



**PATOLOGIE EMERGENTI E RIEMERGENTI**  
**GLOBALIZZAZIONE, MIGRAZIONE, SALUTE E VACCINI**  
*Le nuove patologie della Globalizzazione*

Giovedì 9 aprile 2009

CAMERA DEI DEPUTATI  
Palazzo Marini - Sala delle Conferenze

# TUBERCOLOSI

**F.N. Lauria**

**F. Faraglia**

*Istituto Nazionale per le Malattie Infettive*

*Lazzaro Spallanzani - IRCCS*

*UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio*



# TUBERCOLSI

## NEL MONDO

A oltre 120 anni dalla scoperta del bacillo tubercolare e nonostante l'efficacia dei farmaci, la TB è la prima causa di morte da singolo agente infettivo.

# 2 miliardi

di individui infettati  
dal *M. tuberculosis*

# 8 milioni

di individui sviluppano  
la malattia ogni anno

# 2 milioni

di morti ogni anno

## NELL'UNIONE EUROPEA

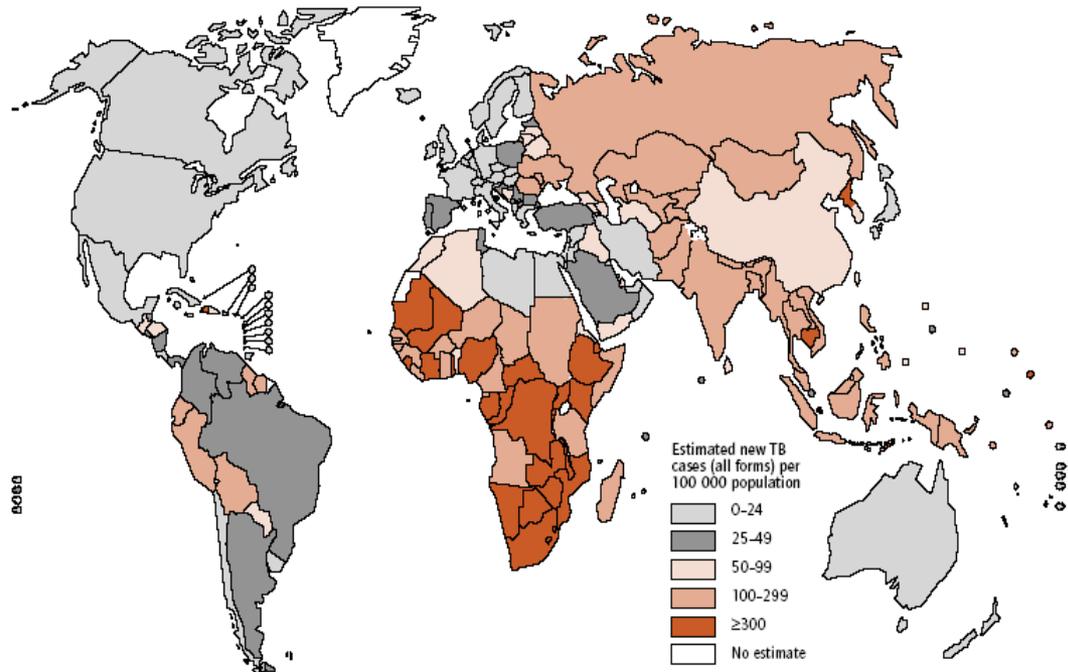
# 50.000

nuovi casi di malattia  
ogni anno

# 200 milioni

di individui infettati  
dal *M. tuberculosis*

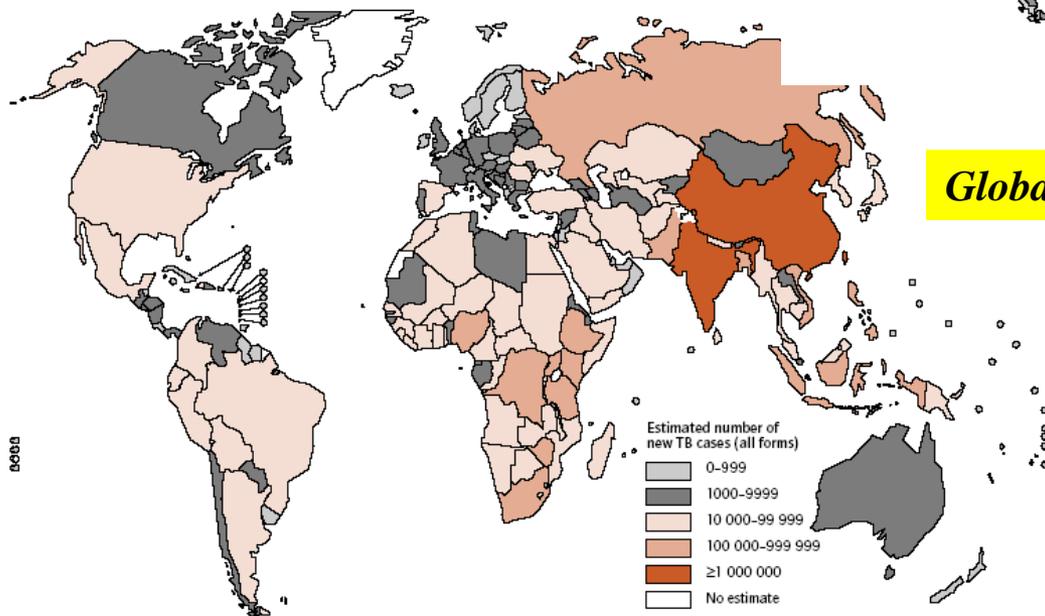
■ **FIGURE 1.2**  
Estimated TB incidence rates, by country, 2007



2007 (*stime*) :  
 incidenza 9.3 milioni di casi,  
 prevalenza 13,7 milioni di casi

55% Asia,  
 31% Africa,  
 6% mediterraneo orientale,  
 5% Europa  
 3% continente americano.  
 14% affetto anche da HIV.

