

LA TUBERCOLOSI IN PIEMONTE

Rapporto 2016

SEREMI
SEREMI
SEREMI



LA TUBERCOLOSI IN PIEMONTE Rapporto 2016 ed. 2017

*Servizio di riferimento regionale di Epidemiologia
per la sorveglianza la prevenzione e il controllo delle Malattie Infettive
ASL AL - Alessandria*

a cura di
*Chiara Pasqualini (SEREMI ASL AL)
Irene Bevilacqua (SEREMI ASL AL)
Carlo Di Pietrantonj (SEREMI ASL AL)*

ha collaborato alla realizzazione del Rapporto
Pierangela Ferrero (SEREMI ASL AL)

si ringrazia per il contributo
*Valeria Ghisetti
Alessandro Turchi*
(SC Microbiologia e Virologia - Ospedale Amedeo di Savoia – ASL Città di Torino)

si ringraziano per i dati forniti
*gli operatori dei SIMI e i Referenti TB dei SISP
i clinici delle Unità Operative che curano i malati di tubercolosi
il network piemontese per la TB dei Laboratori di Microbiologia*

SOMMARIO

EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI IN SINTESI	pag.	4
CONTESTO	pag.	6
INCIDENZA DI TB IN PIEMONTE	pag.	8
INCIDENZA DI TB PER PROVINCIA DI RESIDENZA	pag.	9
INCIDENZA DI TB PER GENERE ED ETÀ	pag.	10
BOX 1. CASI DI TB IN ETÀ PEDIATRICA	pag.	11
INCIDENZA DI TB PER LUOGO DI NASCITA	pag.	11
BOX 2. CASI DI TUBERCOLOSI NEI PROFUGHI IN PIEMONTE	pag.	13
FOCOLAI DI TUBERCOLOSI	pag.	14
CASI DI TB E INDAGINI MICROBIOLOGICHE	pag.	15
ESAME MICROSCOPICO DIRETTO	pag.	15
ESAME COLTURALE	pag.	16
BOX 3. FAMIGLIE DEI MICOBATTERI TUBERCOLARI	pag.	17
RESISTENZE AI FARMACI ANTITUBERCOLARI	pag.	17
CASI DI TB ED ESITI DEL TRATTAMENTO ANTITUBERCOLARE	pag.	18
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	pag.	20

