

## **TBC E INFEZIONE DA HIV NEL TOSSICODIPENDENTE: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E SOCIALI**

Peter A. Selwyn

---

*Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine New Haven - Connecticut*

### **INTRODUZIONE**

In poco più di un decennio, l'epidemia di AIDS ha esercitato un profondo effetto sulla morbilità e mortalità di giovani e bambini in molte parti del mondo. Uno degli aspetti più drammatici dell'AIDS è la sua comparsa spontanea; si tratta di una nuova epidemia che si diffonde talmente rapidamente tra le popolazioni a rischio da non aver precedenti tra le malattie infettive di recente memoria.

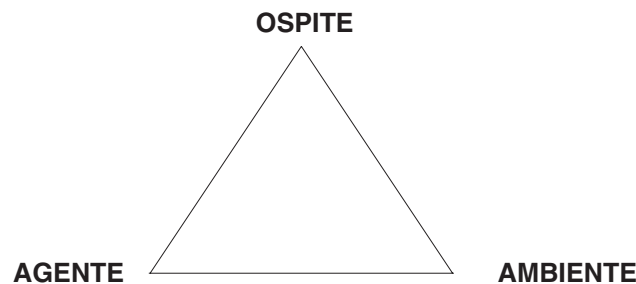
D'altro canto, solo recentemente si è giunti a considerare la tubercolosi come una malattia storicamente importante ma sempre meno rilevante rispetto alle attuali priorità della salute pubblica, in particolare nei paesi industrializzati. Tuttavia, lo scorso decennio ha visto, parallelamente all'epidemia di AIDS, una ripresa della tubercolosi in molte delle popolazioni particolarmente colpite dall'infezione da HIV.

Tutto ciò ha avuto importanti implicazioni nella pratica clinica, la salute pubblica e lo sviluppo di un'adeguata politica sanitaria. Tutta una serie di elementi, inclusi fattori biologici, sociali ed ambientali hanno concorso allo sviluppo della tubercolosi associata all'infezione da HIV. Li discuteremo ed esamineremo sia per fornire un contesto per comprendere il rapporto tra le due epidemie sia come base per suggerire strategie di controllo della tubercolosi nell'era dell'AIDS.

Come molte malattie infettive, sia nei singoli individui che nelle popolazioni, la tubercolosi associata all'HIV può essere considerata un'interazione dinamica di tre fattori: l'ospite, l'agente e l'ambiente (figura 1).

Come vedremo in seguito, c'è stato un processo quasi sistematico per cui tutti e tre i fattori hanno contribuito a diffondere l'epidemia di tubercolosi associata all'HIV, incluso un aumento della sensibilità dell'ospite, un aumento della patogenicità dell'agente (per es. la tubercolosi resistente a chemioterapia multipla) e una serie di fattori sociali ed ambientali che hanno ostacolato l'efficacia delle strategie terapeutiche e di altri tentativi

**Figura 1: La tubercolosi associata all'HIV come interazione dinamica di tre fattori: l'ospite, l'agente e l'ambiente.**



di controllo. Tale interazione è risultata alquanto prevedibile nel recente acutizzarsi della tubercolosi nei paesi in cui era nota la coesistenza di tubercolosi e infezioni da HIV.

Tuttavia, rispetto ai casi in cui l'AIDS è stato associato ad altre condizioni e comportamenti, va notato che l'epidemia di AIDS non ha causato l'epidemia di tubercolosi; è servita piuttosto ad accelerare ed evidenziare disuguaglianze e preesistenti carenze della Sanità nonché a segnalare altri aspetti dei servizi assistenziali medici e sociali. L'attuale epidemia di tubercolosi è, in parte, un riflesso di alcune delle stesse dinamiche sociali che hanno contribuito all'espansione della stessa epidemia di AIDS.

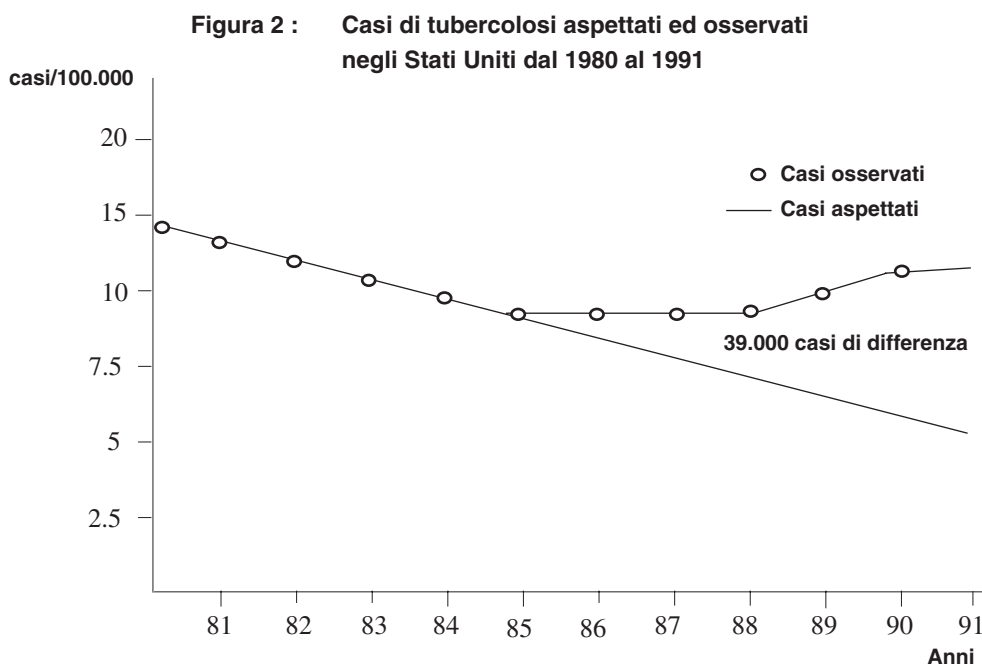
## **EPIDEMIOLOGIA**

La tubercolosi è senza dubbio la più diffusa e seria malattia infettiva presente al mondo; si stima che un terzo della popolazione mondiale sia infetta dal bacillo *Mycobacterium tuberculosis* (1-3). Nella maggior parte delle persone l'infezione avviene durante l'infanzia o la prima età adulta attraverso le vie respiratorie e nella maggior parte dei casi non provoca una patologia significativa (4). Il sistema immunitario è capace di reagire e controllare l'infezione e, in più dell'80-90% dei casi, l'infezione rimane latente e non dà origine a malattie cliniche durante il corso della vita. In individui non immunosoppressi, si stima ci sia solo un 5-10% di rischio in vita che l'infezione latente possa dar luogo a patologia clinica (5). L'infezione da tubercolosi latente, può essere scoperta attraverso una reazione positiva al test tubercolinico (di solito a derivati proteici purificati della tubercolina o PPD) che segnala che il soggetto è stato esposto e infetto da *M. tuberculosis*. L'infezione tubercolinica latente non è infettiva o contagiosa per terzi e, per definizione,

non dà luogo ad alcun sintomo associato.