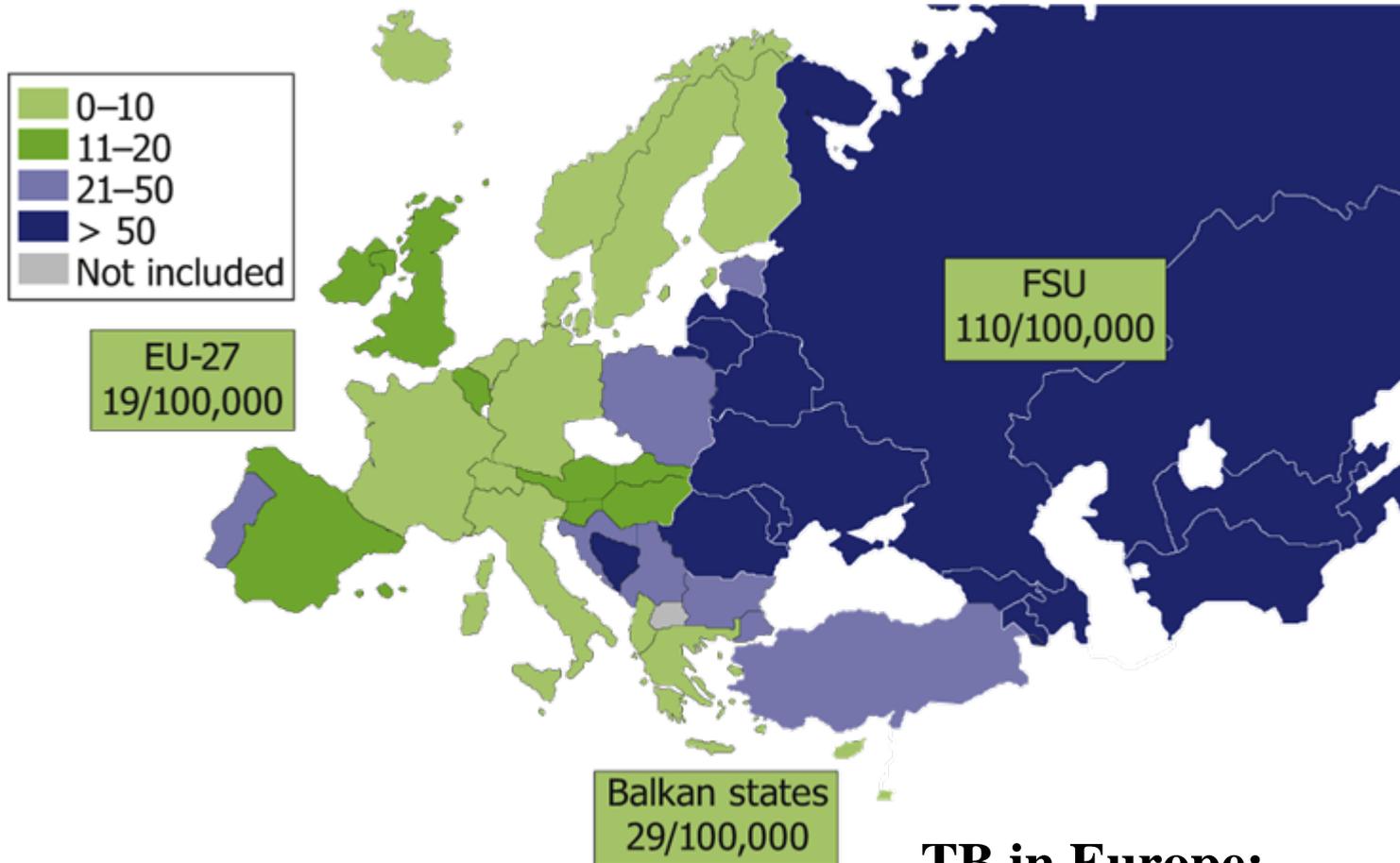
■ **FIGURE 1.1**  
Estimated number of new TB cases, by country, 2007



**Global Tuberculosis Control WHO Report 2009**

2004: 142 nuovi casi/100.000 ab.  
 2007 :137 nuovi casi/ 100.000 ab.

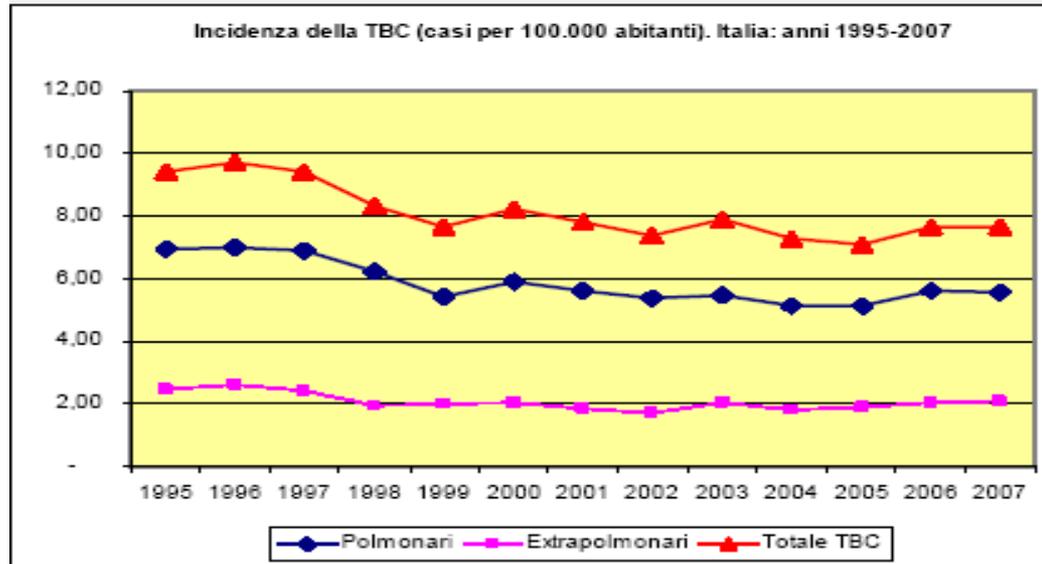
# Tuberculosis



**TB in Europe:  
regional gradient**  
*Source: EuroTB*

# Tubercolosi in Italia

Fig.2



1995 : incidenza 10 casi /100.000 ab.

2007 : incidenza : 7,7/100.000 ab.:

- 19%;

Fonte:  
Ministero del Lavoro, della Salute e delle  
Politiche Sociali  
Dipartimento della Prevenzione e della  
Comunicazione  
[www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)

