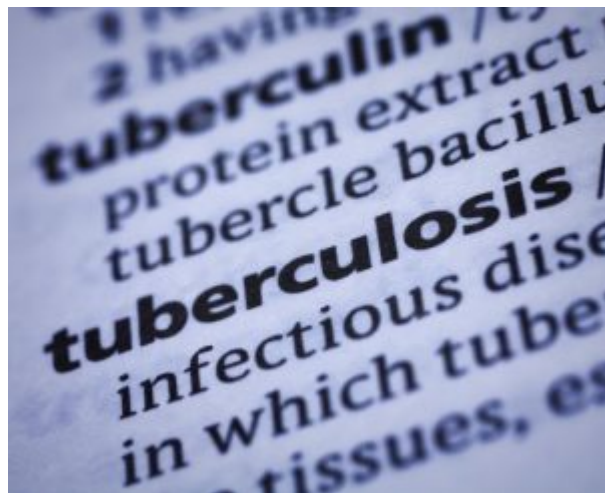




Massimo Valsecchi e Mariasole Migliorini

L'attuale sistema di contrasto alla tubercolosi si fonda sull'indagine epidemiologica dei casi di TB manifesta. Il limite di questa modalità di intervento è che viene persa la possibilità di anticipare la diagnosi (e di contrastare il contagio di altri soggetti) prima che la malattia evolva dalla fase latente a quella manifesta. Per ovviare a questo limite è stato attivato a Verona (dal 2013 al 2017) un intervento di medicina di iniziativa che ha cercato di individuare (e curare) i soggetti nella fase di tubercolosi latente spostando il momento della diagnosi dagli ambulatori della struttura pubblica alle mense gestite dalle organizzazioni religiose.

L'incidenza della tubercolosi (TB) nella Regione Europea OMS, dopo un rapido aumento a partire dal 1990 ed il picco intorno al 1999-2000, ha mostrato in seguito una progressiva e consistente diminuzione, arrivando nel 2015 a 35,5 casi ogni 100.000 abitanti (circa 323.000 casi, inclusi 27.000 casi con coinfezioni da HIV), così come la mortalità, passata - dal 2006 al 2015 - da 7,0 a 3,5 casi per 100.000 abitanti (32.000 morti). In questa Regione, che ospita 9 dei 30 Paesi a più alta presenza di TB multiresistente, si verifica uno su cinque dei casi mondiali di MDR-TB. Restrungendo il campo ai 30 Paesi dell'Unione Europea/Area Economica Europea (EU/EEA), nel 2015 sono stati notificati 60.195 casi di tubercolosi[1].

Nonostante i notevoli progressi ottenuti negli ultimi anni, la TB rimane un problema di sanità pubblica, con un numero significativo di casi concentrati nei gruppi di popolazione più vulnerabili come gli stranieri immigrati (circa un quarto dei casi notificati), i

carcerati e le persone senza casa[2].

Anche in Italia l'attuale situazione mostra una bassa incidenza nella popolazione generale, con la maggior parte dei casi concentrata in alcuni gruppi a rischio e in alcune classi di età. All'interno dei circa 4.300 casi medi notificati annualmente nel decennio 2004-2014, si è verificato un costante aumento dei casi tra i "cittadini non italiani" (dal 44% del 2005 al 66% del 2014), con il 40% di questi che si ammala durante i primi due anni dalla data di arrivo[3].

In Veneto il quadro è analogo, con un dimezzamento dei casi notificati tra il 1994 ed il 2013 (da 659 a 344) ed un'incidenza largamente sproporzionata a carico della popolazione immigrata da paesi ad alta endemia di tubercolosi[4].

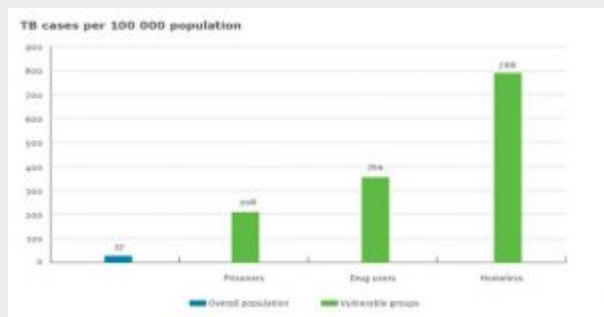
Le sottopopolazioni vulnerabili

L'ECDC valuta che, nonostante il tasso di diminuzione dei casi incidenti nella Regione Europea sia il più rapido a livello mondiale (pari al 5,4% annuo)[1] con questo ritmo di discesa non sarà comunque possibile raggiungere gli obiettivi della *Global End TB Strategy*.