EVIDENZE	RACCOMANDAZIONI
<ul style="list-style-type: none"> - Il Piemonte è una regione a bassa endemia tubercolare: nel 2016 si registrano 382 casi, pari a un tasso di incidenza di 8,7 casi ogni 100.000 abitanti, - Dal 2000 al 2016, si osserva una riduzione del tasso di incidenza di tubercolosi (-10 casi in media l'anno), anche delle forme respiratorie (-8 casi in media l'anno), le più rilevanti per la salute pubblica. - Sebbene la diffusione della malattia tubercolare sia in calo, la TB resta, in Piemonte, tra le principali patologie infettive per numerosità di casi e impatto sulla salute della collettività. 	<p>LA LOTTA ALLA TUBERCOLOSI DEVE RIENTRARE TRA LE AZIONI PRIORITARIE DEI PROGRAMMI REGIONALI DI CONTRASTO ALLE MALATTIE INFETTIVE.</p> <p>PER RIDURRE I CASI DI TUBERCOLOSI NELLA NOSTRA REGIONE, E RAGGIUNGERE I NUOVI OBIETTIVI FISSATI NEL 2015 DALL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ (1), DEVONO ESSERE ASSICURATE E POTENZIATE LE ATTIVITÀ DI CONTROLLO E CURA DELLA TB SECONDO GLI STANDARD DI QUALITÀ INDICATI A LIVELLO INTERNAZIONALE.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Dal 2000 al 2016, si osserva una crescita moderata, ma significativa, dei casi di TB segnalati nei giovani e una riduzione delle tubercolosi nella popolazione adulta, più marcata (-8 casi in media l'anno) nei piemontesi ultrasessantacinquenni. - I tassi di incidenza di TB più alti si registrano nei giovani dai 15 ai 24 anni (16,6 ogni 100.000) e nelle persone dai 25 ai 34 anni di età (19,0 ogni 100.000). 	<p>IL CAMBIAMENTO DEL PROFILO EPIDEMIOLOGICO DELLA MALATTIA TUBERCOLARE RISPETTO ALL'ETÀ RENDE NECESSARIO ORIENTARE IL CONTROLLO DELLA MALATTIA MIRANDO A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - INCREMENTARE LA DIAGNOSI PRECOCE, IN PARTICOLARE NELLA POPOLAZIONE GIOVANE E ADULTA. - POTENZIARE LE ATTIVITÀ SVOLTE DAI SERVIZI DI IGIENE PUBBLICA DI RICOSTRUZIONE DELLE DINAMICHE DI DIFFUSIONE E DELLE CATENE DI TRASMISSIONE DELLA MALATTIA, PIÙ COMPLESSE E ARTICOLATE TRA I GIOVANI.
<ul style="list-style-type: none"> - I casi di tubercolosi in persone nate all'estero rappresentano il 59% del totale delle TB segnalate nel 2016; la stima del tasso di incidenza è pari a 53,6 casi ogni 100.000 nati all'estero. - Il trend osservato dal 2003 al 2016 nella popolazione straniera mostra un andamento in significativa diminuzione (-15 casi in media all'anno), riduzione superiore a quella calcolata tra gli italiani (-9 casi in media l'anno). - Dal 2010 al 2016 sono stati segnalati 123 casi pediatrici di TB, 114 sono bambini stranieri o figli di genitori originari di Paesi ad alta endemia di tubercolosi. 	<p>IN PIEMONTE L'ANDAMENTO DELLA DIFFUSIONE DELLA TUBERCOLOSI NELLA POPOLAZIONE STRANIERA NON DESTA PREOCCUPAZIONE E SI CONFERMA MINIMO IL RISCHIO DI TRASMISSIONE DELLA TB DALLA POPOLAZIONE STRANIERA A QUELLA ITALIANA.</p> <p>PER LIMITARE LA DIFFUSIONE DELLA TB IN QUESTO GRUPPO DI POPOLAZIONE, E NELL'AMBITO DI TUTTA LA COMUNITÀ, È ESSENZIALE POTENZIARE PROGRAMMI DI PREVENZIONE, DIAGNOSI E CURA DELLA TB MIRATI. TRA QUESTI, SONO INTERVENTI PRIORITARI: LA PROMOZIONE DI INIZIATIVE DI PREVENZIONE E EDUCAZIONE ALLA SALUTE, L'ACCESSO ALLA DIAGNOSI E ALLA CURA SEMPLIFICATO, I PROGRAMMI PER RIDURRE IL RITARDO DI DIAGNOSI E PER OTTIMIZZARE L'ADESIONE AL TRATTAMENTO, L'OFFERTA DELLA VACCINAZIONE AI BAMBINI STRANIERI PIÙ A RISCHIO. L'EFFICACIA DI QUESTE AZIONI NON PUÒ PRESCINDERE DALLA PROMOZIONE E DALLO SVILUPPO DI POLITICHE DI INTEGRAZIONE.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Nel biennio 2015 – 2016 i casi di tubercolosi segnalati in profughi accolti in Piemonte sono 74. Si tratta prevalentemente di giovani (35 di età ≤ 24 anni) uomini, provenienti da Paesi dell'Africa Subsahariana. - Dalla metà del 2015 è entrato a regime il programma regionale di screening per la ricerca della TB attiva rivolto ai profughi. Nel 2016, una quota consistente delle TB respiratorie (35 casi su 40) è stata diagnosticata nell'ambito programma regionale. La resa dello screening radiografico è di 5 TB respiratorie diagnosticate ogni 1.000 radiografie effettuate. 	<p>LE MISURE ADOTTATE IN PIEMONTE PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELLA TB RIVOLTE AI PROFUGHI ACCOLTI IN REGIONE HANNO PERMESSO DI ACCRESCERE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LE DIAGNOSI TEMPESTIVE DELLE FORME DI TB CONTAGIOSA RIDUCENDO IL RISCHIO DI INSORGENZA DI CASI SECONDARI E DI INFEZIONI TUBERCOLARI LATENTI NEI CONTATTI; - L'IDENTIFICAZIONE PRECOCE DEI CASI DI TB RESPIRATORIA MENO CONTAGIOSI, CON RIDUZIONE DEL RISCHIO DI TRASMISSIONE NELL'AMBITO DELLA COMUNITÀ; <p>PER OTTIMIZZARE LA SENSIBILITÀ E LA TEMPESTIVITÀ NELL'IDENTIFICARE LE FORME DI TB ATTIVE RISULTA STRATEGICO, A INTEGRAZIONE DELLE ATTIVITÀ DI CONTROLLO SVOLTE DALLE ASL, CENTRALIZZARE L'OFFERTA DELL'ESAME RADIOLOGICO DEL TORACE NELLA STRUTTURA (CENTRO POLIFUNZIONALE DELLA CROCE ROSSA ITALIANA DI SETTIMO TORINESE) DOVE SI CONCENTRA LA MAGGIOR PARTE DEGLI ARRIVI DEI MIGRANTI.</p> <p>IL PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER LA RICERCA DELLA TB ATTIVA RIVOLTO AI PROFUGHI DEVE COSTITUIRE PARTE INTEGRANTE DI UNA STRATEGIA DI CONTROLLO DELLA MALATTIA CHE INCLUDA ANCHE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PROGRAMMI DI PROMOZIONE DELLA SALUTE; - INTERVENTI VOLTI A FAVORIRE L'ADESIONE AL TRATTAMENTO; - OFFERTA DELLO SCREENING DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE, IN PRESENZA DI SPECIFICHE CONDIZIONI NECESSARIE PER L'EFFICACIA DELL'INTERVENTO (TEMPI DI PERMANENZA, ACCETTAZIONE DA PARTE DEI MIGRANTE DEL PIANO TERAPEUTICO, SUPERVISIONE DEL TRATTAMENTO PREVENTIVO DA PARTE DI OPERATORI SANITARI).

