ITBL I: diagnosi di ITBL tramite metodo Tuberculin Skin Test (TST) C: confrontato con metodo diagnostico Interferon Gamma Release Assay (IGRA) O: individuazione più accurata (maggiore specificità/maggiore sensibilità) come test singolo, come test seriale S: studi primari, letteratura secondaria (revisioni sistematiche, meta-analisi, linee-guida)
Criteri di esclusione	Studi condotti in paesi ad incidenza ≥ 10 casi di tubercolosi per 100.000 persone



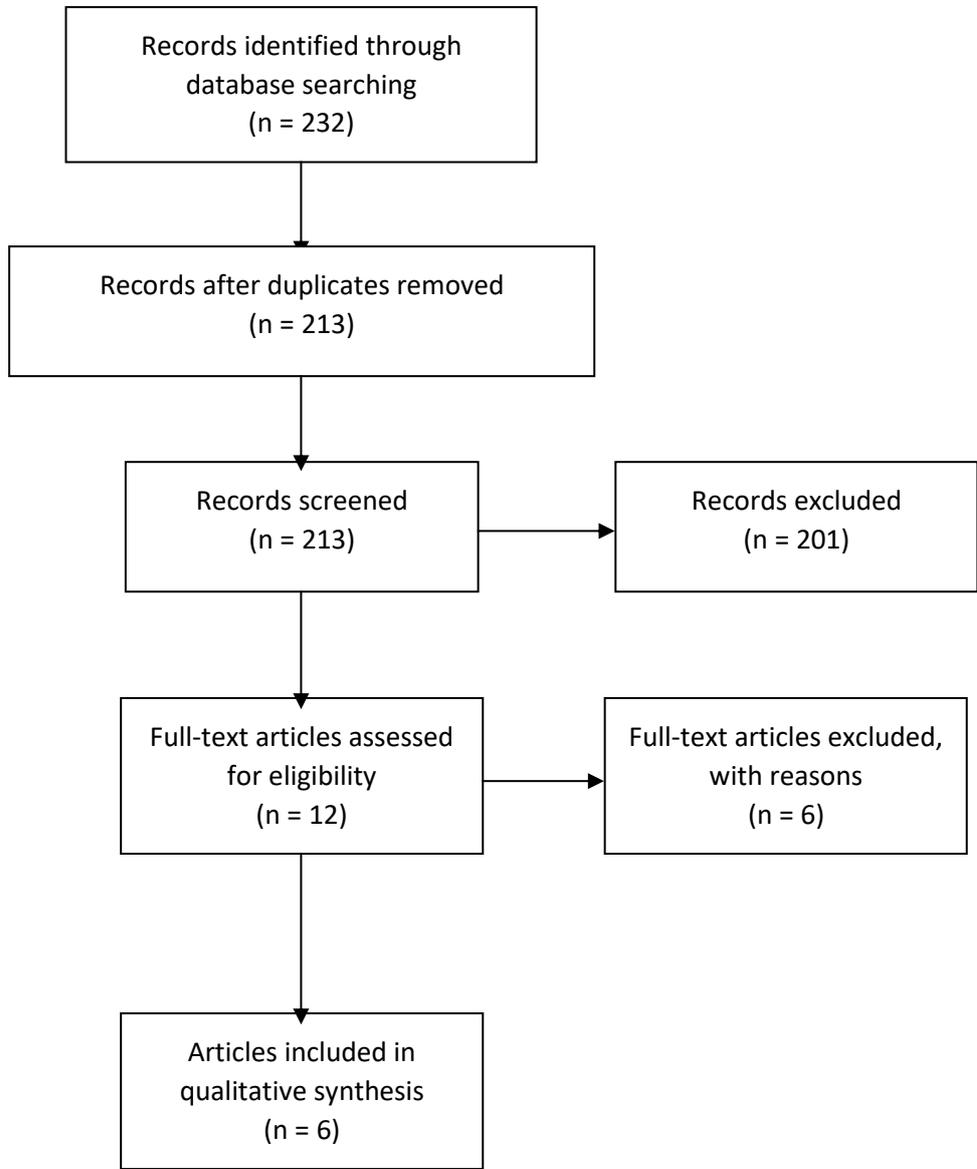
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5