È dunque necessario agire nelle sottopopolazioni più vulnerabili, quali i senza casa, che vivono in condizioni disagiate ed hanno scarso accesso ai servizi sanitari. Una revisione delle evidenze condotta dall'ECDC sottolinea che "outreach programs" implementati attraverso "outreach teams" e unità mobili possano essere modalità efficaci per raggiungere queste sottopopolazioni[5]. Se la TB non verrà contrastata in questi gruppi fragili non sarà possibile controllarla a livello nazionale e raggiungere l'obiettivo di eliminazione[6].

Secondo quanto segnalato in uno studio del 2011 che confrontava l'incidenza della TB nella popolazione generale londinese e nelle sottopopolazioni vulnerabili (Figura 1), le fasce più emarginate sono quelle più colpite: ogni 100.000 individui si sono registrati 788 casi nei senza fissa dimora, 354 casi tra i tossicodipendenti e 208 tra i detenuti, rispetto ai 27 nella popolazione generale[7].

Figura 1. Casi di TB nelle sottopopolazioni vulnerabili



Cliccare sull'immagine per ingrandirla

Gli individui senza fissa dimora rientrano nei gruppi di popolazione “*hard-to-reach*”, dal momento che le condizioni socioeconomiche e lo stile di vita rendono difficile il riconoscimento dei sintomi della TB, l'accesso ai servizi sanitarie e l'autosomministrazione dei trattamenti.

La seconda indagine sulla condizione delle persone che vivono in povertà estrema[8], realizzata in Italia nel 2014, stima in 50.724 le persone senza dimora che, nei mesi di novembre e dicembre 2014, hanno utilizzato almeno un servizio di mensa o accoglienza notturna nei 158 comuni italiani interessati dall'indagine, pari al 2,43 per mille della popolazione regolarmente iscritta.