<ul style="list-style-type: none">- Dal 2012, la frequenza di esecuzione dell'esame colturale sul totale dei casi di TB segnalati supera il 90% (93% nel 2015), quella sul totale delle forme di TB respiratoria il 95% (98% nel 2015).- Nel 2015, il numero di casi di TB con esame colturale positivo per cui è disponibile l'esito del test di sensibilità ad almeno due farmaci antitubercolari di prima linea (Isoniazide e Rifampicina) è pari al 93%. Questa quota raggiunge il 97% se si considerano esclusivamente le forme di TB respiratoria.- I casi di TB MDR (3 nel 2015), risultano l'1,3% dei casi testati, tra questi uno è una forma di tubercolosi estensivamente resistente ai farmaci (TB XDR).	<p>PER OTTIMIZZARE L'OFFERTA DI CURA E PER RISPETTARE GLI STANDARD DI APPROPRIATEZZA MICROBIOLOGICA FISSATI A LIVELLO INTERNAZIONALE (1) DEVE ESSERE ASSICURATA L'ESECUZIONE SISTEMATICA DEGLI ESAMI CULTURALI E DEI TEST DI SENSIBILITÀ AI FARMACI ANTITUBERCOLARI DI PRIMA LINEA.</p> <p>I DATI SUGLI ESITI DEGLI ESAMI CULTURALI E DEI TEST DI SENSIBILITÀ AI FARMACI ANTITUBERCOLARI DEVONO ESSERE RACCOLTI DAL SISTEMA DI SORVEGLIANZA GARANTENDO LA MASSIMA COMPLETEZZA E QUALITÀ DELL'INFORMAZIONE PER POTER MONITORARE PUNTUALMENTE LA DIFFUSIONE DEI CEPPI CIRCOLANTI, IN PARTICOLARE DI QUELLI RESISTENTI.</p>
<ul style="list-style-type: none">- Nel 2015, si registra un esito favorevole del trattamento nel 72,5% dei casi di TB respiratoria segnalati e una quota di pazienti persi al follow-up pari al 9,2%.- Nell'ultimo quadriennio (2012 – 2015), tra gli stranieri la quota di pazienti persi al follow-up è circa 7 volte superiore a quella negli italiani.	<p>PER RAGGIUNGERE GLI STANDARD DI TRATTAMENTO FISSATI A LIVELLO NAZIONALE (2) E INTERNAZIONALE, È STRATEGICO INTENSIFICARE GLI INTERVENTI EFFICACI NEL MIGLIORARE L'ADERENZA ALLE CURE DEI PAZIENTI PIÙ VULNERABILI, IN PARTICOLARE DELLA POPOLAZIONE STRANIERA.</p>

CONTESTO

L'OMS stima che nel 2015 si siano verificati circa 10,4 milioni (142 casi per 100.000 abitanti) di nuovi casi di tubercolosi nel mondo, di questi il 56% riguarda uomini, il 34% donne e il 10% bambini di età inferiore ai 15 anni. Oltre un milione di nuovi casi, pari all'11% del totale, è diagnosticato in persone HIV positive.