La tubercolosi come patologia in atto, che si verifica quando l'infezione latente si riattiva, può invece essere trasmessa a terzi attraverso la volatilizzazione della tosse ("nuclei infettivi nelle microgocce"), che possono venir inalati da un soggetto suscettibile. In paragone al 5-10% di rischio in vita negli individui immunocompetenti, le persone infette da HIV hanno un rischio di tubercolosi pari al 5-10% all'anno se sono portatori di infezione latente di *M.tuberculosis* (6-10). Il Centro per il controllo delle malattie (CDC) ha stabilito che gli individui infetti da HIV e AIDS e con un'infezione tubercolinica latente rischiano 100 volte di più di sviluppare attivamente la malattia rispetto agli individui sieronegativi (6). Proprio questo elevato rischio di contrarre la malattia è uno degli elementi più rilevanti dell'insorgere della tubercolosi nell'ambito dell'epidemia di AIDS. Negli Stati Uniti, i primi segni di una recente inversione di tendenza nel tradizionale andamento declinante della tubercolosi ci furono nel 1985 quando si notò una stabilizzazione del numero annuale di casi invece del declino tipico dei decenni precedenti. Verso la fine degli anni '80 la tendenza al livellamento venne sostituita da un netto aumento dei casi di tubercolosi che raggiunse il 10% o più all'anno all'inizio degli anni '90 (11-15). (Figura 2) In certe aree del paese questa tendenza fu persino più pronunciata.

A New York, i casi di tubercolosi triplicarono dal 1980 al 1990 con un tasso di inci-



denza annuale di circa 50 casi su 100.000, contro i 10 su 100.000 degli Stati Uniti (13,16,17).

Se esaminiamo l'esuberanza di casi di tubercolosi verificatesi negli Stati Uniti dopo il 1985, risulta evidente che la maggiore incidenza si trova nelle stesse popolazioni a rischio di infezione da HIV.

Attualmente si calcola che negli Stati Uniti ci siano tra il milione e il milione e mezzo di individui infetti da HIV e dieci milioni di infetti da *M. tuberculosis* (6,18-20).

In alcune delle aree più colpite, in particolare nelle città nord orientali, i dati delle popolazioni dei centri ad alto rischio indicano che almeno il 10% di tali popolazioni sono infette da *M. tuberculosis*, e che un 3-4% di giovani eterosessuali sono anche infetti da HIV (9,21-23). Dovremo ragionevolmente aspettarci un continuo aumento di casi di tubercolosi associata all'HIV nelle aree di sovrapposizione tra questi due focolai di infezione.

## **OSPITE, AGENTE E AMBIENTE**

### **Fattore ospite:**

tornando all'interazione dinamica tra l'ospite, l'agente e l'ambiente è importante osservare che oltre al maggior rischio di riattivazione dell'infezione latente, sembra esserci un aumento del rischio di complesso primario da *M. tuberculosis* e un rapido progresso verso la patologia in atto tra gli ospiti immunocompromessi.

Diversamente dalla solita reazione dell'ospite alle infezioni negli individui immunocompetenti - che dà luogo alla fase latente di infezione da *M. tuberculosis* - è stato dimostrato che, pazienti infetti da HIV, in particolare durante gli ultimi stadi di immunosoppressione, possono contrarre un complesso primario di *M. tuberculosis* e poi sviluppare rapidamente la malattia entro qualche settimana o qualche mese.

Tutto ciò è stato documentato in una serie di recenti studi che coinvolgevano servizi assistenziali per l'AIDS e luoghi di ricovero in cui c'è stato un solo caso di contagio dell'infezione tubercolinica a soggetti predisposti infetti da HIV con la conseguente rapida apparizione della malattia nei soggetti suscettibili (24-31). Si è osservato che il 30% dei soggetti passibili di infezione da HIV non solo ha contratto la *M. tuberculosis* ma ha anche sviluppato la patologia attivamente; al contrario, il personale che lavorava negli stessi ambienti, per quanto a rischio di contrarre l'infezione da *M. tuberculosis* (ovvero la trasformazione del test tubercolinico) non ha sviluppato la malattia a breve termine. Quindi, i pazienti infetti da HIV possono essere ad alto rischio di trasmettere l'infezione ad altri pazienti infetti da HIV che, a loro volta, a causa del loro sistema immunitario depresso, possono sviluppare attivamente la patologia e diventare quindi contagiosi per terzi; rendendo in questo modo veramente esplosiva la catena delle trasmissioni. Tale fenomeno

meno è stato documentato sia per la tubercolosi sensibile sia per quella resistente a chemioterapia multipla, utilizzando la recente tecnica delle impronte del DNA e altre tecniche di genetica molecolare che hanno permesso l'identificazione di identiche varietà di *M.tuberculosis* tra i gruppi di pazienti presi in esame (25,27).

Ulteriori aspetti della reazione dell'ospite verso la tubercolosi nell'ambito dell'infezione da HIV, possono facilitare la diffusione della tubercolosi tra altri soggetti suscettibili.

All'inizio dell'infezione da HIV, quando la tubercolosi tende principalmente a verificarsi come il risultato dell'attivazione dell'infezione latente, la malattia che ne consegue è simile, nei suoi aspetti clinici, alla tubercolosi nei pazienti non infetti da HIV (7,8,18). Ci sono, di solito, risultati caratteristici nella radiografia del torace (infiltrazioni nel lobo superiore del polmone, processi cavitari - un segno distintivo della tubercolosi classica - e altri reperti), la malattia è solitamente limitata ai polmoni e il test tubercolinico sarà probabilmente positivo.

In questo contesto, la tubercolosi di solito si verifica ad un conteggio di linfociti-T CD4+ di circa 300mm<sup>3</sup> (5,32-34). In un momento successivo, le presentazioni cliniche della tubercolosi possono essere molto più insolite, atipiche o nascoste e non venir quindi rilevate dai clinici a causa del basso sospetto diagnostico. I reperti della radiografia del torace possono essere più vari, più raramente con cavità o localizzate nei lobi superiori mentre è più facile riscontrare linfadenopatia ilare prominente e versamento pleurico. Per di più, la malattia può anche essere extrapolmonare e localizzarsi in altri organi quali, le meningi (meningite tubercolare), la colonna vertebrale, le ossa lunghe, il tratto gastrointestinale, i linfonodi, i reni e altro. In genere, a questo stadio, la tubercolosi si verifica ad un conteggio di linfociti-T CD4+ inferiore a 150mm<sup>3</sup> (5,32-34).

Inoltre, data la maggiore probabilità di altre infezioni nell'ambito dell'AIDS (35), nonché di altre specie di

micobatteri oltre al *M.tuberculosis*, la diagnosi differenziale può diventare più ampia e la pronta identificazione della tubercolosi più tardiva.