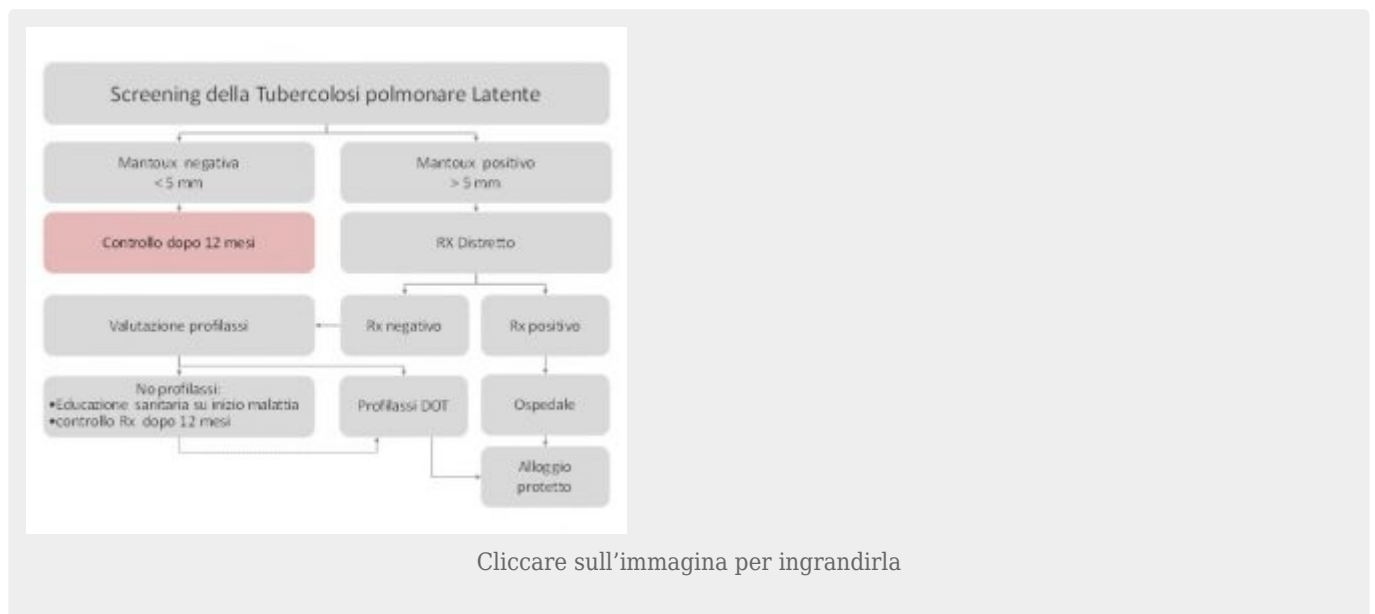
Intervento di medicina di iniziativa

L'attuale sistema di contrasto alla TB si fonda sull'indagine epidemiologica dei casi di TB manifesta (che vengono segnalati, in gran parte, dalle strutture ospedaliere). **Nel caso della TB il limite di questa modalità di intervento è che viene persa la possibilità di anticipare la diagnosi (e di contrastare il contagio di altri soggetti) prima che la malattia evolva dalla fase latente a quella manifesta.** Per ovviare a questo limite è stato attivato a Verona (dal 2013 al 2017) un intervento di medicina di iniziativa che ha cercato di individuare (e curare) i soggetti nella fase di tubercolosi latente spostando il momento della diagnosi dagli ambulatori della struttura pubblica alle mense gestite dalle organizzazioni religiose.

L'intervento è stato condotto da un gruppo misto costituito da volontari della ONLUS “Medici per la Pace” e da operatori del Dipartimento di Prevenzione della (ora ex-) ULSS n.20 con il supporto del Comune di Verona e dell'Azienda Ospedaliera

Universitaria Integrata di Verona, secondo il protocollo illustrato in Figura 2.

Figura 2. Diagramma di lavoro



Per limitare la perdita di soggetti fra i vari passaggi dell'intervento è stata garantita una presa in carico diretta del soggetto con accompagnamento al controllo radiografico del torace dei casi positivi.

Chemioprolifassi

La profilassi dei casi risultati positivi alla Mantoux (e con RX negativo) comporta un lungo periodo di somministrazione dei farmaci: tale regime terapeutico si rivela particolarmente difficile nelle sottopopolazioni vulnerabili. Questo problema è particolarmente rilevante dato che l'insorgenza della multi resistenza ai farmaci vede la sua causa principale in cicli terapeutici iniziati ma non conclusi.

Il regime di profilassi scelto per il progetto è stato il nuovo protocollo di profilassi a 3 mesi con assunzione giornaliera di 300 mg di isoniazide e 600 mg di rifampicina[9].

I principali criteri di esclusione dalla profilassi utilizzati[10] sono stati l'età del paziente, alcolismo, epatopatie ed incertezza sull'idoneità del paziente a seguire e completare il ciclo di profilassi. Nei soggetti posti in profilassi è stata monitorata la funzionalità epatica.

Per fronteggiare il problema dell'abbandono della chemioprolifassi è stata attivata una procedura di somministrazione della terapia sotto controllo (DOT, *Directly Observed Therapy*) gestita da personale reclutato ed addestrato fra il personale di volontariato che gestisce le mense.

(La procedura è reperibile [qui](#)).