Identification

Screening

Eligibility

Included



Appendice 3

Commenti revisori esterni

REVISIONE ESTERNA INDIPENDENTE		
NOME DEL REVISORE ESTERNO	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL GdL DEGLI ESTENSORI
Giuseppe De Palma	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Le presenti linee guida sono adeguate a rispondere ad un bisogno di conoscenze ed aggiornamento specifico da parte degli Specialisti in Medicina del lavoro e della Sanità Pubblica in un settore di costante elevato interesse ed in cui anche il dibattito scientifico richiede una revisione aggiornata e complessiva delle evidenze scientifiche disponibili.</i> - <i>Il tema è trattato in maniera esaustiva, con una buona articolazione nei diversi capitoli; la bibliografia è completa ed aggiornata, così come i richiami normativi.</i> - <i>Dal punto di vista della fruibilità, la Linea Guida risulta ben strutturata ed articolata e di agevole consultazione da parte degli Specialisti e dei possibili stakeholder a cui è rivolta.</i> 	Revisione accettata

	<ul style="list-style-type: none"> - <i>I setting occupazionali in cui le indicazioni contenute possono trovare applicazione sono ben rappresentati e comprendono contesti utili sia in ambito nazionale, che internazionale (per finalità di cooperazione internazionale; medicina dei viaggiatori).</i> - <i>I quesiti posti secondo la metodologia GRADE sono formulati in maniera chiara, così come chiare ed esaurienti sono le relative risposte.</i> - <i>Le raccomandazioni sono enunciate in maniera chiara, puntuale ed inequivocabile.</i> - <i>Suggerite alcune Modifiche stilistiche ed editoriali</i> 	
Luigi Vimercati	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Considerato elevatissimo il grado di approfondimento e di chiarezza espositiva della trattazione.</i> - <i>Necessità di rendere più rapidamente fruibili i contenuti del documento con introduzione di box riassuntivi e/o flow-chart.</i> 	Revisione accettata

	<p>- <i>Suggerite alcune Modifiche stilistiche ed editoriali</i></p>	
--	--	--

Appendice 4:

Atti della Convention Nazionale dei Medici Competenti SIML 2019 "Linee guida, costruiamole insieme"

Pisa, 7-8 giugno 2019

COMMISSIONE PERMANENTE DEI MEDICI COMPETENTI - IL CONTRIBUTO DEL MEDICO
COMPETENTE ALLE NUOVE LINEE GUIDA

S. Simonini, A. Spigo, V. Lodi e Gruppo di lavoro TB SIML. LA LINEA GUIDA SULLA TUBERCOLOSI:
QUALI RICHIESTE DI MEDICI COMPETENTI E STATO DI AVANZAMENTO DEI LAVORI. G Ital

Med Lav Erg 2019; 41:4, Suppl

2011-2013 avevano ricevuto formazione specifica sulle norme di prevenzione e cura della cute delle mani. Un gruppo (G1), che aveva ricevuto breve formazione in corso di prima visita, ha aderito sottopondendosi a questionario di F.U., mentre parte del secondo gruppo (G2), che aveva frequentato un seminario di formazione, è stato rivalutato anche clinicamente e tramite Trans Epidermal Water Loss (TEWL) a livello di mani e polsi. I dati sono stati elaborati con il programma STATA 15.1.

Risultati. Complessivamente si è riscontrato un calo delle dermatiti dichiarate “in atto” o “presenti negli ultimi 3 mesi” nel 35% circa dell’intera coorte indagata (G1+G2). Analizzando separatamente i due gruppi: G1 ha avuto un calo del 45,2% mentre G2 del 25,8%. I fattori risultati significativamente associati a persistenza della dermatite sono risultati: presenza di dermatite atopica (DA) (9,7% in G1 e 25,7% in G2) ed un “wet time” giornaliero > 120 min (0% in G1 e 19,4% in G2).

Conclusione. Fattori individuali di suscettibilità cutanea, come la DA, e fattori estrinseci legati al tipo di lavoro, come il “wet time” prolungato, concorrono nel determinare la persistenza di DC occupazionale. La formazione relativa all’utilizzo di creme che contribuiscono a ripristinare il film idrolipidico si è dimostrato utile nel ridurre le recidive a distanza di tempo. Vanno promossi corsi di formazione volti a istruire i lavoratori affetti da questa patologia sulle corrette procedure di idratazione cutanea.