Proprio questo ritardo diagnostico può giocare un ruolo importante nella trasmissione della tubercolosi associata all'HIV, poiché in ogni ambiente è proprio la durata dell'intervallo infettivo, ovvero il periodo dall'insorgenza della tosse e altri sintomi all'istituzione di un'efficace chemioterapia anti-tubercolare, che determina le probabilità di trasmissione ad altri soggetti suscettibili.

Qualsiasi intervento che ridurrà la durata dell'intervallo infettivo ridurrà anche le possibilità di contagio; i fattori che invece aumenteranno la durata dell'intervallo causeranno un incremento nel contagio (tabella 1). In questo modo, si verrà ad avere un maggiore intervallo infettivo in quei pazienti la cui diagnosi può venir ritardata per minor sospetto o per nuovi complicati sintomi o condizioni. Inoltre il non portare a termine la te-

**Tabella 1: HIV/AIDS e tubercolosi: sfide diagnostiche**

<i>L'utilità dei metodi diagnostici standard per la tubercolosi é ridotta nei pazienti infetti da HIV.</i>	
1.	L'anergia cutanea può dar luogo a falsi tassi negativi nel test tubercolinico cuti-reattivo.
2.	Nella tubercolosi polmonare sono comuni presentazioni cliniche e radiografiche atipiche, specialmente in pazienti immunosoppressi.
3.	E' meno probabile che lo striscio dell'espettorato sia positivo rispetto ai pazienti tubercolotici sieronegativi.
4.	Sono comuni anche altre malattie polmonari nei pazienti infetti da HIV.
5.	Un numero sempre maggiore di casi presenta malattie extrapolmonari e sintomi anomali o non specifici. Le altre localizzazioni includono i linfonodi, il sangue, il midollo, le ossa, il sistema nervoso centrale, il fegato e il tratto gastrointestinale.
6.	Sono comuni le infezioni da altre specie di micobatteri che vanno quindi distinte dal <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .

rapia per la tubercolosi può sia dar luogo ad una prolungata infettività per l'ospite che creare organismi resistenti ai farmaci.

Quei pazienti che non vengono monitorati con successo e che non partecipano ad un programma di terapia antitubercolare efficacemente controllata avranno notevoli rischi di ricadute o di guarigioni parziali e rimarranno una possibile fonte di infezione per gli altri. Oltre ai contatti da soggetti infetti da HIV, ci possono essere rischi anche nei contatti familiari tra persone non infette da HIV, in particolare vecchi e bambini, come pure per il personale sanitario nei centri di cura e prevenzione all' AIDS.

Altri fattori ospite hanno sfavorevolmente minato l'efficacia degli sforzi rivolti al controllo della tubercolosi standard nell'ambito dell'infezione da HIV. Ad esempio i principi classici per il controllo della tubercolosi includevano la rapida identificazione dei casi attivi, il pronto isolamento di tali casi fino alla cessazione del contagio, il rapido avvio di una terapia efficace e lo screening delle popolazioni ad alto rischio per mezzo di un test anti-tubercolosi per individuare le infezioni latenti (36-38).

Nei casi in cui veniva riscontrata una infezione latente, ad esempio nelle persone positive al test (PPD), viene raccomandata la chemioprophilassi con isoniazide come cura standard. Tale medicamento orale deve essere preso ogni giorno per almeno sei mesi, o,

nell'ambito dell'infezione da HIV per dodici mesi. Con questo regime sono stati riscontrati risultati positivi nella prevenzione della tubercolosi sia in pazienti sieronegativi sia, più recentemente, in pazienti sieropositivi (4,10,38-40). Tuttavia, c'è purtroppo un'altra area in cui l'infezione da HIV ha compromesso i tradizionali sforzi volti al controllo della tubercolosi, riducendo l'efficacia di alcune di queste terapie standard per identificare gli individui tubercolotici in modo tempestivo. A causa dell'immunosoppressione legata all'HIV, la capacità di rispondere agli antigeni dei test cutanei tipo il test per la tubercolosi è decisamente ridotta. Quindi, come si può vedere in una serie di studi basati su popolazioni, un terzo se non più dei pazienti infetti da HIV possono non dare alcuna reazione agli antigeni dei test cutanei (10,41,42).

Ciò significa che un risultato negativo al test tubercolinico di un paziente infetto da HIV può non indicare l'assenza dell'infezione, ma essere semplicemente un responso falsamente negativo. Ne consegue che la popolazione di pazienti in cui sarebbe più importante scoprire l'infezione tubercolare per poter istituire una terapia preventiva oppure per prevenire l'alto rischio di riattivazione della malattia, può essere proprio quella popolazione in cui è più difficile scoprire l'infezione a causa della ridotta utilità dei test standard di screening. Si raccomanda che, oltre al test tubercolinico, tutti i pazienti infetti da HIV vengano sottoposti, al momento del test, ad un ulteriore test antigenico cutaneo per verificare la loro capacità di reazione ai test cutanei e, quindi aiutare a distinguere tra test tubercolinici veramente negativi o falsamente negativi (42).

Qualora un paziente non risponda ad alcuno dei test antigenici, inclusi quelli a cui generalmente reagiscono le persone con un sistema immunitario normale, deve essere considerato anergico e quindi, un risultato negativo al test tubercolinico va visto come un possibile falso negativo. Dati recenti suggeriscono che i pazienti anergici (incapaci di reagire ai test antigenici) e sieropositivi rischiano non solo di contrarre l'infezione tubercolinica ma anche la patologia stessa, forse come risultato di un complesso primario e conseguente rapida progressione della malattia (10). In alcuni ambienti i CDC raccomandano, ora, di sottoporre i pazienti sieropositivi anergici alla stessa chemioprophilassi con isoniazide dei pazienti che hanno dato risposta positiva al test (42).

Uno studio pubblicato dalla rivista JAMA nel 1992 ha dimostrato che gli individui HIV-positivi anergici rischiano fortemente di sviluppare la tubercolosi attiva e, in particolare in quelle popolazioni in cui è nota un'alta incidenza di infezione tubercolare latente. Nella popolazione presa in esame più del 7% dei pazienti sieropositivi anergici hanno sviluppato la tubercolosi durante i 31 mesi di osservazione.

Tali osservazioni portano a sostenere con vigore la necessità di chemioprophilassi con isoniazide nei pazienti anergici infetti da HIV nelle aree dove è diffusa la M.tuberculosis. Questa raccomandazione è stata suggerita da una recente analisi secondo cui la chemioprophilassi dovrebbe essere offerta a tutti i tossicodipendenti sieropositivi indipendente-

mente dai risultati dei test nelle popolazioni con almeno 10% di diffusione dell'infezione da M.tuberculosis secondo quanto indicano i CDC.