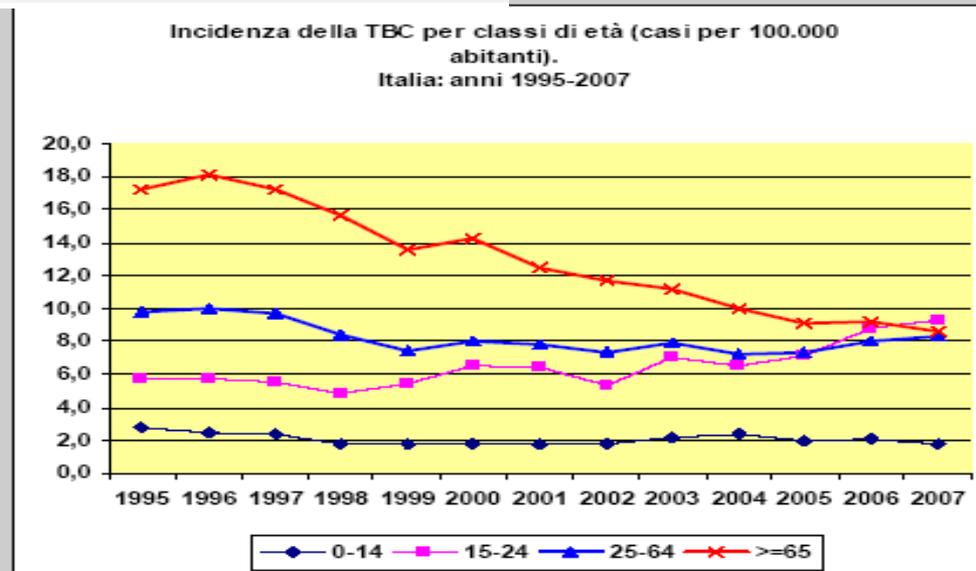


Fig7

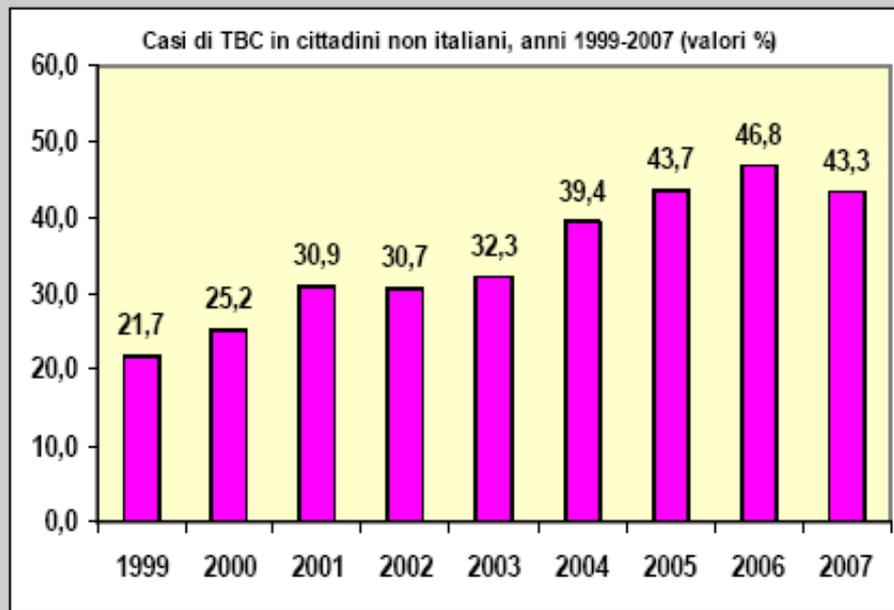


Fig6

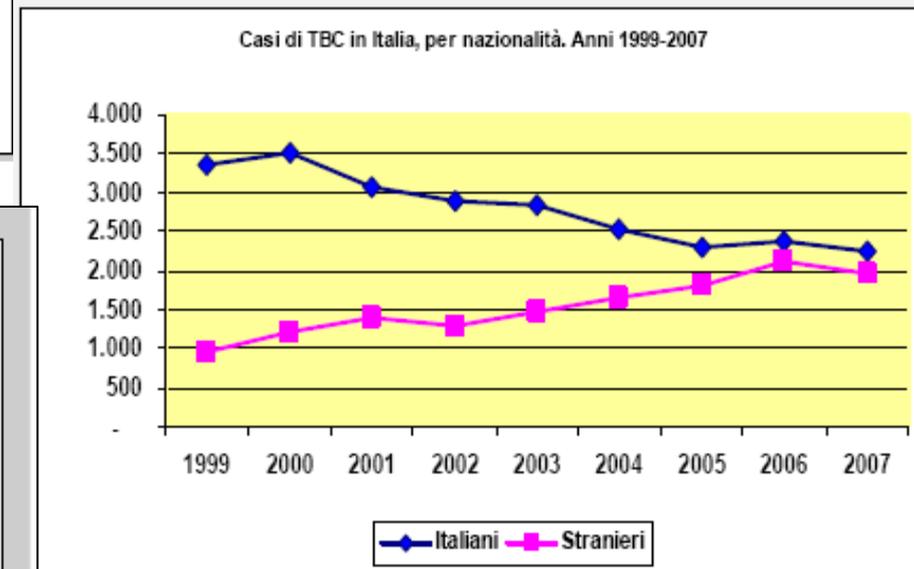
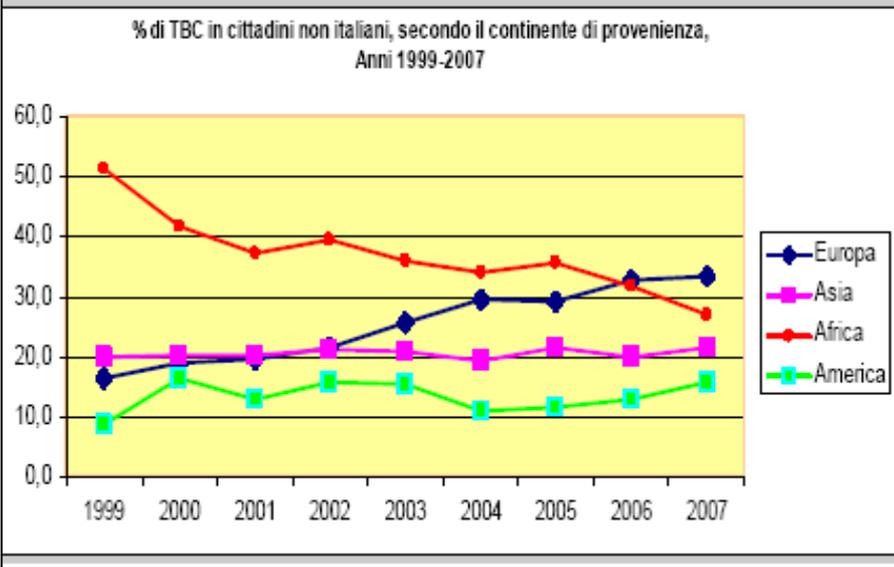


Fig8



TBC casi registrati in cittadini stranieri

35% dei casi notificati

+14% dal 2000 al 2006

Fonte:

Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali  
 Dipartimento della Prevenzione e della Comunicazione  
[www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)

# È pericoloso il contagio ?

- ❖ Ogni paziente contagioso infetta 7-10 contatti
- ❖ Il 40-50 % dei contatti stretti si infetta
- ❖ Nei contagiati il 5-10 % si ammala di TB
  - 3-5 % malati nei primi 2 anni
  - 2-5 % cumulativo per il resto della vita
- ❖ Nei malati:
  - Probabilità di guarigione = 80 %
  - Probabilità di morte = 1 %

# Infezione latente e malattia attiva

- **Infezione tubercolare latente**

Infezione subclinica con bacilli tubercolari senza segni clinici, batteriologici o radiologici di malattia manifesta. Tipicamente si tratta di individui con intradermoreazione tubercolinica positiva ed un Rx torace normale, che possono essere contatti di un precedente caso di tubercolosi.

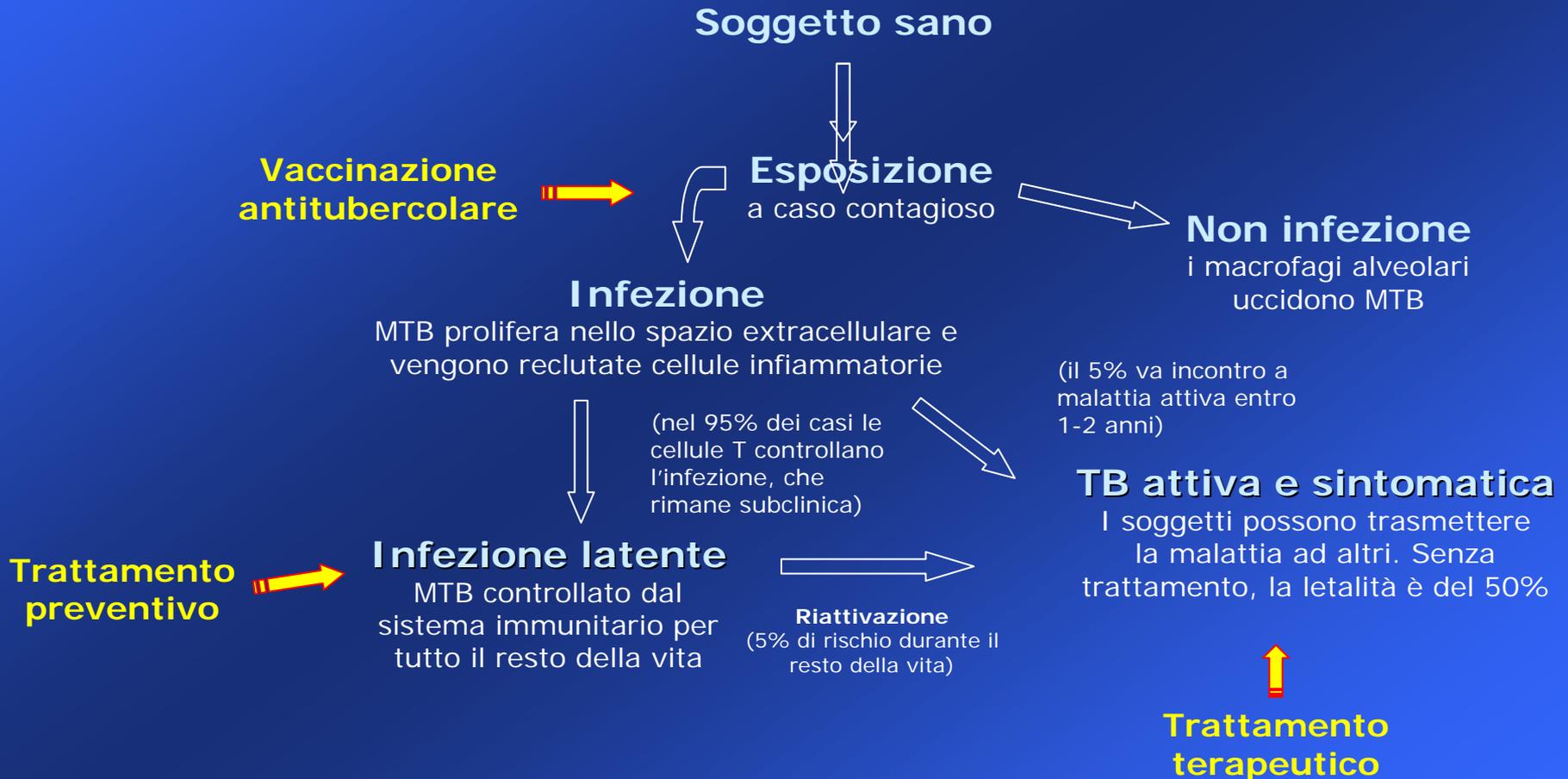
- **Tubercolosi**

Stato di malattia manifesta dal punto di vista clinico, batteriologico e/o radiologico.