La maggior parte dei nuovi casi sono registrati in Asia e nella Regione africana dell'OMS: il 60% dei casi incidenti di TB si concentra in sei Paesi: India, Indonesia, Cina, Nigeria, Pakistan e Sud Africa.

A livello globale, il peso della malattia tubercolare resta elevato, nonostante il trend in diminuzione registrato dal 2000 al 2015. Sebbene la mortalità sia diminuita del 22% dall'inizio del nuovo millennio, la TB risulta ancora tra le 10 principali cause di morte. Nel 2015 i dati riportano 1,8 milioni di decessi, di cui 400 mila in soggetti HIV positivi.

Nel 2015, sono stimati, globalmente, 480 mila nuovi casi di tubercolosi multi-farmacoresistenti (TB MDR) e 100 mila casi di TB resistenti alla rifampicina (TB RR), questi ultimi da considerare, secondo le nuove indicazioni dell'OMS (maggio 2016) alla stessa stregua dei casi MDR. (1)

I dati relativi alla Regione europea dell'OMS registrano, nell'ultimo decennio, una riduzione dell'incidenza della malattia del 5,4% in media l'anno, con 323 mila nuovi casi (35,5 casi per 100.000 abitanti) stimati nel 2015, pari al 3% del valore globale. Circa l'85% dei casi si concentra in diciotto Paesi dell'area orientale della Regione europea considerati a elevata priorità.

Il 45% dei nuovi casi di TB riguarda persone tra i 25 e i 44 anni di età mentre i casi incidenti in età pediatrica (<15 anni) sono il 4% del totale. Circa 27 mila casi (8,4%) si sono manifestati in pazienti con infezione da HIV.

La resistenza ai farmaci antitubercolari continua a rappresentare un problema di particolare rilievo nella Regione europea, dove i casi di TB MDR risultano circa un quinto di quelli riscontrati a livello globale. Si stima che le forme tubercolari multi-farmacoresistenti siano il 16% dei casi incidenti e il 48% dei casi precedentemente trattati. Nell'ambito della Regione europea si osserva ampia variabilità rispetto ai casi MDR tra i Paesi orientali e quelli occidentali, con valori medi di multi-farmacoresistenza del 2% nei Paesi EU/EEA.

Secondo le stime fornite dall'ECDC in Italia, nel 2015, i nuovi casi di malattia tubercolare sono 3.769, pari a un tasso di incidenza di 6,2 casi per 100.000 abitanti. Le forme di tubercolosi MDR sono il 2,7% (70 su 2.609 testati) di cui il 13% (9 su 69 testati) è rappresentato da forme estensivamente resistenti (TB XDR). (3)

NOTE METODOLOGICHE

I dati riportati in questo Report provengono dal sistema di sorveglianza speciale della tubercolosi che integra il programma di notifica dei casi di tubercolosi previsto dal Decreto Ministero della Sanità 15 dicembre 1990 e Decreto Ministero della Sanità 29 luglio 1998.

Sono registrati a livello regionale tutti i casi di tubercolosi diagnosticati in Piemonte in soggetti ovunque residenti, compresi i casi in stranieri temporaneamente presenti.

Per ogni anno i tassi di incidenza di tubercolosi sono stati calcolati ponendo al numeratore i casi confermati di TB segnalati nell'anno e al denominatore la popolazione regionale/provinciale residente in Piemonte, italiana e straniera, ottenuta dalla rilevazione ISTAT, "Bilanci Demografici Comunali al 31 Dicembre" (BDDE, Banca Dati Demografica Evolutiva) riferita all'anno precedente. Per l'anno 2012 è stata usata la popolazione al 31.12.2011 post censimento.

Il sistema di sorveglianza esegue controlli routinari di completezza e di qualità delle registrazioni al fine anche di identificare ed eliminare eventuali segnalazioni multiple.

INCIDENZA DI TB IN PIEMONTE

Nel 2016, sono stati segnalati in Piemonte 382 casi di tubercolosi, pari a un tasso di incidenza di malattia di 8,7 casi su 100.000 abitanti. Di questi, 377 in piemontesi o in persone domiciliate in regione e 5 in persone residenti fuori Piemonte.