Bibliografia

- 1) Diepgen TL. Occupational skin-disease data in Europe. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 331-338.
- 2) Cvetkovski R, et al. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol* 2005; 152: 93-98.
- 3) van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen APM, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD012119. DOI: 10.1002/14651858.CD012119.pub2

COMMISSIONE PERMANENTE DEI MEDICI COMPETENTI - IL CONTRIBUTO DEL MEDICO COMPETENTE ALLE NUOVE LINEE GUIDA

LA LINEA GUIDA SULLA TUBERCOLOSI: QUALI RICHIESTE DI MEDICI COMPETENTI E STATO DI AVANZAMENTO DEI LAVORI

S. Simonini¹, A. Spigo², V. Lodi³
e Gruppo di lavoro TB SIML

¹ Medico Competente Coordinatore ASL 5 Spezzino

² Dirigente Medico S.C. Medicina del Lavoro-Rischio Occupazionale. AOU Città della Salute e della Scienza Torino

³ Dirigente Medico UO Medicina del Lavoro AOU Bologna

Introduzione. La tubercolosi (TB) è una malattia infettiva indicata dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come grave problema di sanità pubblica già dagli anni ’90. L’Italia è definita come Paese a “bassa incidenza”, dato che l’incidenza di TB è inferiore a 10 casi di malattia/100000 abitanti.

Obiettivi. Illustrare lo stato di avanzamento della linea guida (LG) della Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML) “Gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale in Paesi a bassa incidenza”, anche alla luce delle osservazioni emerse nell’ambito della VI Convention Nazionale dei Medici Competenti SIML “Linee Guida, costruiamole insieme”.

Metodi. La suddetta LG, in fase avanzata di stesura secondo le istruzioni operative del Sistema Nazionale Linee Guida, è stata stilata dal Gruppo di Lavoro SIML sulla Tubercolosi, i cui principali obiettivi sono: prevenire nuovi casi di infezione tubercolare latente (ITBL)/TB in lavoratori/contesti occupazionali; identificare i lavoratori/contesti occupazionali a maggior rischio di ITBL/TB; definire procedure operative in ambito di sorveglianza sanitaria, prevenzione, diagnosi di ITBL/TB e trattamento di ITBL; acquisire dati scientifici su scala nazionale; implementare un programma di formazione per medici del lavoro. Il Coordinatore del Gruppo di Lavoro nel corso della VI Convention dei MC ha presentato lo stato di avanzamento della LG. In una sessione parallela dedicata è stato richiesto ai medici del lavoro/medici competenti partecipanti di enunciare ulteriori quesiti rispetto ai quali la LG dovrà formulare specifiche raccomandazioni, ad implementazione di quelli già presentati dagli Autori, nell’intento di migliorarne la reale applicabilità e fruibilità.

Risultati. Nel corso della sessione tematica l’assemblea ha approfondito temi e criticità dei principali capitoli della LG: valutazione del rischio, misure generali di protezione, diagnosi di esclusione di TB e diagnosi di accertamento di ITBL, sorveglianza dell’ITBL, formulazione del giudizio di idoneità, certificazione di MP e d’infortunio sul lavoro.

Conclusioni. Le richieste emerse dai partecipanti al gruppo di lavoro, reali stakeholders della stessa LG, saranno inviate al Gruppo di Lavoro SIML sulla TB, affinché siano tenute presenti nella redazione della versione

definitiva della LG. In particolare è stata espressa la necessità di differenziare le raccomandazioni in base ai diversi contesti occupazionali (aziende sanitarie pubbliche, strutture sanitarie private, aziende non sanitarie), soprattutto in riferimento alle piccole realtà con criticità economiche e gestionali. È stata rilevata la necessità di indicazioni sul ruolo del medico competente e dei rapporti con le altre figure aziendali e con gli Enti Pubblici. Infine sono state richieste maggiori puntualizzazioni sulle metodiche di valutazione del rischio e sui programmi di sorveglianza sanitaria.

Bibliografia

- 1) Decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 e s.m.i. - Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro.
- 2) "Prevenzione della tubercolosi negli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati"; Conferenza Stato-Regioni-Province Autonome del 7 febbraio 2013.