- Polmonare
  - Malattia primaria
  - Malattia postprimaria
- Extrapolmonare

## Strategie per il controllo

# Punti critici per il controllo della TB



❑ Attività di prevenzione e Trattamento dell'Infezione Tuberculare Latente

❑ Trattamento della Tuberculosis attiva:

➤ Ritardo diagnostico

➤ Complessità clinica

➤ Trattamento delle forme MDR-XDR

➤ Coinfezione HIV

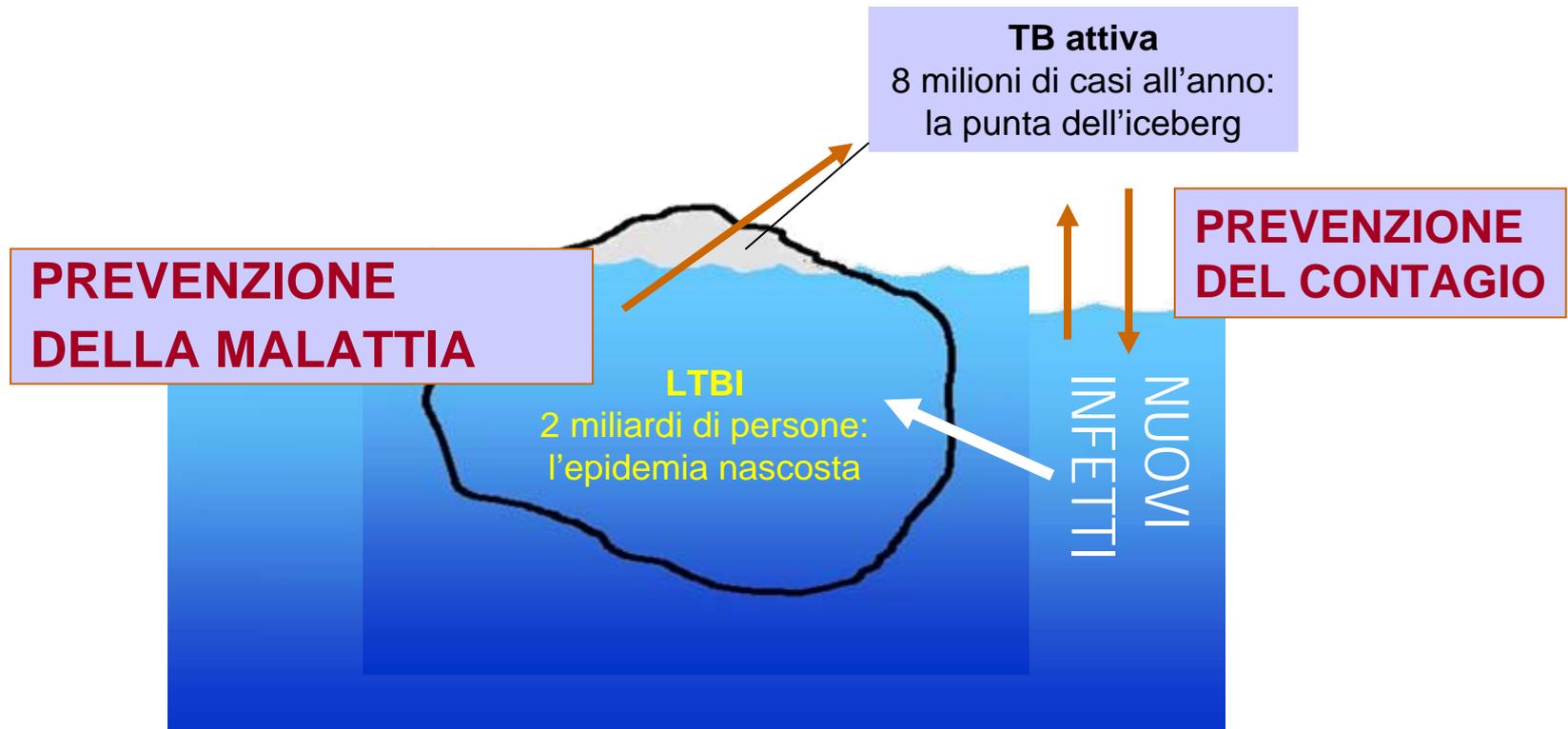
❑ Farmaci disponibili e necessità di nuovi farmaci

❑ Costi delle terapie

❑ strategie di controllo nei gruppi a rischio

❑ Innovazione nell'organizzazione dell'assistenza

# Strategie di Prevenzione



- IL trattamento dell'Infezione latente ha l'obiettivo di prevenire la progressione da LTBI a TB
- Escludere la presenza di malattia attiva
- Deve essere mirata a specifici gruppi a rischio di TB
  - soggetti con infezione tubercolare recente
  - soggetti ad alto rischio di progressione verso la malattia
- Trattare la TB attiva



National Institute for  
Infectious Diseases  
"L. Spallanzani"

# Diagnostic delay in 101 TB patients with active cultural sputum

Age-group:  
M: 65 (64,36%)  
F: 36 (35,64%)  
0-14 : 1 (0,99%)  
15-24 : 11 (10,89%)  
25-45 : 70 (69,31%)  
> 45 : 19 (18,81%)

Origin country:  
Romania: 48 (47,52%)  
Italy: 16 (15,84%)

Pulmonary TB: 88 (87,13%) **→ 8 MDR**

Pulm.TB+ extrapulm. TB: 13

Diagnostic delay: unknown : 26 (25,74%); known : 75 (74,26%)

> 36 days : 52 (51,49%) ; mean 72,35 days (39 - >360)