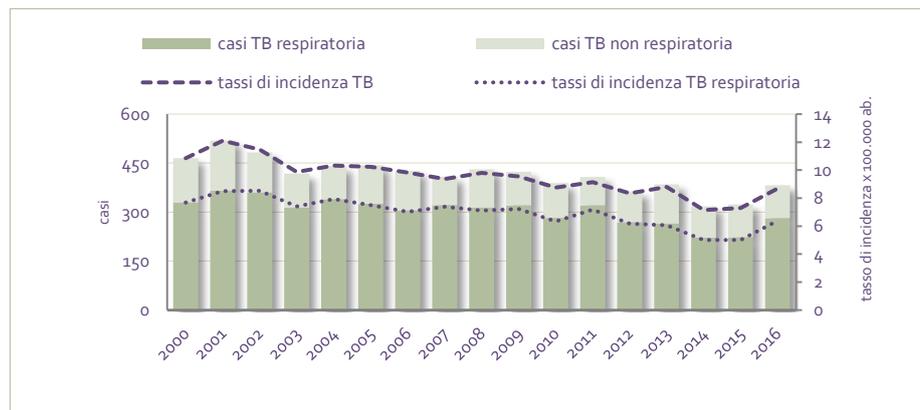
NEL 2016 SONO STATI SEGNALATI 382 CASI DI TUBERCOLOSI, PARI A 8,7 CASI OGNI 100.000 PIEMONTESI.

Nel 2001, si è registrato il numero più alto di segnalazioni, 519 casi, negli ultimi cinque anni in osservazione (2012 – 2016) le diagnosi non superano mai i 400 casi l'anno. Nel 2014, si rileva il valore di incidenza più basso a partire dal 2000 e dal 2006 i tassi di incidenza di TB nella nostra regione si mantengono sotto la soglia dei 10 casi per 100.000 abitanti.

In Piemonte, dal 2000 al 2016, si registra un calo significativo del tasso di incidenza della malattia tubercolare pari, in media, a 10 diagnosi in meno ogni anno, considerando la popolazione regionale media annua del periodo (Grafico 1). Un andamento analogo si osserva per le tubercolosi respiratorie per le quali si rileva una riduzione di 8 casi in meno in media l'anno.

Grafico 1

Andamento dei casi di tubercolosi respiratoria e non segnalati in Piemonte e dei tassi di incidenza



Il 90,6% (346 casi) delle diagnosi di tubercolosi del 2016 sono nuovi casi mentre 36 sono recidive in pazienti guariti o ritrattamenti di fallimenti terapeutici o di trattamenti interrotti. Durante tutto il periodo (2000 – 2016) la quota di nuovi casi sul totale si mantiene costante.

Nel 2016, delle 382 TB segnalate a livello regionale, 281 (73,6%) sono a interessamento respiratorio, ovvero tubercolosi polmonari, della laringe, della trachea e dei bronchi. Le forme polmonari escavate, 124 casi, corrispondono al 44% del totale. In 32 dei 281 casi la malattia tubercolare riguarda, oltre all'apparato respiratorio, anche altre sedi.

NEL 2016, LE TB RESPIRATORIE SEGNALATE SONO 281, PARI A 6,4 CASI SU 100.000 ABITANTI.

Le 59 diagnosi in più registrate nel 2016 rispetto al 2015, sono per la totalità TB respiratorie. Il tasso di incidenza di queste forme di tubercolosi si attesta a 6,4 casi su 100.000 abitanti, valore superiore a quello registrato nel 2015 (5,0) e il più alto registrato dal 2012 (Grafico 1).

Nel 2016, le forme di tubercolosi che interessano altre sedi sono 101 (30%), pari a un tasso di incidenza di 2,1 casi su 100.000 abitanti. Le forme di TB disseminata segnalate sono 22, di cui 16 sono tubercolosi miliari.

LE LOCALIZZAZIONI DELLA MALATTIA TUBERCOLARE MAGGIORMENTE RILEVATE SONO QUELLE LINFONODALI.

Le localizzazioni maggiormente rilevate (51 casi; 13,4%) sono quelle linfonodali (40 casi linfonodi periferici e 11 linfonodi intratoracici) (Tabella 1).

Le diagnosi di pleurite tubercolare sono 33 e risultano le forme di TB più frequenti (8,6%) dopo quelle a sede linfonodale (Tabella 3). Il numero di casi di TB pleurica segnalati nel 2016 è il più alto di tutto il periodo in osservazione (2000 – 2016), durante il quale si sono registrate in media 22 segnalazioni l'anno.