LO SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA SULLA DIAGNOSI DELLE TENDINOPATIE DEGLI ARTI SUPERIORI: LE ESIGENZE DEI MEDICI COMPETENTI

A. Baracco¹, A. Marino²

¹ Dirigente Medico, SCU Medicina del Lavoro-Rischio Occupazionale AOU Città della Salute e della Scienza Torino

² Medico del lavoro, Salerno

Introduzione. Nell'ambito del processo di realizzazione delle linee guida in Medicina del Lavoro, conformemente ai più recenti orientamenti normativi (1,2), la Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML), ha individuato tra le tematiche prioritarie, anche per la rilevanza clinico-epidemiologica, quella delle tendinopatie degli arti superiori.

Metodi. Durante la Convention dei Medici Competenti tenutasi a Pisa il 7 e l'8 giugno 2019 è stato condotto un focus group nel quale si è sviluppata una discussione sui seguenti aspetti: oggetto delle linee guida, valutazione dei rischi e collaborazione del medico competente, inquadramento nosologico delle patologie, sorveglianza sanitaria, giudizio di idoneità, aspetti medico legali (3).

Risultati. Il gruppo di lavoro è risultato costituito per il 75% da medici competenti e per la restante quota da medici dei servizi di vigilanza e dell'INAIL. È stata rappresentata all'unanimità l'esigenza di avere a disposizione un documento di riferimento sia per la diagnosi che per la gestione delle patologie degli arti superiori. Tale documento dovrebbe contenere una sintesi delle principali patologie di interesse occupazionale, con un preciso distinguo tra disturbo (*disorder*) e patologia (*disease*) e della loro distribuzione sia nei principali contesti lavorativi che nella popolazione generale. Per quanto riguarda la sorveglianza sanitaria si è discusso sulla necessità di avere a disposizione un percorso diagnostico sia clinico (con i principali ed essenziali riferimenti semeiologici) che strumentale (con le indicazioni agli esami di secondo livello), oltre a validati strumenti di clinimetria (questionari clinico-

anamnestici). Per ciò che concerne la formulazione del giudizio di idoneità, il gruppo di lavoro si è espresso sulla necessità per il medico competente di avere a disposizione delle indicazioni, mantenendo, tuttavia, la propria autonomia decisionale in relazione al singolo caso e ai contesti occupazionali nei quali egli opera.

Tutti questi aspetti sono stati ritenuti fondamentali per l'inquadramento e la gestione delle patologie in questione, anche per una valutazione a fini medico legali e non ultima per un corretto approccio al reinserimento lavorativo del soggetto affetto da patologia dell'arto superiore.

Conclusioni. Le linee guida rappresentano utili riferimenti per il medico del lavoro e per quanti operano nel campo della salute e sicurezza dei lavoratori. È necessario che la loro redazione sia il frutto di un processo preordinato, trasparente e in linea con gli attuali dettami normativi, le conoscenze scientifiche più avanzate nonché i principi etici che regolano l'attività medica. Esse devono presentare carattere di fruibilità e concretezza così da potere essere un valido supporto professionale e non un mero vincolo formale per tutti gli *stakeholder*.

Bibliografia

- 1) Legge 8 marzo 2017 n. 24. Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. GU serie Generale n. 64 del 17.03.2017.
- 2) Ministero della Salute. Decreto 27 febbraio 2018. Istituzione del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). GU Serie Generale n. 66 del 20.03.2018.
- 3) Pietro Apostoli et al., Linee Guida per la prevenzione dei disturbi e delle patologie muscolo scheletriche dell'arto superiore correlati con il lavoro (upper extremity work-related musculoskeletal disorders - UE WMSDs), Editore Mageri Foundation Books - I libri della Fondazione Mageri, Casa Editrice: Tipografia PI-ME Editrice S.r.l. PAVIA, volume 4, prima revisione 2006.

LA COLLABORAZIONE DEL MEDICO COMPETENTE ALLA VALUTAZIONE DEI RISCHI: PROGETTIAMO LA LINEA GUIDA

P. Del Bufalo¹, C. Gili², C. Mirisola², M.M. Riva³

¹ Medico Competente Coordinatore ASL Rieti

² Medico del Lavoro, Medico Competente

³ UOC Medicina del Lavoro - Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII Bergamo

Introduzione. La necessità di procedere con una analisi dei rischi lavorativi ha generato la proliferazione di una pluralità di operatori, tra cui in particolare le cosiddette società di servizi, non sempre in possesso di un sufficiente livello di qualificazione. La saturazione di mercato come la oltremodo frequente indicazione da parte dei committenti ad un assolvimento meramente formale di questo obbligo hanno favorito la tendenza ad una diminuzione progressiva della qualità delle Valutazioni dei Rischi.