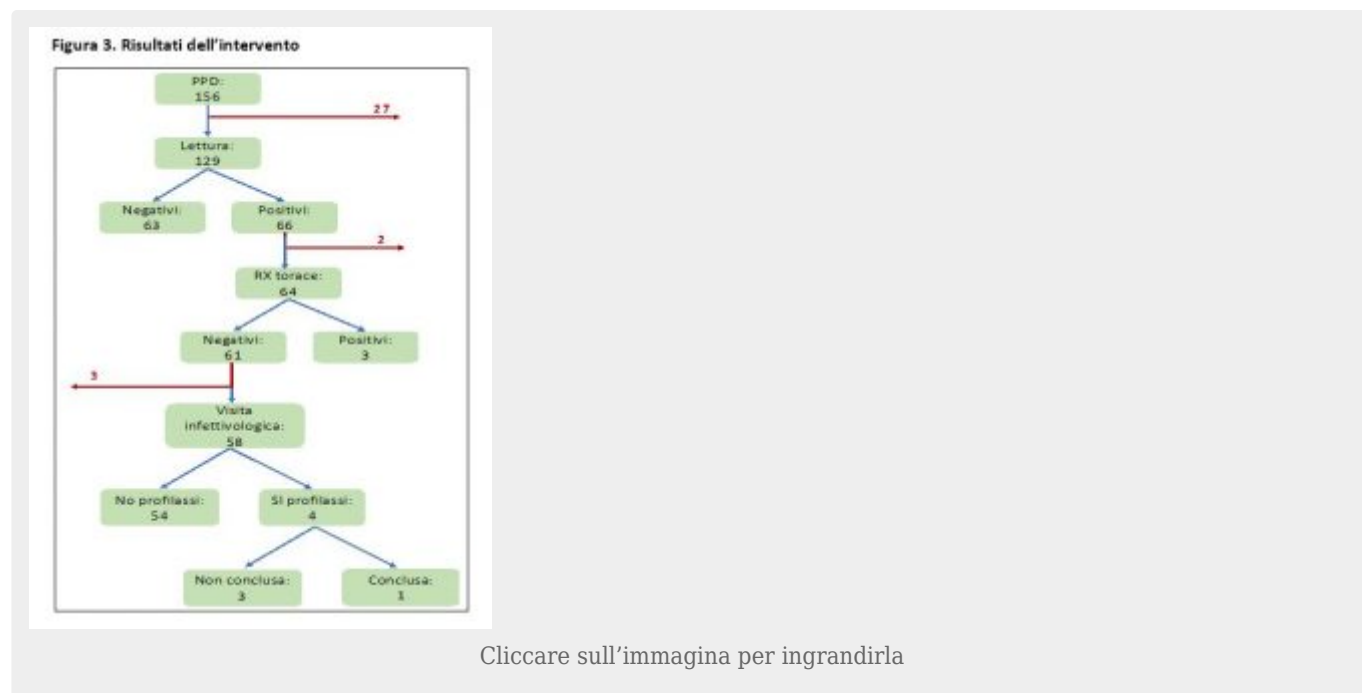
Risultati

L'intervento si è svolto in due periodi diversi: la prima parte nel corso del 2013, la seconda tra il 2016 ed il 2017 con il contatto delle 4 principali mense della città.

Dei 156 soggetti che hanno accettato di sottoporsi allo screening, l'89% era costituito da maschi e l'11% da femmine, con un'età mediana di 48 anni (range 20-70, con il 60% tra i 40 ed i 60 anni) e provenienti per il 33% dall'Est Europa, per il 31% dal Nord Africa, per il 20% dall'Asia e per il 6% dall'Italia.

I risultati dell'intervento sono illustrati in Figura 3 e descritti di seguito.

Figura 3. Risultati dell'intervento



Dal 2013 al 2017 hanno accettato lo screening tramite test Mantoux 156 soggetti frequentanti le quattro mense che forniscono pasti gratuiti nella città di Verona.

Di questi 156 soggetti è stato possibile effettuare la lettura del test solo a 129, dal momento che **27 non si sono presentati alla lettura del test**: questo ha comportato una perdita del 17% di soggetti in questo passaggio.

Dei 129 soggetti controllati, 66 (pari al 51 %) sono risultati positivi al test Mantoux, mentre 63 sono risultati negativi. Da sottolineare che i test non hanno presentato difficoltà di interpretazione, dal momento che la positività si è manifestata con diametri di indurimento superiori al centimetro (diametro medio: 20mm).

Tutti i soggetti positivi **tranne 2 (persi)** sono stati accompagnati ad approfondimento tramite RX torace: su 64, tre sono risultati positivi per TB attiva e ricoverati in ambito ospedaliero. 61 sono risultati negativi.

Dei soggetti negativi al controllo radiologico, **3 sono stati persi** mentre 58 si sono sottoposti a visita specialistica.

Su 58 visitati, solo 4 è stato possibile iniziare la profilassi.

Solo in uno di questi quattro casi la terapia è stata completata.

Conclusioni e proposte

L'indagine conferma che l'incidenza di tubercolosi è molto più frequente nelle fasce di popolazione più deprivata: nella popolazione complessiva del Veneto abbiamo un caso ogni 15.000 abitanti, nella sottopopolazione esaminata abbiamo trovato un caso ogni 50 soggetti.

Si conferma così la necessità di seguire le indicazioni delle strutture sanitarie europee che consigliano interventi di iniziativa con controlli periodici delle forme latenti di tubercolosi nelle sottopopolazioni più svantaggiate[11]. Sono interventi laboriosi da organizzare che riescono solo con una rete di collaborazione fra strutture sanitarie pubbliche, volontariato e servizi sociali comunali.