*46 immigrant*

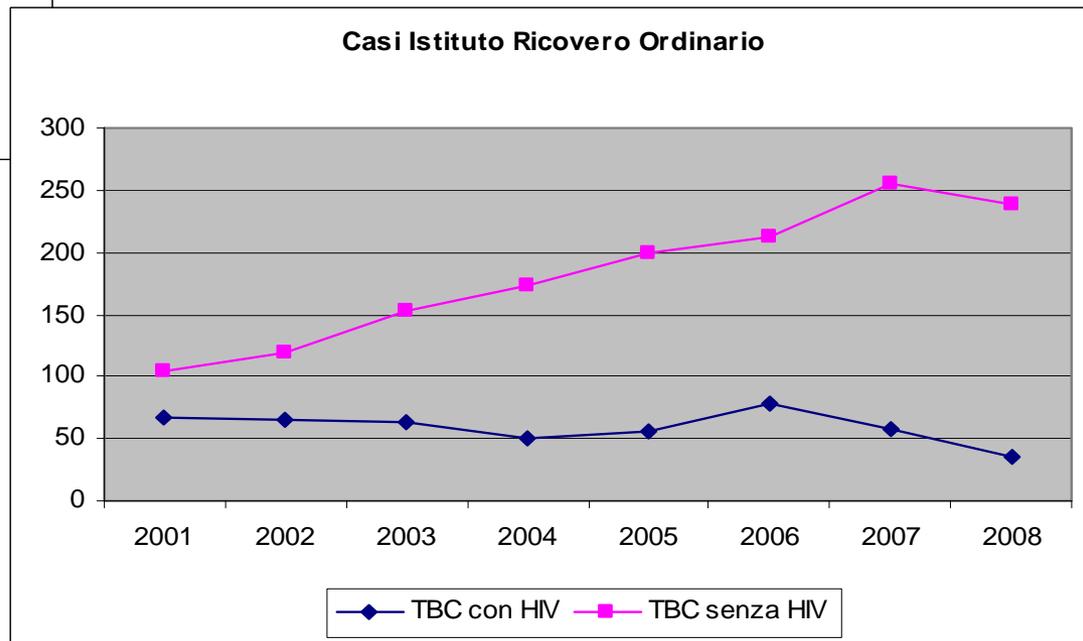
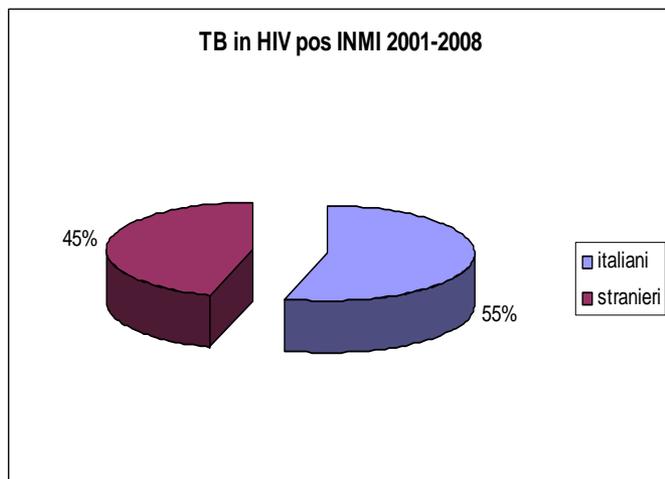
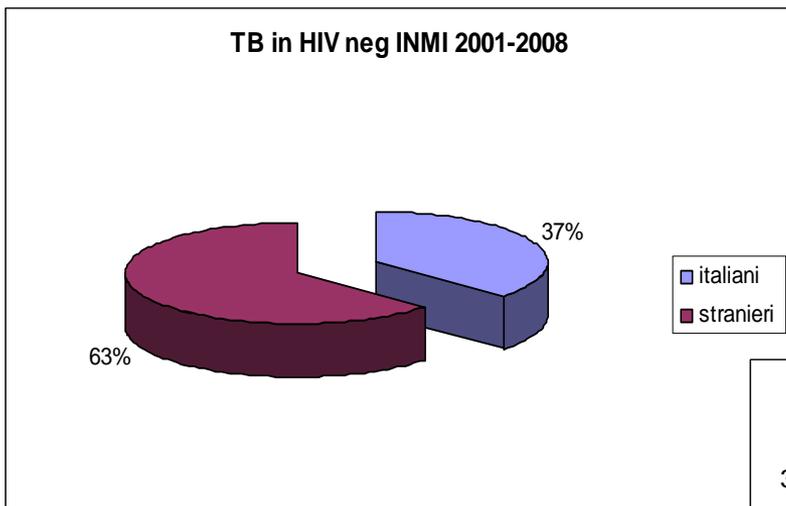
≤ 36 days : 23 (22,7%) ; mean 16,79 days (2 - 30)

*13 immigrant*



INMI Spallanzani

# Ricoveri Ordinari TB in paz. stranieri vs italiani aa 2001-2008

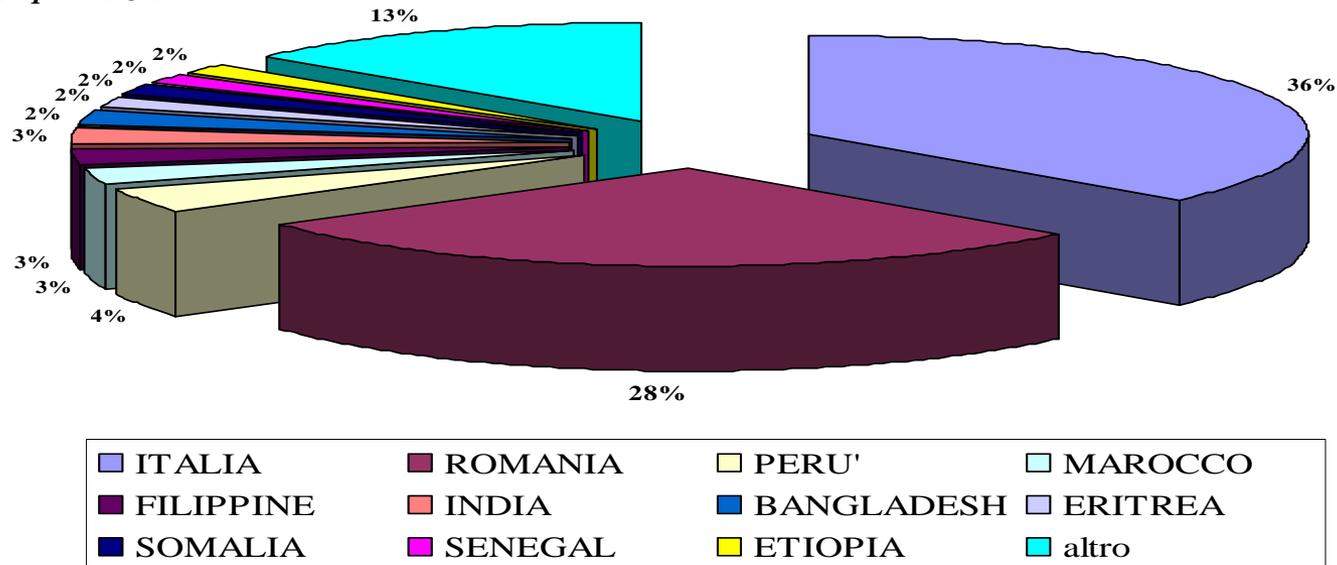


Fonte : SIO Direzione Sanitaria INMI Spallanzani



INMI Spallanzani

### Ricoveri Ordinari TBC in HIV neg aa 2001-2008

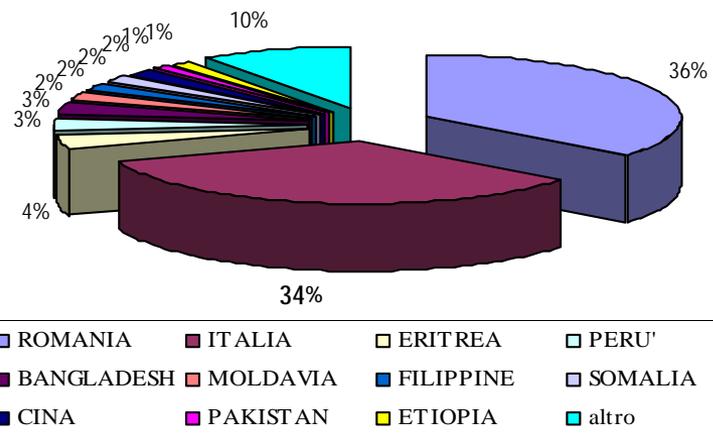


TB estesa  $\approx$  33%

Prov. Est Europa  $\approx$  40%

Espettorato pos. per BK > 45 gg

### Ricoveri Ordinari TBC in HIV neg anno 2008



# FARMACI ANTITUBERCOLARI

## FARMACI DI I LINEA:

Isoniazide  
Rifampicina  
Etambutolo  
Pirazinamide  
Streptomina

## FARMACI DI II LINEA:

fluorochinoloni  
etionamide  
cicloserina  
acido aminosalicilico (PAS)  
amikacina, kanamicina (aminoglicosidi)  
capreomicina

I FASE: isoniazide/rifampicina/etambutolo/pirazinamide per 2 mesi

II FASE: isoniazide/rifampicina per 4 mesi

**DOTS**: directly observed treatment, short-course

## Mdr-Tb (*multidrug resistant*),

batteri resistenti a due farmaci di prima linea anti Tb :isoniazide e rifampicina.