Sarebbe comunque sbagliato non ricordare che anche i Medici Competenti poco si sono spesi per modificare questa tendenza, dimostrando a volte scarso interesse per un tema sul quale avrebbero diversi strumenti culturali da mettere a disposizione.

Appendice 5

Dichiarazione dei conflitti di interesse

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cne-csnlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Paolo Durando

Ente/organizzazione: Università degli Studi di Genova - Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML)

E-mail: durando@unige.it

Argomento/titolo della Linea Guida: "Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale" – Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML)

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):

Professore Ordinario di Medicina del Lavoro presso Università degli Studi di Genova - Coordinatore del Gruppo di Lavoro "Tubercolosi" (dal 2016 a oggi) e Componente del Consiglio Direttivo Nazionale e del Comitato Scientifico (area rischio biologico) della Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML). Coordinamento del Gruppo di Lavoro che ha prodotto le Linee Guida e partecipazione alla stesura del documento societario.

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Sì No
1b Consulenza Sì No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Sì No
2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Sì No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €.....in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Sì No
3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint ventures, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Sì No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Sì No
4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Sì No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Si", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	<p>Relatore a XLVII Congresso Nazionale AMCLI a Rimini in data 11/11/2018, nell'ambito della sessione Workshop Aziende (DiaSorin S.p.A.), con la relazione dal titolo "La valutazione e la prevenzione del rischio infettivo da TB in ambito lavorativo". Per la partecipazione e per l'incarico di relatore assegnato dall'AMCLI, il sottoscritto ha percepito un compenso lordo di €1.000,00.</p> <p>Advisor dell'Advisory Board dal titolo "La vaccinazione anti-tetanica con dTpa nei lavoratori", a Roma in data 28/02/2019. Per tale attività il sottoscritto ha percepito un compenso lordo di € 880,00 da Prex S.r.l. per conto di Sanofi S.p.A.</p> <p>Relatore allo Stand Alone "#Perchési Flu Summit 2019", a Roma in data 13/03/2019. Per la partecipazione e per l'incarico di relatore il sottoscritto ha percepito un compenso lordo di € 920,00 da Prex S.r.l. per conto di Sanofi S.p.A.</p> <p>Coordinatore del Gruppo di Lavoro "Tubercolosi" (dal 2016 a oggi) e Componente del Consiglio Direttivo Nazionale e del Comitato Scientifico (area rischio biologico) della Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML).</p> <p>In qualità di Componente del Consiglio Direttivo Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML), il sottoscritto ha espresso parere favorevole alla collaborazione tra la Società scientifica e l'Azienda DiaSorin S.p.A., stipulata tramite scrittura privata a firma dei rispettivi rappresentanti giuridici, finalizzata alla realizzazione, nel periodo 2019-2022, su base nazionale: (i) di un programma formativo accreditato ECM in tema di <i>awareness</i>, protocolli di sorveglianza sanitaria, gestione e prevenzione della TB in ambito occupazionale, (ii) di una <i>survey on line</i> rivolta ai soci SIML per valutare l'efficacia del predetto intervento formativo, nonché (iii) di una banca dati per la sorveglianza dell'infezione tubercolare latente in ambito occupazionale e per il monitoraggio dell'aderenza al trattamento preventivo dei casi d'infezione tra i lavoratori.</p>

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

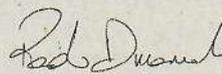
Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 29/07/2021

Firma



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cne-csnlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

Nome e Cognome: MASSIMO CORNADI

Ente/organizzazione: UNIVERSITA' DI PARMA

E-mail: massimo.cornadi@unipr.it

Argomento/titolo della Linea Guida: LINEE GUIDA TUBERCOSI

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):
CO-AUTORE

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 29/7/2021

Firma



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA
UOC MEDICINA DEL LAVORO
DIRETTORE
Prof. Massimo CORRADI



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cneccsnlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: LANBERTI MONICA

Ente/organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA
LUIGI VANVITELLI

E-mail: _____

Argomento/titolo della Linea Guida: (TUBERCOLOSI) "Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione delle tubercolosi in ambito occupazionale"
SINEL

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data): _____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Si", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 30/7/2021

Firma Giorgio Lombardi

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cne-csnlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: VITTORIO LONI

Ente/organizzazione: AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI BOLOGNA