Nel 2016, le diagnosi di meningite tubercolare segnalate sono 9. Nell'ultimo decennio queste forme di malattia sono complessivamente 56, di queste 4 riguardano bambini sotto i 2 anni di età (2 casi nel 2016) e 4 giovani dai 15 ai 24 anni (1 caso nel 2016). Nell'ultimo decennio (2007 – 2016) i decessi registrati in pazienti con diagnosi di meningite tubercolare sono 10, un solo caso riguarda un bambino (<2 anni), deceduto in corso di trattamento per complicazioni neurologiche secondarie alla malattia.

Tabella 1

Localizzazioni delle forme di TB non respiratoria (anno 2016)

LOCALIZZAZIONI TB NON RESPIRATORIA (% calcolata sul totale dei casi di TB - n=382)	n	%
LINFONODI	51	13,4
PERIFERICI	40	10,5
INTRATORACICI	11	2,9
PLEURITE TUBERCOLARE	33	8,6
APPARATO GENITOURINARIO	6	1,6
COLONNA VERTEBRALE/OSSA/ARTICOLAZIONI	16	4,2
INTESTINO, PERITONEO E GHIANDOLE MESENTERICHE	12	3,1
MENINGI E DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	9	2,4
ALTRI ORGANI (sedi con numerosità casi<5)	14	3,7

INCIDENZA DI TB PER PROVINCIA DI RESIDENZA

Nell'ultimo quinquennio, la distribuzione dei casi di TB varia a livello provinciale, con tassi di incidenza di TB e di TB respiratoria superiori a quelli regionali nella provincia di Torino (9,0) e di Alessandria (8,6) (Tabella 2).

Tabella 2

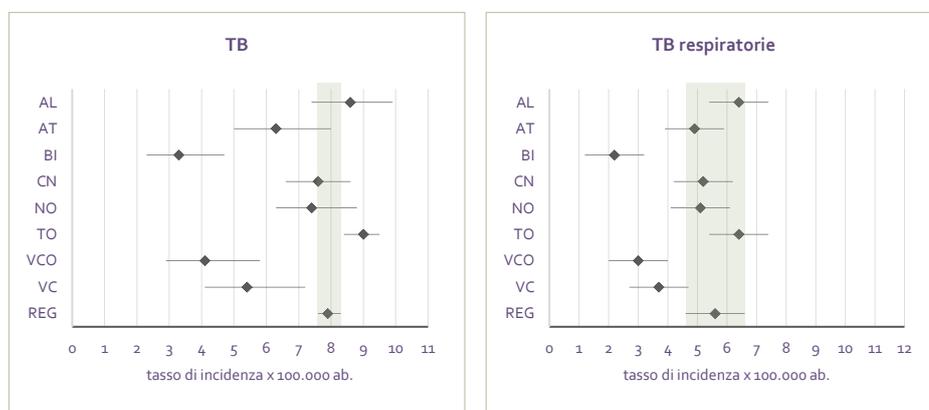
Incidenza di TB media annua distinta per provincia di residenza e/o domicilio e (anni 2012 – 2016)

	CASI DI TB (n. medio annuo)	%	TB (tasso per 100.000 ab.)	TB RESPIRATORIA (tasso per 100.000 ab.)
AL	37	10,5	8,6 [7,4-9,9]	6,4 [5,4-7,6]
AT	14	4,0	6,3 [5,0-8,0]	4,9 [3,8-6,5]
BI	6	1,7	3,3 [2,3-4,7]	2,2 [1,4-3,4]
CN	45	12,8	7,6 [6,6-8,6]	5,2 [4,5-6,1]
NO	27	7,9	7,4 [6,3-8,8]	5,1 [4,2-6,3]
TO	204	58,5	9,0 [8,4-9,5]	6,4 [5,9-6,8]
VCO	7	1,9	4,1 [2,9-5,8]	3,0 [2,0-4,4]
VC	10	2,8	5,4 [4,1-7,2]	3,7 [2,7-5,3]
REGIONE	349	100	7,9 [7,6-8,3]	5,6 [5,3-6,0]

Le province di Biella, Verbano-Cusio-Ossola e Vercelli hanno tassi di incidenza medi annui di TB e delle forme di TB respiratoria significativamente più bassi di quello calcolato a livello regionale (Grafico 2).

Grafico 2

Tassi di incidenza medi annui di TB e TB respiratoria distinti per provincia di residenza e/o domicilio (anni 2012 – 2016)



Nella provincia torinese si concentra il 58% dei casi totali regionali segnalati negli ultimi cinque anni. La città di Torino conta il 57,8% dei casi provinciali e il 33,8% circa di quelli regionali.