Dooley SW, et al. *Ann Intern Med* 1992;117:257--9.

WHO/ HTM/TB/2006.361. Geneva, World Health Organization, 2006.

## Xdr-Tb (*extensively drug-resistant*)

(task force Oms ottobre 2006),

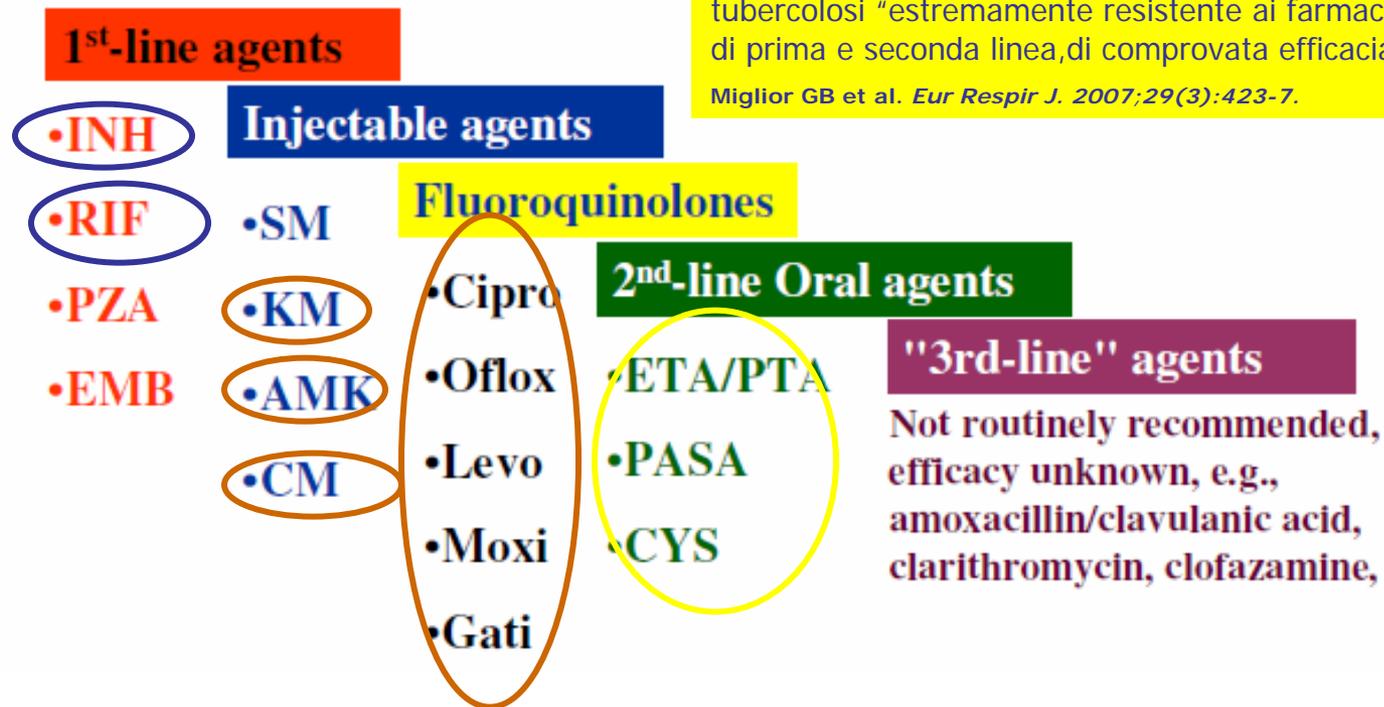
Ttubercolosi resistente anche a tutti i fluoroquinoloni e ad almenouno dei tre dei farmaci di seconda linea iniettabili (capreomicina, kanamicina e amikacina).

WHO. *Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): Wkly Epidemiol Rec* 2006 10;81:430-2.

## Xxdr-Tb (*extremely drug-resistant*) (maggio 2007)

tubercolosi "estremamente resistente ai farmaci" : tutti i farmaci di prima e seconda linea, di comprovata efficacia contro il *M.tuberculosis*.

Miglior GB et al. *Eur Respir J.* 2007;29(3):423-7.



# Multidrug resistance (MDR), EU & West\*, 2006

## Combined MDR, by area of origin

Area	TB cases tested for isoniazid & rifampicin susceptibility	MDR	
		N	%
EU & West	7,561	56	0.7
Balkans	797	2	0.3
Former Soviet Union †	431	72	16.7
Rest of Asia	2,532	45	1.8
Africa	2,376	44	1.9
Americas & Oceania	237	3	1.3
Unknown	962	6	0.6
<b>Total</b>	<b>14,896</b>	<b>228</b>	<b>1.5</b>

\* Countries with case-based data (excluding Baltic States - Estonia, Latvia, Lithuania) : Andorra, Austria, Belgium, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Finland, Germany, Hungary, Iceland, Ireland, Luxembourg, Malta, Netherlands, Portugal, Slovakia, Slovenia, Sweden, Switzerland, United Kingdom.

† The 12 countries in the East, and the Baltic States

***Source: EuroTB***

## TBC MDR 2007-2008 M.I.A.R.

diagnosi TB-MDR  
in paz. italiani

2

diagnosi TB-MDR  
in paz.stranieri

9

diagnosi TB-MDR

11

diagnosi di TB  
totali

126

2003-2007

- 481 colture positive per M.Tuberculosis
- 82 ( 17.04 %) resistenza a uno o più farmaci
- 34 ( 7.06% %) MDR
- 1 XDR

Italia: MDR 4.2%; XDR 0.4%  
Germania: MDR 6.1%; XDR 0.4%  
Estonia: MDR 27.4%; XDR 5.9%

*Migliori et al ERJ 2007*

0 20 40 60 80 100 120 140

Table 6. Estimated prevalence of TB and HIV in the European Region, 2005

HIV prevalence (%)	TB prevalence (per 100 000 population)				
	< 10	10–34	35–84	85–135	≥ 135
≥ 1.0			<b>Estonia</b>	<b>Ukraine</b>	<b>Republic of Moldova, Russian Federation</b>
0.5–0.9	Italy	Spain	<b>Latvia</b>		
0.1–0.4	Austria, Denmark, Finland, Germany, Iceland, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Sweden, Switzerland	Belgium, Czech Republic, France, Greece, Hungary, Ireland, Poland, Portugal, United Kingdom	<b>Armenia, Belarus, Lithuania</b>	<b>Azerbaijan, Georgia, Kyrgyzstan</b>	<b>Kazakhstan, Tajikistan, Uzbekistan</b>
< 0.1		Slovakia, Slovenia, The former Yugoslav Republic of Macedonia	Bosnia and Herzegovina, <b>Bulgaria</b> , Croatia, Serbia	<b>Turkmenistan</b>	<b>Romania</b>
No estimate	Cyprus, Israel, Monaco, San Marino	Albania, Andorra	Montenegro, <b>Turkey</b>		

*Note.* HIV prevalence estimated in the population aged 15–49 years and considered in its mean within the “plausibility bounds” given by the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Eastern European countries are given in **bold**.

*Source:* data from *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007*  
*Report on the global AIDS epidemic, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2006*

# BMJ

## Increasing antituberculosis drug resistance in the United Kingdom: analysis of national surveillance data

Michelle E Kruijshaar, John M Watson, Francis Drobniewski, Charlotte Anderson, Timothy J Brown, John G Magee, E Grace Smith, Alistair Story and Ibrahim Abubakar

BMJ published online 1 May 2008;

**The increase in isoniazid resistance underlines the importance of using the recommended four drug course in the initial treatment phase for patients with tuberculosis and of implementing measures to control the isoniazid resistant outbreak in London.** The small increases in multidrug resistance and rifampicin resistance suggest a potential trend, which needs to be monitored. Increased awareness, early case detection, rapid drug susceptibility testing, completion of treatment, continuous surveillance, and a contribution to control of tuberculosis in high incidence countries are needed to halt the observed trends.