La nostra scelta di utilizzare il test di Mantoux, ha dimostrato diversi limiti.

Scarsa adesione allo screening con test di Mantoux: hanno aderito allo screening solo 156 persone su un totale potenziale di 510 soggetti (stimati con il numero di pasti complessivo delle quattro mense considerate in un unico giorno). Non disponendo di dati relativi ai non aderenti, si possono solo ipotizzare alcuni fattori determinanti: la rotazione degli stessi

soggetti tra le mense, il ricordo dell'avvenuta vaccinazione con BCG, la diversa sensibilità al problema.

Necessità di contattare la maggior parte di questi utenti per almeno tre/quattro volte (l'effettuazione del test Mantoux, la lettura del test, l'effettuazione della radiografia nei soggetti positivi e la successiva visita infettivologica ai soggetti negativi al controllo radiologico) con progressiva perdita di soggetti ad ogni passaggio.

Limitazione data dall'impossibilità di ripetere il test e, quindi, di programmare questo screening ad intervalli regolari.

Ridottissimo numero di soggetti positivi alla Mantoux e negativi al controllo radiologico in grado di affrontare e concludere il ciclo di chemioprophilassi: solo 4 su 58 di quelli valutati alla visita infettivologica hanno iniziato il ciclo di terapia precoce, con un solo paziente che l'ha concluso. Quest'ultimo limite si dimostra il più grave dato che la scelta di utilizzare il test di Mantoux aveva come base razionale la possibilità di trattare pazienti contagiati prima del manifestarsi delle lesioni polmonari.

Date queste forti limitazioni crediamo sia opportuno modificare la modalità di intervento avvalendosi di unità mobili di radiologia, per effettuare periodicamente presso le mense ed i dormitori un controllo diretto del torace ed individuare precocemente i soggetti con TB attiva da mettere in terapia.

Lo screening con unità RX mobile presenta in una revisione dell'ECDC [2] un buon grado di accettabilità e fattibilità, e sebbene l'uso di risorse sia abbastanza alto, interventi di questo tipo nella popolazione dei senza fissa dimora si possono dimostrare costo-efficaci. Sebbene l'evidenza riscontrata per la diagnosi precoce di TB sia da moderata a debole nei vari sottogruppi fragili, tuttavia lo stesso ECDC riconosce che la valutazione di interventi rivolti a queste popolazioni non è facilmente generalizzabile. Interventi che vengono "aggiustati" al contesto locale (in termini di epidemiologia, bisogni, risorse, situazione di quel particolare gruppo di persone) sembrano costituire l'approccio ottimale.

Bibliografia

[Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. WHO Regional Office for Europe and the European Center for Disease Prevention and Control \(ECDC\) \[PDF: 18 Mb\].](#)

Stockholm, 2017. Disponibile all'indirizzo:

[Interventions in vulnerable groups are the key to eliminating tuberculosis in Europe \[PDF:](#)

980 Kb]. ECDC Policy Briefing. Stockholm, 2016.

Tubercolosi. Aspetti epidemiologici: dati generali. Sito: Epicentro (www.epicentro.iss.it), accesso 30.11.2017. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/Tubercolosi/epid.asp>

[Tubercolosi nella Regione Veneto: dati al 31 dicembre 2016](#). A cura di: F. Russo, G.

Napoletano, F. Da Re F., G. Pitter, L. Bernardi. Regione Veneto, 2017. [Gentile concessione Regione Veneto dei dati per l'aggiornamento al 31.12.2015]

[Guidance on TB control in vulnerable and hard-to-reach populations](#) [PDF: 924 Kb]. ECDC Scientific Advice. Stockholm, 2016.

Sandgren A et al. Identifying components for programmatic latent tuberculosis infection control in the European Union. Eurosurveillance, 2016; 21 (34).

Story A et al. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. Thorax, 2007; 62: 667-671.

[Le persone senza dimora](#). Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. PSD, Caritas italiana, ISTAT. 2015.

Pease C et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. BMC Infectious Diseases, 2017; 17 (265).

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

[TB in Europe: from passive control to active elimination](#). ECDC Evidence Brief [PDF:323 Kb]. Stockholm, 2015.

Facebook

Twitter

LinkedIn