NELLA CITTÀ DI TORINO SI REGISTRA UN TASSO DI INCIDENZA DI TB DOPPIO RISPETTO AL RESTO DEL PIEMONTE.

Nel 2016, i casi di tubercolosi in persone residenti e/o domiciliate nel capoluogo regionale sono 129, pari a un tasso di incidenza di circa 14,5 casi su 100.000 abitanti. Questo valore risulta doppio rispetto a quello registrato nel resto del Piemonte nello stesso anno (7,1). Stesso rapporto si osserva considerando i casi di tubercolosi respiratoria, l'incidenza a Torino risulta pari a 10,6 casi su 100.000 abitanti mentre nel resto del Piemonte il valore scende a 5,3 casi su 100.000.

INCIDENZA DI TB PER GENERE ED ETÀ

Durante il periodo in osservazione (2000 – 2016) si rileva una frequenza di casi di tubercolosi segnalati costantemente superiore negli uomini rispetto alle donne. Nel 2016, il 63% dei casi di TB riguarda uomini; il rapporto maschi/femmine è pari a 1,7, valore paragonabile a quello registrato nel 2015.

Nel 2016, la quota di persone di età inferiore a 35 anni con diagnosi di TB è il 40,3%, 166 casi, mentre il 12,6% delle segnalazioni dell'anno riguarda ultrasessantacinquenni.

L'aumento di casi registrato dal 2015 al 2016 (+59) si concentra tra i giovani (15 – 34 anni), fascia di età in cui si rileva un incremento di 45 casi da un anno all'altro.

La distribuzione dei tassi di incidenza varia a seconda delle fasce di età: nel 2016 i valori più elevati, superiori a 10 casi su 100.000, si registrano tra i giovani dai 15 ai 24 anni (16,6) e tra quelli tra i 25 e i 34 (19,0) (Tabella 3). Nell'anno precedente i valori calcolati in queste fasce di età risultano inferiori, rispettivamente 11,7 e 12,9.

NEL 2016, IL 40% DELLE PERSONE CON DIAGNOSI DI TB HA MENO DI 35 ANNI.

Dal 2000 al 2016, si registra una crescita moderata, ma significativa, dei casi di TB segnalati nei giovani e una riduzione delle tubercolosi nella popolazione adulta, più marcata (8 casi in meno in media l'anno) nei piemontesi ultrasessantacinquenni (Tabella 3).

La frequenza di forme di malattia tubercolare varia tra le classi di età. Nell'ultimo triennio (2014 – 2016) tra i bambini (≤ 14 anni) la quota di TB respiratorie raggiunge 80,4%, tra giovani (15 – 24 anni) riguarda circa i tre quarti (75,5%) dei casi mentre scende al 62% tra gli ultracinquantacinquenni. Nel 2016, si conferma una maggiore quota di tubercolosi respiratorie in età pediatrica e nei giovani rispetto alla frequenza calcolata sul totale dei casi dell'anno (Tabella 3).

Tabella 3

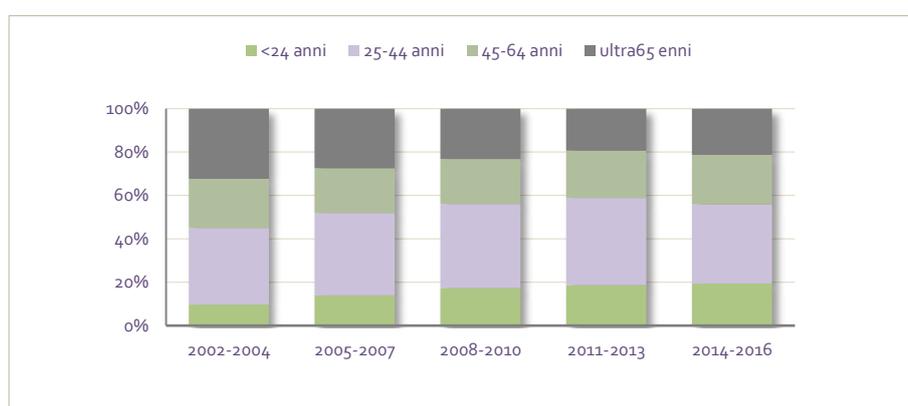
Incidenza di TB distinta per classi di età (anno 2016) e variazione media dei casi di TB nel periodo 2000 - 2016