# BMJ

## TB MDR incidence in Rome.

Nazario Bevilacqua, Gina Gualano, Monica Sane Schepisi, Enrico Girardi, Francesco N. Lauria.

BMJ Rapid responses published online 23 May 2008

A diagnostic delay affected most of the patients with a mean of 72 days (range from 39 to 360 days). Only 2 patients (8%) were born in Italy, 12 (48%) were from Eastern Europe, 6 (24%) from South America and 5 (20%) from Africa and Asia. Foreign born patients were living in Italy on average 13 months (range from 1 month to 7 years) 8 patients were lost to the follow up (32%) and one non-HIV died for respiratory complications in spite of converting to negative sputum culture.

**Our data show that the increase in MDR-TB in Rome is primarily related to migration from countries with high prevalence such as Romania, Peru and Ukraine. This observation underlines the importance of improving the quality of TB care in high MDR-TB burden countries and of setting up surveillance for possible spread of MDR-TB strains in low incidence countries**

# TB e immigrazione

## Alcune considerazioni

- La TB in immigrati rappresenta una porzione crescente di casi di malattia in paesi a bassa incidenza.
- In Italia dal 1999 al 2007, i casi di TBC registrati in cittadini stranieri hanno rappresentato circa il 35% dei casi notificati, (1 su tre pazienti con diagnosi di TBC è di origine straniera). Costante aumento negli anni :dal 22% del 1999 fino al 43,3 % nel 2007, con picchi nel 2004 e nel 2006
- Il crescente numero di casi di TBC in pazienti stranieri, riflette l'andamento dei flussi migratori nel nostro paese. Quindi aumento della prevalenza ma stabile l'incidenza
- Secondo i dati del ministero della salute nel periodo 1999-2007, solamente il 15% dei casi si è manifestato entro il primo anno di residenza in Italia e la percentuale raggiunge quasi il 34% entro i primi due anni. Da ciò se ne deduce che **più del 50% delle diagnosi vengono effettuate dopo il 2 anno di residenza in Italia**: paesi di provenienza ad elevato grado di endemia ma anche riattivazione della malattia dovuta a esclusione sociale (condizioni abitative degradate e/o ritardo diagnostico per difficoltà accesso alle cure)
- La provenienza da paesi ad alta incidenza di MDR-TB si associa ad un aumentato rischio di multiresistenza
- Le strategie di controllo vanno adattate alle realtà locali dopo valutazione dei dati di prevalenza/incidenza, fattibilità, costo/efficacia
- I servizi di assistenza per TB devono incrementare la capacità di accogliere e curare i migranti

# La proporzione di pazienti con tubercolosi con isolati in cluster è in più bassa tra gli immigrati

Nazione-area	Periodo	% casi in cluster	
		Autoctoni	Immigrati
Spagna-Madrid	2002-04	42	27
Danimarca	1992-96	49	30
UK London	1993-95	25	14
USA- S. Francisco	1991-03	26	11
Olanda Amsterdam	1992-95	59	42
Milano-Italia	1995-97	65	45
Norvegia	1994-98	15	20

# Tuberculosis in homeless people: preliminary results of an integrated model for surveillance in Rome

Gina Gualano<sup>1</sup>, Nazario Bevilacqua<sup>1</sup>, Marco Vecchi<sup>1</sup>, Antonio Cairo<sup>2</sup>, Patrizia Laurenti<sup>2</sup>, Stefania Bruno<sup>2</sup>, Enrico Girardi<sup>3</sup>, Delia Goletti<sup>3</sup>, Francesco Nicola Lauria<sup>1</sup>,

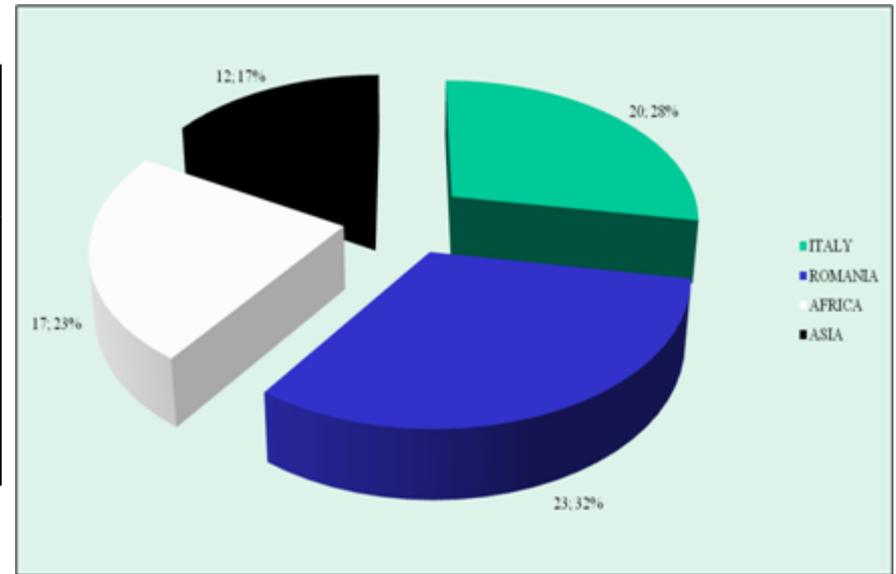
<sup>1</sup> Respiratory Infectious Diseases Unit, INMI L.Spallanzani IRCCS, Rome, Italy;

<sup>2</sup> Institute of Hygiene, Catholic University, Rome, Italy;

<sup>3</sup> Department of Experimental Research, INMI L.Spallanzani IRCCS,

*ERS Berlin 4-8 October 2008*

<b>Patients enrolled at homeless facilities</b>	<b>301</b>
<b>TST+ subjects</b>	<b>70 (2 Referred previous TB)</b>
<b>Active TB (cultured confirmed)</b>	<b>2 (0.6% out of subjects enrolled)</b>



- 68 patients (22,6%) were considered TST positive and evaluated for latent TB infection (LTBI)
- 37 subjects (54,4%) resulted positive to QF test and considered eligible for LTBI treatment
- **Of the 37 subjects eligible to LTBI treatment, 5 (13,6%) could not receive the treatment for pre-existing medical conditions**

- 17 subjects (45,9%) were lost at follow up
- 2 subjects (5,4%) discontinued the chemoprophylaxis for the relevant and persistent increase of liver enzymes (>5 folds UNL)
- **13 subjects (35,1%) completed the treatment for LTBI without adverse events**

*INMI SPallanzani*  
*Tubercolosi : l'integrazione Ospedale -Territorio*  
Speimentazione di un modello di intervento

Accordo di collaborazione con la Azienda Sanitaria Locale RMD che prevede:

- allerta sul fenomeno e predisposizione di programmi formativi specifici;
- controllo della patologia attraverso interventi coordinati per la valutazione dei soggetti a rischio e dei contatti;
- definizione di percorsi di presa in carico ospedaliera ed extraospedaliera con responsabilità definite ;
- valutazione di efficacia della terapia, con sorveglianza delle forme da germi resistenti o MDR, verifica dell'esito della terapia e individuazione di indicatori di processo.