E-mail: vittorio.loni@aosp.bo.it

Argomento/titolo della Linea Guida: Ruolo del Medico del Lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):
componente del gruppo di lavoro

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
 Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	Partecipazione al gruppo di redazione del documento "Rischio biologico in ambiente sanitario. Linee di indirizzo per la prevenzione delle principali patologie trasmesse per via ematica (HBV, HCV, HIV) e per via aerea (tubercolosi, morbillo, pertosse, rosolia e varicella), in discussione per l'adottata dell'operatore sanitario" Delibera n.351 del 12.3.2019 Regione Emilia-Romagna Anno 2017-2018 - ruolo non retribuito

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 9/1/2020

Firma





I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: ALBERTO MATTEELLI

Ente/organizzazione: UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BRESCIA

E-mail: alberto.matteelli@unibs.it

Argomento/titolo della Linea Guida: TUBERCOLOSI IN AMBITO OCCUPAZIONALE

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):

STESURA DOCUMENTO SOCIETARIO SIML

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 29 / 07 / 2021

Firma 



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Nome e Cognome: VINCENZO NICOSIA

Ente/organizzazione: SAIPEM SPA

E-mail: VINCENZO.NICOSIA@SAIPEM.COM

Argomento/titolo della Linea Guida: GESTIONE E PREVENZIONE DELLA TUBERCOLOSI

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data): IN AMBITO OCCUPAZIONALE

CONSULENTE SCIENTIFICO DEL GRUPPO DI LAVORO
PER LA REALIZZAZIONE DELLE LINEE GUIDA

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospenso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 28/07/2021

Firma




I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cne-csnlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: GIANTOMASO PAGLIARO

Ente/organizzazione: Azienda Ospedaliera ORDINE MAURIZIANO di Torino / Società Italiana di Medicina del Lavoro - SIML

E-mail: gpagliari@mauriziano.it

Argomento/titolo della Linea Guida: "Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale"

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):

Partecipante estesa LLGG; Dirigente Medico Responsabile SS Medicina del Lavoro

Ordine Mauriziano; Componente Consiglio Direttivo Nazionale SIML; Coordinatore

Commissione permanente sull'attività professionale dei Medici Compositi SIML

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

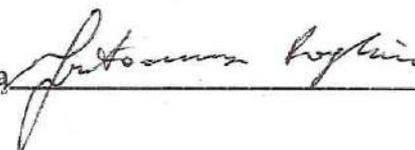
DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 28/07/2021

Firma 



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cne-c-snlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: DONATELLA PLACIDI

Ente/organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BRESCIA

E-mail: donatella.placidi@unibs.it

Argomento/titolo della Linea Guida: "RUOLO DEL MEDICO DEL LAVORO
GESTIONE E PREVENZIONE DELLA TUBERCOLOSI IN AMBITO OCCUPAZIONALE"

NEUA

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data): RUOLO: PROFESSORE ASSOCIATO DI MEDICINA DEL LAVORO UNIVERSITA' DI BRESCIA
DIRIGENTE MEDICO - ASST. SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
COMPONENTE DEL GRUPPO DI LAVORO "TUBERCOLOSI" SIML (dal 2016 ad oggi),
COMPONENTE DELLA SEZIONE TERRITORIALE LOMBARDA SIML

ASST. SPEDALI CIVILI
DI BRESCIA - SOCIETA'
ITALIANA DI MEDICINA
DEL LAVORO (SIML)

ATTIVITA': PARTECIPAZIONE ALLA STESURA DEL DOCUMENTO SOCIETARIO DI LINEE GUIDA
Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "SI", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Sì No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Sì No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Sì No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Sì No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Sì No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Sì No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	<p>5a COMPONENTE DEL COMITATO DI LETTURA E REVISIONE PER COSTO DELLA SOCIETA' ITALIANA DI MEDICINA DEL LAVORO DEL DOCUMENTO</p> <p>"AGGIORNAMENTO DELLE RACCOMANDA- ZIONI PER LE ATTIVITA' DI CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI - GESTIONE DEI CONTATTI E DELLA TUBERCOLOSI IN AMBITO ASSISTENZIALE" MINISTERO DELLA SANTE 2010</p>

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 29/07/2021

Firma Luca Tullio Vaidi



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Giovanni Sotgiu

Ente/organizzazione: Università degli Studi di Sassari

E-mail: gsotgiu@uniss.it

Argomento/titolo della Linea Guida: Ruolo del Medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):