Tuttavia, sono precedentemente mancati dati specifici per sostenere questa pratica nei confronti dei pazienti anergici. Sebbene questo studio non mirasse a valutare l'efficacia della profilassi con isoniazide nei pazienti anergici con infezione da HIV, l'alto rischio di contrarre la tubercolosi osservato in questa coorte evidenzia la forte necessità di future ricerche tra questa popolazione. Per di più, la nota alta incidenza sia di HIV che di M.tuberculosis nel gruppo preso in esame, rispettivamente superiori al 40% e al 20%, porta a sostenere che questa e simili popolazioni di tossicodipendenti hanno estremo bisogno di interventi volti a prevenire ulteriori sviluppi della tubercolosi associata all'HIV.

I dati desunti dallo studio JAMA servono a sostenere, seppur empiricamente, la necessità di adottare l'isoniazide nei tossicodipendenti con test tubercolinico positivo, indipendentemente dallo stato sierologico dell'HIV. Non si è verificato alcun caso di tubercolosi tra i pazienti sottoposti a profilassi con isoniazide, né si verificarono una volta completata la terapia. Il tasso di differenza osservato tra i casi di individui sieropositivi reattivi alla tubercolosi trattati con l'isoniazide e quelli invece trattati solo parzialmente o niente del tutto, implica che si possono prevenire quasi 10 casi di tubercolosi attiva all'anno ogni 100 pazienti che completano un ciclo di profilassi.

Il tasso osservato di 9,7 casi di tubercolosi su 100 individui all'anno nei casi di reazione positiva alla tubercolosi in soggetti sieropositivi trattati solo parzialmente o per niente, è coerente con un precedente studio pubblicato nel 1989 da N Engl J Med e anche con una ricerca proveniente dallo Zambia sull'aumento del rischio di tubercolosi in pazienti con HIV e presunta infezione contemporanea da M. tuberculosis.

Tra il gruppo esaminato nello studio JAMA, uno dei pazienti sieropositivi da HIV che sviluppò tubercolosi attiva aveva interrotto prematuramente la terapia con isoniazide dopo 9 mesi. Tutto ciò rafforza le supposizioni cliniche e le attuali raccomandazioni per un minimo di 12 mesi di profilassi con isoniazide per pazienti infetti da HIV. E' inoltre interessante osservare che non si è verificato alcun caso di tubercolosi attiva nei 25 mesi di osservazioni successive alla profilassi con isoniazide tra i soggetti sieropositivi che avevano sospeso la terapia dopo i 12 mesi, tutto ciò porta a supporre che una cura superiore ai 12 mesi può non essere necessaria per questo gruppo.

Lo studio non aveva come scopo una verifica clinica randomizzata della profilassi con isoniazide ed è limitato dalla ristretta dimensione della campionatura; tuttavia i dati basati sull'osservazione suggeriscono che una latente infezione tubercolinica in pazienti infetti da HIV, può essere trattata efficacemente seguendo le attuali terapie con qualche piccola modifica della terapia stessa o della sua durata come nel caso della cura per la tubercolosi attiva.

Rimangono ancora da analizzare il grado di efficacia e la durata ottimale della profi-



lassi con isoniazide nei sieropositivi anergici. Tuttavia lo studio JAMA suggerisce chiaramente che tali interventi dovrebbero essere considerati e valutati con decisione nei casi di pazienti anergici in popolazioni in cui la coesistenza di infezioni da HIV e da M.tuberculosis hanno un'alta incidenza.

### **L'agente:**

considerando ora l'agente o bacillo, il fattore maggiormente responsabile della diffusione della epidemia di tubercolosi é, stato l'insorgere di varietà di M.tuberculosis resistente a chemioterapia multipla, tra i pazienti infetti da HIV (6,43,44). Ciò é probabilmente dovuto sia ad un aumento di mutazioni casuali tra gli organismi in coincidenza all'aumento dei casi di tubercolosi, sia anche, come abbiamo già osservato, per l'alta incidenza di terapie parziali o incomplete tra le popolazioni ad alto rischio trattate per la tubercolosi.

Tali popolazioni includono: i senzatetto, i tossicodipendenti, gli alcolizzati ed altri gruppi a rischio sia per tubercolosi che per HIV, in cui spesso mancano servizi nonché adeguate ed appropriate risorse per una terapia controllata. Poiché la tubercolosi resistente a chemioterapia multipla costringe ad una terapia spesso difficile se non impossibile in alcuni casi (45), é probabile che i pazienti che sviluppano la patologia attiva con organismi resistenti ai farmaci abbiano un intervallo infettivo più lungo e che possano, quindi contagiare terzi. Se i soggetti suscettibili sono pure infetti da HIV - cosa piuttosto probabile data la concentrazione di persone infette da HIV in molti servizi assistenziali dove ci sono anche pazienti tubercolotici - costoro rischiano non solo di contrarre la tubercolosi resistente alla chemioterapia multipla ma anche di sviluppare in breve tempo la patologia attiva a causa della loro immunosoppressione.

E' dunque più probabile che i pazienti sieropositivi siano esposti alla tubercolosi resistente alla chemioterapia multipla, la sviluppino e la trasmettano in un modo che ha pesantemente concentrato la diffusione della tubercolosi resistente tra questa popolazione così vulnerabile (29,30,46). Altri fattori che favoriscono un'ulteriore trasmissione dell'organismo includono i ritardi diagnostici nell'identificare le diverse specie di micobatteri, cosa che può essere comune nelle strutture pubbliche con meno fondi ma pesantemente invase da AIDS e tubercolosi, e i ritardi nel determinare la sensibilità ai farmaci successiva all'identificazione degli organismi (tabella 2). Tutti questi fattori tenderanno inoltre a prolungare il periodo infettivo nonché ogni possibile diffusione a soggetti suscettibili. Alcuni importanti e recenti progressi tecnologici aiuteranno ad accelerare l'identificazione delle particolari specie di microbatteri e, a determinare la sensibilità ai farmaci in modo più tempestivo; sarà essenziale assicurare un impegno sociale ed economico per fornire queste risorse tecniche alle aree e istituzioni che ne hanno maggiormente bisogno.

**Tabella 2: La tubercolosi resistente a chemioterapia multipla (MDR-TB) e l'AIDS**

<i>Fattori a rischio che possono promuovere l'insorgere del MDR-TB:</i>	
1.	Ritardo nella diagnosi della tubercolosi in pazienti sieropositivi.
2.	Ritardo nella determinazione delle specie di microbatteri e sensibilità ai farmaci.
3.	Stato contagioso prolungato dovuto a terapia inadeguata.
4.	Alto rischio di progressione verso la patologia in atto successiva al complesso primario in soggetti immunosoppressi.
5.	Igiene ambientale inadeguata.
6.	Concentrazione di pazienti sieropositivi nei centri per l'assistenza e il ricovero dei malati di AIDS.
7.	Terapie che inducono la tosse.
8.	Una mancata conformità o solo parziale alla terapia anti-tubercolinica tra le popolazioni a rischio.