*Applicato in via sperimentale nel protocollo di intesa stipulato dall'INMI con la Prefettura di Roma e la Regione Lazio per l'assistenza specialistica infettivologica ai cittadini stranieri ospiti del Centro di Identificazione ed Espulsione di Roma Ponte Galeria, e nel protocollo di intesa dell'INMI con il Comune di Roma per i casi di tubercolosi riscontrati nel Centro di accoglienza temporanea notturna delle persone senza fissa dimora*

# Alcuni dei progetti INMI-TBC

1. Un modello integrato di valutazione e gestione del rischio di Infezione Tuberculare Latente e di Tubercolosi in fase attiva in popolazioni socialmente disagiate ("homeless") nella città di Roma- PRIN 2005
3. RF 06.76 – U.O. n. 5 - Programma Strategico dal titolo: "*Approcci innovativi ai pazienti con patologie infettive per ridurre l'uso non appropriato di test diagnostici e farmaci antinfettivi*". Work Package 4: "Diagnosi avanzata e modelli di gestione della malattia tubercolare"
4. Ricerca finalizzata 2007- Programma Strategico 3 "Diagnostica ad elevata complessità e tecnologie per il monitoraggio di pazienti con patologie croniche."  
*Valutazione secondo metodologia EUNetHTA di due modelli di gestione clinica e controllo di una patologia infettiva cronica ad alto impatto sociale: la tubercolosi"*
5. RF-IMI-2007-634399: Delayed diagnosis and presentation to care for tuberculosis and HIV infection: analysis of determinants and evaluation of strategies to improve timely access to care.

# The Berlin Declaration on Tuberculosis

1. We, the Ministers of Member States in the European Region of the World Health Organization (WHO), meeting with the WHO Regional Director for Europe and high-level partners at the WHO European Ministerial Forum on Tuberculosis, held in Berlin on 22 October 2007, **note with concern** that tuberculosis (TB) has re-emerged as an increasing threat to health security in the WHO European Region.

- In 2005, there were 445 000 new cases of TB and 66 000 TB-related deaths in the Region.
- There are high TB incidence rates within the Region.
- Even in countries with a relatively low burden, there has been a reversal of the previous decline.
- Throughout the Region, the presence of TB is often related to social and economic factors and migration.
- **Poor adherence to accepted TB control practices has created high levels of man-made multidrug-resistant TB (MDR-TB) and extensively drug-resistant TB (XDR-TB).**
- **No new diagnostics, drugs or vaccines have been developed over the past several decades.**
- Many countries in the Region face a shortage of competent and motivated human resources for TB control.
- In the Region, TB is the most prevalent cause of illness and mortality in people living with HIV/AIDS, and few countries address TB/HIV coinfection in a comprehensive manner.
- TB does not respect borders.

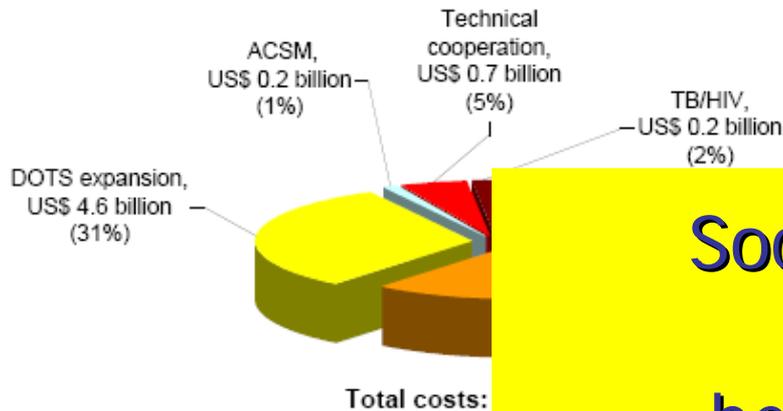
2. We **note** that, despite some achievements over the past decade, TB control and efforts towards elimination of the disease in the Region need to be improved.

- The Region has a high proportion of unfavourable treatment outcomes resulting from poor implementation of internationally accepted TB control strategies.
- The use of currently available quality-controlled diagnostics and appropriate evidence-based treatment strategies needs to be further strengthened.
- **TB control in groups at high risk such as migrant populations, the homeless, prisoners and other socially vulnerable groups must be addressed.**
- **Focused action is needed to tackle MDR/XDR-TB and TB/HIV coinfection.**
- Prevention, including infection control, is a factor of continued importance in TB control, especially among vulnerable groups.
- Timely collection, transmission, validation and analysis of quality TB surveillance data are essential for proper TB control and elimination interventions.

All Against Tuberculosis  
WHO European Ministerial Forum



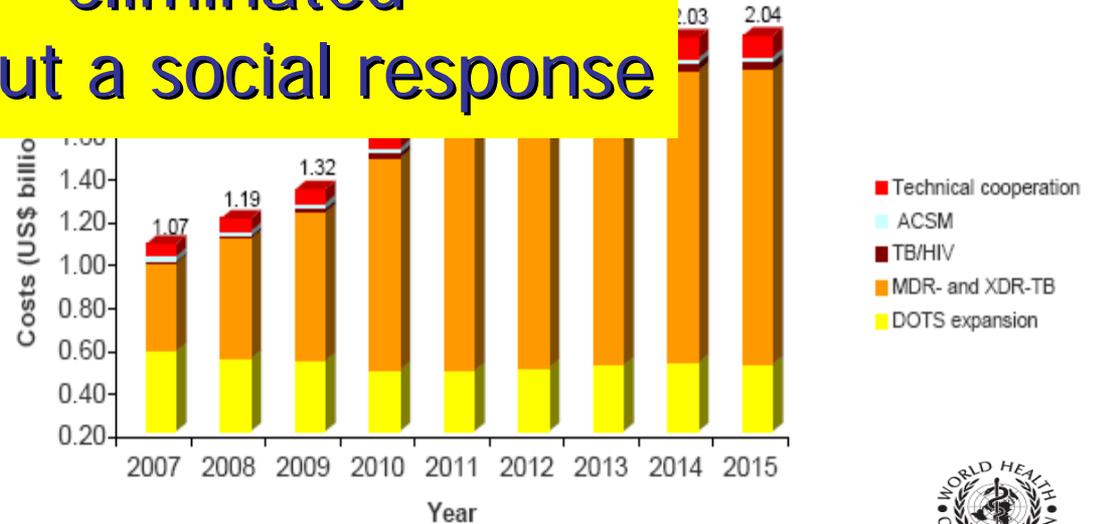
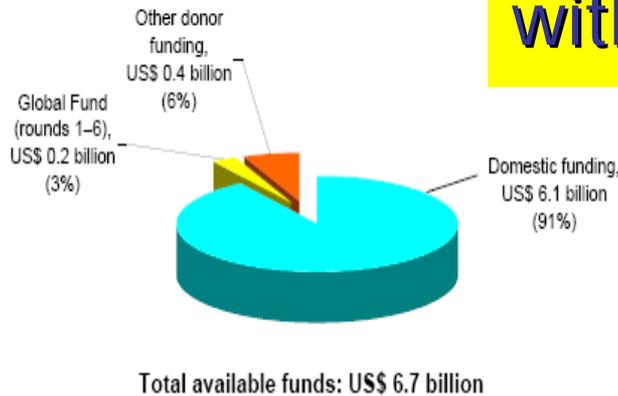
Fig. 3. Total costs to stop TB in eastern Europe, 2007–2015



# Plan to Stop TB in 18 High-priority Countries in the WHO European Region, 2007–2015

**Social diseases cannot be eradicated or eliminated without a social response**

Fig. 5. Total available funding to stop TB in eastern Europe, 2007–2015



# ACKNOWLEDGMENT

## *Dipartimento Diagnostico*

Patrizia De Mori  
Eugenio Bordi  
Anna Festa

## *Dipartimento Clinico*

U.O. Post-Acuzie

Fabrizio Palmieri

U.O.MIAR

Alessandra Gualano  
Nazario Bevilacqua  
Rocco Urso  
Maurizio Colaiacomo  
Marco Vecchi

## *Dipartimento Epidemiologico e della Ricerca*

Enrico Girardi  
Delia Goletti

## *SIO- Direzione Sanitaria*

Antonella Petrecchia  
Paolo Giacomini  
Mirella Lupi



***Ist. Nazionale per le Malattie Infettive  
"L.Spallanzani" IRCSS Roma***