Preparazione linee-guida SIML

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 29 / 07 / 2021

Firma _____



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Maria Gabriella Verso

Ente/organizzazione: Università degli Studi di Palermo, Italia

E-mail: mariagabriella.verso@unipa.it

Argomento/titolo della Linea Guida: "Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale" – Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML)"

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- | | | |
|---------------|-----------------------------|------|
| 1a Impiego | Si <input type="checkbox"/> | No X |
| 1b Consulenza | Si <input type="checkbox"/> | No X |

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- | | | |
|--|-----------------------------|------|
| 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti | Si <input type="checkbox"/> | No X |
| 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.) | | |
| Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere | Si <input type="checkbox"/> | No X |

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di € in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- | | | |
|---|-----------------------------|------|
| 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli | Si <input type="checkbox"/> | No X |
| 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. | Si <input type="checkbox"/> | No X |

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- | | | |
|---|-----------------------------|------|
| 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) | Si <input type="checkbox"/> | No X |
| 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo | Si <input type="checkbox"/> | No X |

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No X
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No X

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No X
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No X
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No X
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No X

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 29/07/2021

Firma




I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Nicola Luigi Bragazzi

Ente/organizzazione: inizialmente Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Sezione di Medicina del Lavoro, Università di Genova, Genova, Italia; attualmente Department of Mathematics and Statistics, Laboratory for Industrial and Applied Mathematics (LIAM), York University, Toronto, ON, Canada; Sanofi Pasteur, Toronto, ON, Canada.

E-mail: bragazzi@yorku.ca

Argomento/titolo della Linea Guida: "Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale" – Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML)

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):

Collaboratore del Gruppo di lavoro "Tubercolosi" della SIML. Partecipazione alla stesura del documento societario.

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

1a Impiego	Si <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1b Consulenza	Si <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	Si <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)		
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere	Si <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €.....in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	Si <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.	Si <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso)	Si <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo	Si <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	La Sanofi Pasteur, Toronto, ON, Canada si occupa della realizzazione, vendita e commercializzazione di prodotti diagnostici e vaccinali aventi a che fare con la tubercolosi. Tuttavia, tale interesse è solo di tipo secondario e non ha minimamente inciso sull'attività in oggetto.
	Nome della società, organizzazione o istituzione	Sanofi Pasteur, Toronto, ON, Canada
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	Al datore di lavoro. Tuttavia, come menzionato in precedenza, l'interesse, secondario e solamente potenziale, non ha minimamente inciso sull'attività in oggetto.
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	Lo stipendio che il sottoscritto riceve dalla Sanofi Pasteur, Toronto, ON, Canada è di circa 40mila dollari canadesi per anno.

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: <input checked="" type="checkbox"/>/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 09/01/2020

Firma *Nick L. Braggi*



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlgl@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Guglielmo Dini

Ente/organizzazione: Università degli studi di Genova - Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML)

E-mail: guglielmo.dini@unige.it

Argomento/titolo della Linea Guida: Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):

Professore Associato di Medicina del Lavoro presso Università degli Studi di Genova
Collaboratore del Gruppo di Lavoro "Tubercolosi" SIML (dal 2016 ad oggi)

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint ventures, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospenso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 27 / 07 / 2021

Firma _____




I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Valentina Marchese

Ente/organizzazione: ASST Spedali Civili di Brescia-Università degli Studi di Brescia

E-mail: v.marchese@unibs.it

Argomento/titolo della Linea Guida: “Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale”

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):

collaborazione alle attività del gruppo di lavoro per la stesura del documento

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 29. / 07. / 2021

Firma Valentino Marchetti



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cne-csnlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Alfredo Montecucco

Nome e Cognome: _____

Ente/organizzazione: Università degli Studi di Genova - Società Italiana di medicina del Lavoro (SIML)

E-mail: alfredo.montecucco@edu.unige.it

Argomento/titolo della Linea Guida: Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):

Collaboratore del Gruppo di Lavoro "Tubercolosi" SIML (dal 2017 a oggi)

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint ventures, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 28 / 07 / 2021

Firma Alfio Martucco



I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Allegato 1- Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS - Rev. 1.1 del 18 maggio 2018

Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini nel suo operato, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, funzioni e compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte del settore commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* dell'SNLG, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che va compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cne-snlg@iss.it.