#### **Fattori ambientali:**

anche molti importanti fattori sociali ed ambientali hanno contribuito al riapparire della tubercolosi contemporaneamente all'epidemia di AIDS e, più specificatamente, hanno causato l'insorgere della tubercolosi resistente a molteplici tipi di farmaci. Innanzitutto la tubercolosi é sempre stata associata alla povertà, a misere condizioni di vita, al sovraffollamento, alla denutrizione e, in epoche moderne, all'alcolismo e all'abuso di droga.

Anche le carceri sono state evidenziate come luoghi con alti livelli di tubercolosi tra i carcerati, la maggior parte dei quali ha un passato di droga; il livello di infezione da HIV tra questa popolazione é decisamente alto (47,48). Tutto ciò aumenta la possibilità di diffusione della tubercolosi all'interno delle prigioni e, di fatto, recenti studi sull'epidemia hanno identificato modalità di trasmissione della tubercolosi nell'ambito di queste strutture (29). Inoltre, la concentrazione di pazienti infetti da HIV nei centri assistenziali e di ricovero ha creato condizioni ambientali che potranno intensificare la diffusione della tubercolosi all'interno di queste popolazioni particolarmente vulnerabili. Come si é precedentemente notato, ci sono state numerose epidemie tra individui sieropositivi negli ospedali o nei centri di ricovero in cui l'acquisizione dell'infezione tubercolinica e il rapido sviluppo della malattia nei pazienti immunosoppressi é stato collegato a contatti con ca-

si infetti all'interno della stessa istituzione specialmente nei casi di infezione chemioterapia multipla (24-28,30,31).

Vale la pena di osservare che, mentre le necessità cliniche e programmatiche dei servizi assistenziali per i malati di AIDS si sono spesso risolte in una concentrazione di pazienti infetti da HIV in suddetti servizi, tutto ciò comporta un ulteriore rischio ambientale di maggior diffusione della tubercolosi. In questi ambienti, oltre alla prossimità dei contatti, taluni aspetti della terapia dell'HIV quali la somministrazione di pentamidina in aerosol per la *Pneumocystis Carinii*, prolasso polmonare, o altri procedimenti per indurre la tosse, possono essere loro stessi responsabili di un maggior rischio di infezione per via aerea (37,49).

Inoltre, come si vedrà più avanti, il rischio di tubercolosi associata all'HIV nei centri di assistenza e ricovero non è solo limitata ai pazienti o clienti infetti da HIV ma può estendersi al personale medico e paramedico, ad altri pazienti ospedalieri non sieropositivi e ai pazienti e al personale che segue i programmi per le tossicodipendenze ecc. Dati gli attuali limiti economici delle istituzioni pubbliche, molte di quelle stesse strutture che al momento offrono assistenza ad un gran numero di pazienti sieropositivi sono inadeguate, con attrezzature al di sotto dello standard e impianti non all'altezza di fornire una corretta igiene ambientale. In molte di queste strutture sarebbe necessario un maggior investimento di capitali per incidere significativamente sui rischi di diffusione della tubercolosi; servirebbero, ad esempio, stanze private, ventilazione a pressione negativa, disinfezione agli ultravioletti nelle aree ad alto rischio, ecc.

Anche prima dell'epidemia di AIDS l'uso di stupefacenti veniva associato ad un maggior rischio di tubercolosi (50) e l'HIV non ha fatto altro che ingrandire tale rischio. Non ci si deve forse stupire che, data l'inadeguatezza delle risorse cliniche per trattare l'abuso di stupefacenti, questo gruppo sia rimasto ad alto rischio di contrarre la tubercolosi attiva e non trattata, poiché è difficile, se non impossibile, assicurare un'osservazione attenta o una cura completa nei tossicodipendenti attivi che non frequentano i centri di recupero o le strutture assistenziali se non saltuariamente o in situazioni critiche.

### **Terapia sotto controllo:**

L'elemento forse più importante e più difficile da migliorare che ha ostacolato un'efficace terapia anti-tubercolosi e che ha inoltre contribuito, forse indirettamente, all'insorgere di organismi resistenti ai farmaci, è stata l'incisiva mancanza in questi anni di adeguate risorse nelle comunità per il monitoraggio e la successiva osservazione dei pazienti tubercolotici. Negli anni '70, con il declino dell'interesse clinico e accademico per la tubercolosi e il successivo esaurimento o ridistribuzione delle risorse sociali per il controllo della tubercolosi (51), la Sanità e le infrastrutture cliniche necessarie a fronteggia-

re efficacemente un'epidemia di tubercolosi hanno probabilmente raggiunto il loro minimo storico proprio negli anni '80, quando cominciò a verificarsi l'aumento della tubercolosi associata all'HIV (14,17).

Va comunque detto che dal punto di vista medico la terapia per la tubercolosi è chiara e diretta e, in generale, efficace sebbene richieda l'ingerimento quotidiano o bisettimanale di numerose medicine per un minimo di sei/nove mesi (52). E' stato ampiamente dimostrato che persino nell'ambito dell'infezione da HIV i pazienti, pur con alcune piccole modifiche tra i farmaci, hanno risposto bene alla terapia (8,52). Il problema cruciale rimane, tuttavia quello di assicurarsi che i pazienti completino non solo le prime numerose settimane di terapia in ospedale, durante le quali spesso migliorano clinicamente e si sentono sufficientemente bene da riprendere le loro abituali attività, ma che anche i restanti mesi di terapia vengano completati in modo adeguato. In particolare, non appena i pazienti cominciano a migliorare dal punto di vista clinico, sono meno propensi a continuare la terapia quotidiana con medicine che possono in alcuni casi provocare effetti collaterali oppure essere considerati una inutile seccatura. Una terapia quotidiana o bisettimanale controllata (o "sotto diretta osservazione") è considerata la cura standard per una terapia di successo della tubercolosi, in particolare per quei pazienti che altrimenti non si adeguerebbero in modo soddisfacente (6).

La terapia sotto osservazione prevede l'uso di infermieri di strutture pubbliche o di altri assistenti esterni che devono sviluppare un rapporto individuale e personale con i pazienti in cura. Questi assistenti o fanno visite a domicilio o si accordano in altro modo per instaurare contatti personali, quotidiani o bisettimanali per assicurarsi che i pazienti prendano le medicine e che seguano adeguatamente la terapia. Questo compito richiede inventiva personale, abilità, sensibilità e intuito clinico, qualcosa che non dipende dalle risorse tecniche o finanziarie. Ad ogni modo, durante l'ultimo decennio è mancata in molte aree la disponibilità dei servizi pubblici a provvedere a questo elemento chiave della terapia anti tubercolosi. In tempi più recenti, a causa dei vari allarmi dovuti all'aumento della tubercolosi epidemica e, in particolare, della tubercolosi resistente alla chemioterapia multipla, ci sono stati aumenti nei fondi federali, statali e locali per questo tipo di attività. Ciononostante, e con il senno di poi, si potrebbe argomentare che, se tale sistema fosse stato attivato nelle aree più colpite negli anni '80, le dimensioni dell'attuale epidemia di tubercolosi associata all'HIV potrebbero non essere così minacciose.

Poiché i tossicodipendenti sono una larga percentuale delle persone con infezione da HIV e AIDS e, considerata l'importante connessione con la tubercolosi, è fondamentale dedicarsi alle necessità primarie di questa popolazione. E' necessario ricordare che, oltre alle implicazioni cliniche dell'assistenza al paziente, il maggior rischio di tubercolosi in pazienti sieropositivi comporta un rischio aggiuntivo di contagio orizzontale della tubercolosi ai familiari, al personale dei centri sanitari e, ad altri possibili persone non in con-

tatto intimo. Ne deriva che l'immediata identificazione e successiva terapia nei confronti dei tossicodipendenti sieropositivi con infezione tubercolare latente é importante sia clinicamente che per la salute pubblica. Poiché gli ospedali dovranno farsi sempre più carico dell'assistenza ai tossicodipendenti malati di AIDS e poiché la cura dell'infezione da HIV e sue complicazioni entrano nel campo dei professionisti delle strutture di assistenza primaria, le strategie volte a fornire assistenza medica ambulatoriale ai tossicodipendenti sieropositivi saranno fondamentali. E' particolarmente impegnativo fornire un servizio di intervento primario completo in relazione all'AIDS data la natura sfuggente della popolazione dei tossicodipendenti e i loro contatti spesso irregolari con le strutture assistenziali.

Tale impegno risulta particolarmente evidente nel caso della terapia per la tubercolosi. Il lungo regime terapeutico necessario per ottenere buoni risultati combinato alle prevedibili difficoltà di avere la presenza giornaliera di molti tossicodipendenti riluttanti o incapaci di avere un contatto regolare con le strutture sanitarie, hanno contribuito ad un aumento dell'infezione tubercolare all'interno di questa popolazione. Fortunatamente, l'assistenza medica primaria ai tossicodipendenti sieropositivi, e il collegamento dell'assistenza medica con le terapie per abuso di stupefacenti e con gli interventi relativi all'HIV, hanno recentemente cominciato a ricevere attenzione come politica sanitaria e questione da studiare nei minimi particolari. Una modalità per fornire questa assistenza é stata quella che ha previsto lo sviluppo in loco di servizi di assistenza primaria all'interno dei programmi che trattano l'abuso di stupefacenti.

Uno studio del Centro Medico Montefiore di New York sostiene che i centri dove si cura con il metadone possono essere luoghi strategici per lo sviluppo di una assistenza primaria e di servizi medici legati all'AIDS per una popolazione che difficilmente riceve cure continuative al di fuori del pronto soccorso e altri luoghi di cura intensiva. Questo studio non prevedeva un'analisi comparata tra un programma di assistenza primaria basata sul metadone e altri tipi di cura per i tossicodipendenti e, nemmeno implica che tale modello sia adatto a tutti i programmi che prevedono il metadone. Tuttavia, i dati suggeriscono che tale modello é realizzabile, efficace e in grado di offrire servizi completi di assistenza primaria negli ambienti considerati.

Da un punto di vista clinico lo sviluppo di servizi di assistenza primaria all'interno di un programma di metadone ha anche sollevato perplessità per l'integrazione di due protocolli clinici distinti e apparentemente in contrasto tra loro, ovvero l'effettivo limite posto dall'ambiente, dalle strutture e dalle rigide norme necessarie in un programma che prevede il metadone possono essere in conflitto con la necessità di fornire un'assistenza primaria flessibile e adattabile specialmente ai pazienti infetti da HIV. Questa tensione tra la terapia per l'abuso di stupefacenti e i ritmi della assistenza primaria hanno posto alcune interessanti problematiche nel campo dell'addestramento del personale, dell'ag-

giornamento e della comunicazione interdisciplinare. Tutto considerato, lo sviluppo di servizi medici e il conseguente ampliamento della pratica clinica all'interno dei programmi con il metadone sembrano aver arricchito la conoscenza clinica sia dello staff medico che dei consulenti e si sono rivelati un vantaggio sia per l'assunzione che per il mantenimento in carica del personale professionale.

Questi programmi offrono un'occasione unica per l'impulso e la diffusione di terapie associate all'HIV, cosa che diverrà particolarmente importante a mano a mano che la gestione dell'infezione da HIV in pazienti esterni definirà sempre più questa malattia durante il prossimo decennio. I problemi di tipo amministrativo, fiscale, programmatico e clinico possono essere difficili e complessi e non esiste una soluzione ideale per tutti. Ciononostante, il mancato intervento sia per fronteggiare il problema droga che per soddisfare le necessità primarie di questa popolazione sarà un fallimento che peserà sulle effettive dimensioni dell'epidemia di AIDS tra tossicodipendenti negli anni futuri. La nostra esperienza suggerisce che sono possibili alti tassi di accettazione e conformità ai trattamenti medici cronici per le condizioni legate all'HIV tra i tossicodipendenti che seguono un programma di metadone. I controlli continuativi per questi regimi, talvolta tossici, possono rivelarsi difficili in quegli ambienti dove i tossicodipendenti non sono in stretto contatto con le strutture assistenziali, mentre invece i pazienti sotto metadone devono presentarsi in clinica regolarmente (da 1 a 6 giorni alla settimana) per ricevere il farmaco. Inoltre tale cura può ridurre il ricorso all'ospedale o ai servizi di emergenza attraverso la prevenzione o l'immediata cura di alcune sindromi legate all'AIDS, tipo la tubercolosi che rappresenta una minaccia per tutta la comunità. Ovviamente, qualora il metadone o altre terapie per fronteggiare l'abuso di stupefacenti dovessero diffondersi come un efficace risposta all'epidemia di AIDS, le strutture considerate dovrebbero venir riconosciute come centri strategici di assistenza primaria in relazione all'AIDS, i fondi, i rimborsi ed il personale per tali programmi dovranno essere aumentati in proporzione.