Rispondere a "Sì" a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC. La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal CTS della LG nella fase precedente alla costituzione del Panel e poi dal Chair durante i lavori del Panel e, in casi particolari, dal direttore del CNEC.

Sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) il CTS può concludere che non esiste nessun conflitto potenziale o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Tuttavia, nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo).

Tutti gli interessi potenzialmente rilevanti saranno dichiarati agli altri membri del Panel all'inizio dell'attività e verrà chiesto se siano avvenuti dei cambiamenti. Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi dichiarati sarà pubblicata nei rapporti dei meeting e nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni.

Se non si fosse in grado o non si volessero rivelare i dettagli di un interesse che può costituire un conflitto reale o percepito, è necessario dichiarare la possibilità che si configuri un conflitto di interessi e il Direttore del CNEC, previa consultazione con l'esperto interessato, può decidere di respingere totalmente la partecipazione al meeting o all'attività.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, al Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o convivente e minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: Alborz Rahmani

Ente/organizzazione: Università degli studi di Genova - Società Italiana di Medicina del Lavoro (SIML)

E-mail: alborz.rahmani@edu.unige.it

Argomento/titolo della Linea Guida: Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale

Ruolo e tipo di attività (se meeting, specificare la data):

Collaboratore del Gruppo di Lavoro "Tubercolosi" SIML (dal 2018 ad oggi)

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande qui sotto. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", fornire maggiori informazioni nella tabella all'ultima pagina del modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono al soggetto interessato e ai suoi familiari.

IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto del meeting o dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 1a Impiego Si No
- 1b Consulenza Si No

SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No
- 2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)
Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere Si No

INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore di €..... in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo all'oggetto dell'attività che è chiamato a svolgere?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

- 3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No
- 3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

- 4a Brevetti, marchi registrati o copyright, (incluse le domande in sospeso) Si No
- 4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

DICHIARAZIONI PUBBLICHE

- 5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi al tema dell'attività che è chiamato a svolgere, per conto di un ente o organizzazione? Si No
- 5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente all'oggetto dell'attività in questione? Si No

ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrativa o lavorativa)? Si No
- 6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito alle spese di viaggio in relazione all'attività in questione? Si No
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema dell'attività in questione? Si No
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande di cui sopra è "Sì", si prega di fornire ulteriori dettagli nella tabella sottostante. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4	Tipo di interesse, numero della domanda e descrizione della categoria Esempio: proprietà intellettuale 4a copyright	
	Nome della società, organizzazione o istituzione	
	A chi si riferisce l'interesse: a lei, a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro?	
	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse (se non dichiarato, si presume che l'interesse sia significativo)	

	Periodo di riferimento dell'interesse	Attuale: SI/NO Se NO, indicare l'anno di cessazione:
Domande 5 - 6	Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti sull'interesse dichiarato	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione ad altri partecipanti di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

DICHIARAZIONE

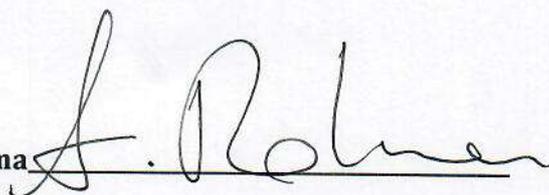
Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante l'attività in questione e durante tutto il periodo dello sviluppo e/o valutazione della linea guida fino alla sua pubblicazione o al completamento dell'attività.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della linea guida può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 27 / 07 / 2021

Firma




I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Io sottoscritto, Prof. Paolo Durando, Coordinatore del Gruppo di Lavoro della Società Italiana di Medicina del Lavoro estensore delle LG **“Ruolo del medico del lavoro nella gestione e prevenzione della tubercolosi in ambito occupazionale”**

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza

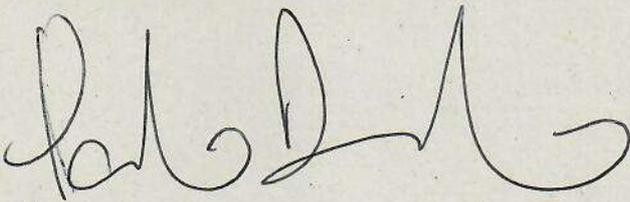
Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede,

Prof. Paolo Durando

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Paolo Durando', written in a cursive style.