## **PARADIGMI EPIDEMICI CONTRADDITORI**

Abbiamo visto sinora come l'epidemia di tubercolosi legata all'HIV sia stata sistematicamente e pericolosamente favorita da molti fattori legati all'ospite, all'agente e all'ambiente che hanno insieme contribuito al diffondersi dell'epidemia e ostacolato gli sforzi tesi a controllarla. Tutti questi fattori sono riassunti nella tabella 3. La convergenza dell'infezione da HIV e la tubercolosi ha inoltre messo a confronto due paradigmi epidemici distinti tra loro e spesso contraddittori. La tensione tra le diverse modalità che ha la Sanità per controllare queste due epidemie deve essere rivolta a tentare di sviluppare una politica pubblica per fronteggiare la tubercolosi e l'AIDS (53). Da un lato abbiamo l'HIV, una malattia legata a vie ematogene diffusa attraverso comportamenti intimi e tal-

**Tabella 3: Tentativi per il controllo e la prevenzione della tubercolosi associata all'HIV**

<p><i>Ospite:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento della sensibilità alla malattia da M.tuberculosis sia come riattivazione che come complesso primario.</li> <li>- Ritardo diagnostico, presentazioni cliniche atipiche.</li> <li>- Trasmissione secondaria amplificata ai soggetti immunosoppressi.</li> </ul>
<p><i>Agente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. tuberculosis resistente alla chemioterapia multipla.</li> </ul>
<p><i>Ambiente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Povertà, mancanza di alloggio, abuso di stupefacenti.</li> <li>- Risorse non adeguate ad assicurare il completamento della terapia.</li> <li>- Scarsa igiene ambientale.</li> <li>- Trasmissione ospedaliera dell'infezione tubercolinica nei centri per l'HIV.</li> </ul>
<p><i>Atteggiamento gestionale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protocolli epidemici contraddittori: malattie trasmesse per via ematogena e malattie trasmesse per via aerea.</li> </ul>

volta illeciti, una malattia che la Sanità ha gestito secondo gli stessi principi delle altre malattie trasmesse per via sessuale. Si é sempre sottolineata l'importanza della riservatezza e della comprensione per il tremendo marchio sociale che circonda l'AIDS ai nostri giorni. Dall'altro lato abbiamo la tubercolosi, un'infezione per via aerea, diffusa attraverso contatti più casuali e comunque non intimi, un'infezione che può colpire non solo i partner sessuali o tossicodipendenti ma anche i familiari, i colleghi di lavoro e il personale sanitario nei centri di assistenza ai malati di AIDS. I principi per il controllo della tubercolosi hanno incluso uno screening su larga scala allo scopo di determinare le persone colpite da M.tuberculosis, le tecniche per individuare rapidamente i casi, un immediato inizio della terapia e l'isolamento dei casi contagiosi finché rimangono tali. Mentre l'isolamento e la quarantena possono, in casi limitati, essere componenti importanti per il controllo della tubercolosi si ritiene non abbiano alcun ruolo per il controllo dell'infezione da HIV; alcuni ritengono, infatti che tali misure otterrebbero, nel caso di infezione da HIV, l'indesiderato effetto di allontanare ulteriormente le persone infette dai centri sani-

tari e strutture assistenziali. Allo stesso modo lo screening su larga scala, l'individuazione dei casi e dei contatti non hanno fatto parte dei programmi di controllo dell'HIV (con la recente esclusione della notifica confidenziale ai partner in alcune zone), e simile sarebbe probabilmente il responso a cui darebbero origine nell'ambito delle attività di prevenzione dell'AIDS. Si vorrebbe sperare che i metodi e le strategie necessarie al controllo di una delle due epidemie non vengano visti come necessariamente adatti anche per l'altra; c'è il rischio ad esempio, che la crescente attenzione alla tubercolosi possa tradursi in un aumento delle misure atte a cercare di identificare e isolare le persone infette da HIV come mezzo per aiutare il controllo della tubercolosi associata all'HIV.

Tuttavia, ciò che ha messo in conflitto questi due paradigmi epidemici è proprio la stretta connessione tra l'infezione da HIV e la tubercolosi, cosa che ha tra l'altro fornito una ragione razionale ed impellente per promuovere il test dell'HIV tra tutte le persone ritenute infette da M.tuberculosis o con la patologia in atto (12). Analogamente, più che in qualsiasi altro caso, ci si è preoccupati della difficile questione riguardo all'infezione da HIV sul luogo di lavoro, ovvero la fondamentale importanza di identificare l'infezione da HIV negli operatori sanitari prima che vengano impiegati nei centri di assistenza dove loro stessi, o i loro pazienti potrebbero essere a rischio di contrarre o trasmettere la tubercolosi. Per tali circostanze sarà fondamentale assicurare:

1. la massima riduzione dei rischi ambientali (che esistano, ad esempio, adeguate misure di igiene ambientale e ventilazione);
2. che il personale sanitario sia adeguatamente informato sui potenziali rischi;
3. la disponibilità delle apposite tecniche per determinare lo stato infettivo della tubercolosi e dell'HIV dei soggetti in questione, in modo da proteggere la loro riservatezza e al tempo stesso evitare un ambiente sanitario a rischio.

Si tratta, in questo caso, di un esempio in cui l'adesione a uno o all'altro dei paradigmi epidemici - senza curarsi dell'escluso - offrirebbe una risposta inaccettabile sia per la salute pubblica che per i diritti, la riservatezza e/o l'autonomia dell'individuo. Dobbiamo sperare che nell'attuale, unica situazione che coinvolge due epidemie connesse tra loro, ma tuttavia diverse, sapremo offrire una risposta societaria appropriata ed efficace e che alla fine ci possa permettere di controllare tutte e due le malattie infettive senza ledere importanti principi umani e sociali.

*Traduzione ed adattamento del testo inglese a cura di Davide Austin e Silvia Lupi.*



## Bibliografia

1. Styblo K. Overview and Epidemiologic Assessment of the Current Global Tuberculosis Situation with an Emphasis on Control in Developing Countries. *Rev Infect Dis*, 11:S339-S346; 1989.
2. Pitchenik AE. Tuberculosis Control and the AIDS Epidemic in Developing Countries. *Ann Intern Med*, 113:89-90; 1990.
3. Styblo K. The Global Aspects of Tuberculosis and HIV Infection. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 65:28-32; 1990.
4. Comstock AW, O'Brien RJ. Tuberculosis. In: *Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Plenum Publishing Corporation, New York, 745-771; 1991.
5. Rieder HL, Snider DE. Tuberculosis and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Chest*, 90:469-470; 1986.
6. Centers for Disease Control. National Action Plan to Combat Multidrug-resistant Tuberculosis. *MMWR* 41 n.RR-11:1-48; 1992.
7. Hopewell PC. Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Epidemiology Clinical Features, Management and Control of Tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 15:540-547; 1992.
8. Barnes PF, Block AB, Davidson PT et al. Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*, 324:1644-1650; 1991.
9. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA et al. A Prospective Study of the Risk of Tuberculosis Among Intravenous Drug users with HIV Infection. *N Engl J Med*, 320:545-550; 1989.
10. Selwyn PA, Sckell B, Alcabes P et al. High Risk of Active Tuberculosis in HIV-infected Drug Users With Cutaneous Anergy. *JAMA*, 268:504-509; 1992.
11. Centers for Disease Control. Tuberculosis-United States, 1985 - and the Possible Impact of Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus Infection. *MMWR*, 35:74-76; 1986.
12. Centers for Disease Control. Tuberculosis HIV-Infection: Recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis (ACET). *MMWR*, 38:236-250; 1989.
13. New York City Department of Health. Tuberculosis in New York City: 1988 Information Summary. New York City Department of Health; 1990.
14. Centers for Disease Control. Tuberculosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome - New York City. *MMWR*, 36:785-795; 1987.
15. Jereb JA, Kelly GD, Dooley SW et al. Tuberculosis Morbidity in the United States: Final Data, 1990. *MMWR*, 40 n.SS-3:23-26; 1991.
16. Selwyn PA. Tuberculosis in the AIDS Era: A New Threat from an Old Disease. *New York State Journal of Medicine*, 91:233-235; 1991.
17. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD et al. Tuberculosis in the United States. *JAMA*, 262:385-389; 1989.
18. Chaisson RE, Slurkun G. Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Infect Dis*, 159:96-100; 1989.
19. Centers for Disease Control. Projections of the Number of Persons Diagnosed with AIDS and the Number of Immunosuppressed HIV-infected - United States, 1992-1994. *MMWR*, 41(RR-18); 1992.
20. Centers for Disease Control. HIV Prevalence Estimated and AIDS Case Projections for the United States: Report Based upon a Workshop. *MMWR*, 39:1-31; 1990.
21. New York City Department of Health. Tuberculosis, New York City: the 1990 Experience. *City Health Info*, 10:1-5; 1991.
22. Novick LF, Berns D, Stricof R et al. HIV Seroprevalence in Newborns in New York State. *JAMA*, 261:1745-1750; 1989.
23. Novick LF. New York State HIV Seroprevalence Project. *Am J Public Health*, 81(S):9-63; 1991.

24. Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC et al. Nosocomial Epidemic of Active Tuberculosis Among HIV-Infected Patients. *Lancet*, 2:1502-1504; 1989.
25. Daley CL, Small PM, Schechter GF et al. An Outbreak of Tuberculosis With Accelerated Progression Among Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus: An Analysis Using Restriction-Fragment-length Polymorphisms. *N Engl J Med*, 26:231-235; 1992.
26. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL et al. An Outbreak of Tuberculosis Caused by Multiple-Drug-Resistant Tubercle Bacilli Among Patients with HIV Infection. *Ann Intern Med*, 117:177-183; 1992.
27. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR et al. Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant *Mycobacterium Tuberculosis*. *Ann Intern Med*, 117:191-196; 1992.
28. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD et al. Hospital Outbreak of Multidrug-Resistant *Mycobacterium Tuberculosis* Infections. *JAMA*, 268:1280-1286; 1992.
29. Centers for Disease Control. Transmission of Multidrug-Resistant Tuberculosis Among Immunocompromised Persons in a Correctional System - New York, 1991. *MMWR*, 41:507-509; 1992.
30. Centers for Disease Control. Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Tuberculosis Among HIV-Infected Persons - Florida and New York, 1988-1991. *MMWR*, 40:585-591; 1991.
31. Edlin BR, Dooley SW. An Outbreak of Multidrug-Resistant Tuberculosis Among Hospitalized Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med*, 326:1514-1521; 1992.
32. DeCock KM, Soro B, Lucas SB et al. Tuberculosis and HIV Infection in Sub-Saharan Africa. *JAMA*, 268:1581-1587; 1992.
33. Shafer RW, Chirgwin KD, Glatt AE et al. HIV Prevalence, Immunosuppression, and Drug Resistance in Patients with Tuberculosis in an Area Endemic for AIDS. *AIDS*, 5:399-405; 1991.
34. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D et al. Human Immunodeficiency Virus Infection in Tuberculosis Patients. *J Infect Dis*, 162:8-12; 1990.
35. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR*, 41 (n. RR-17):1-19; 1992.
36. Centers for Disease Control. A Strategic Plan for the Elimination of Tuberculosis in the United States. *MMWR*, 38 (suppl. S-3):1-25; 1989.
37. Centers for Disease Control. Guidelines for Preventing the Transmission of Tuberculosis in Health-Care Settings, with Special Focus on HIV-Related Issues. *MMWR*, 39 (RR-17):1-29; 1990.
38. American Thoracic Society, CDC. Control of Tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis*, 146:1623-1633; 1992.
39. Centers for Disease Control. Screening for Tuberculosis and Tuberculous Infection in High-Risk Populations; and the Use of Preventive Therapy for Tuberculous Infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR*, 39 (RR-8):1-12; 1990.
40. Wadhawan D, Hira S, Mwansa N et al. Isoniazid Prophylaxis among Patients with HIV-1 infection. VI International Conference on AIDS, San Francisco: abstract Th.B 510; 1990.
41. Centers for Disease Control. Tuberculin Reactions in Apparently Healthy HIV-Seropositive and HIV-Seronegative Women - Uganda. *MMWR*, 39:638-646; 1990.
42. Centers for Disease Control. Purified Protein Derivative (PPD) - Tuberculin Anergy and HIV Infection: Guidelines for Anergy Testing and Management of Anergic Persons at Risk of Tuberculosis. *MMWR*, 40:27-33; 1991.
43. Dooley SW, Jarvis WR, Martona WJ et al. Multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med*, 117:257-259; 1992.

44. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A et al. The Emergence of Drug-Resistant Tuberculosis in New York City. *N Engl J Med*, 328:521-526; 1993.
45. Goble M, Iseman MD, Madsen LA et al. Treatment of 171 Patients with Pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniazid and Rifampin. *N Engl J Med*, 328:527-532; 1993.
46. Centers for Disease Control. Tuberculosis Outbreak among Persons in a Residential Facility for HIV-Infected Persons - San Francisco. *MMWR*, 40:649-652; 1991.
47. Braun MM, Truman BI, Maguire B et al. Increasing Incidence of Tuberculosis in a Prison Inmate Population: Association with HIV infection. *JAMA*, 261:393-397; 1989.
48. Bellin EY, Fletcher DD, Safyer SM. Association of Tuberculosis Infection with Increased Time in or Admission to the New York City Jail System. *JAMA*, 269:2228-2231; 1993.
49. Centers for Disease Control. Mycobacterium Tuberculosis Transmission in a Health Clinic - Florida, 1988. *MMWR*, 38:256-264; 1989.
50. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug Dependence a Possible New Risk Factor for Tuberculosis Disease. *Arch Intern Med*, 139:337-339; 1979.
51. Reichman LB. The U-Shaped Curve of Concern. *Am Rev Respir Dis*, 144:741-742; 1991.
52. Small PM, Schechter GF, Goodman PC et al. Treatment of Tuberculosis in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*, 324:289-294; 1991.
53. Bayer R, Dubler NN, Landesman S. The Dual Epidemics of Tuberculosis and AIDS: Ethical and Policy Issues in Screening and Treatment. *Am J Public Health*, 83:649-654; 1993.