CLASSI DI ETÀ	CASI DI TB	% TB RESPIRATORIA	TASSO DI INCIDENZA TB	Variazione media casi TB (anni 2000 – 2016)
≤ 14 anni	17	88,2	3,0	+ 4 CASI IN 10 ANNI
15-24 anni	64	75,0	16,6	+ 11 CASI IN 10 ANNI
25-34 anni	85	78,8	19,0	+ 15 CASI IN 10 ANNI
35-44 anni	59	71,2	9,5	- 13 CASI IN 10 ANNI
45-54 anni	44	72,7	6,2	- 8 CASI IN 10 ANNI
55-64 anni	36	80,6	5,9	- 18 CASI IN 10 ANNI
≥ 65 anni	77	62,3	8,4	- 76 CASI IN 10 ANNI
TOTALE	382	73,6	8,7	- 102 CASI IN 10 ANNI

Confrontando gli ultimi cinque trienni, si osserva un aumento, dal primo (9,7%) al quinto triennio (19,4%), della quota di casi di TB segnalati nei giovani (età inferiore a 24 anni) e una riduzione della frequenza di casi, dal 32,4% al 21,3%, in persone di età avanzata (ultrasessantacinquenni) (Grafico 2).

Grafico 2

Frequenza delle classi di età dei casi di TB negli ultimi cinque trienni



BOX 1. CASI DI TB IN ETÀ PEDIATRICA

Nel 2016, sono stati segnalati 17 casi di tubercolosi in bambini di età inferiore ai 14 anni, di questi 14 avevano meno di 4 anni al momento della diagnosi. Nell'anno precedente le segnalazioni in questa fascia di età sono 16 (di cui 9 di età ≤ 4 anni).

Il tasso di incidenza della malattia tubercolare nella popolazione pediatrica piemontese risulta pari a 3,0 casi per 100.000, valore paragonabile a quello registrato nel 2015 (2,8). La frequenza di casi di TB in questa fascia di età corrisponde a circa il 4,5% dei casi totali segnalati nell'anno.

L'indagine epidemiologica eseguita per i 17 casi pediatrici ha permesso di identificare la fonte dell'infezione in 13 casi, nei restanti 4 casi è emerso un rischio attribuibile all'immigrazione o al soggiorno prolungato o alla provenienza dei genitori da Paesi ad alta endemia di tubercolosi.

Dal 2010 al 2016 sono stati segnalati 123 casi pediatrici di TB, 94 riguardano bambini nati Italia, di questi 85 sono figli di stranieri originari di Paesi ad alta endemia di tubercolosi (Tabella 4).

Considerando la tipologia di malattia, si osserva una frequenza di forme di TB respiratoria pari al 79%, 97 casi su 123, di questi 11 sono tubercolosi

LUOGO DI NASCITA	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	TOTALE
NATI IN ITALIA DA GENITORI ITALIANI	1	3	2	1	1	0	1	9 (7,3%)
NATI IN ITALIA DA GENITORI STRANIERI	13	14	10	14	11	10	13	85 (69,1%)
NATI ALL'ESTERO	5	5	3	6	1	6	3	29 (23,6%)
TOTALE	19	22	15	21	13	16	17	123 (100%)

Tabella 4. Casi di TB in età pediatrica (≤ 14 anni) e luogo di nascita

polmonari escavate. Nel 2016, le tubercolosi respiratorie sono le forme più frequenti, 15 su 17 TB segnalate nell'anno in bambini. Le altre localizzazioni della malattia identificate sono: linfonodi (19 casi), ossa e articolazioni (8 casi), meningi/SNC (4 casi, 2 diagnosi nel 2016), pleura (3 casi) e intestino (1 caso). I casi di meningite tubercolare riguardano 4 bambini di meno di 2 anni di età, 3 stranieri e 1 italiano. Tre pazienti sono guariti mentre uno è deceduto in corso di trattamento per complicazioni neurologiche secondarie alla malattia.

L'esito del trattamento analizzato per i casi di TB in età pediatrica con diagnosi dal 2011 al 2015 è favorevole (trattamento completato/paziente guarito) in 65 casi su 71, 2 pazienti sono stati trasferiti in Centri clinici fuori regione (ritorno al Paese di origine) e 2 pazienti risultano persi al follow-up. Nello stesso periodo si registrano 2 morti in bambini con diagnosi di TB: in un caso si tratta dell'esito della meningite tubercolare precedentemente descritta (anno 2012) e in un altro di un decesso (anno 2013) attribuibile a una patologia concomitante.

INCIDENZA DI TB PER LUOGO DI NASCITA

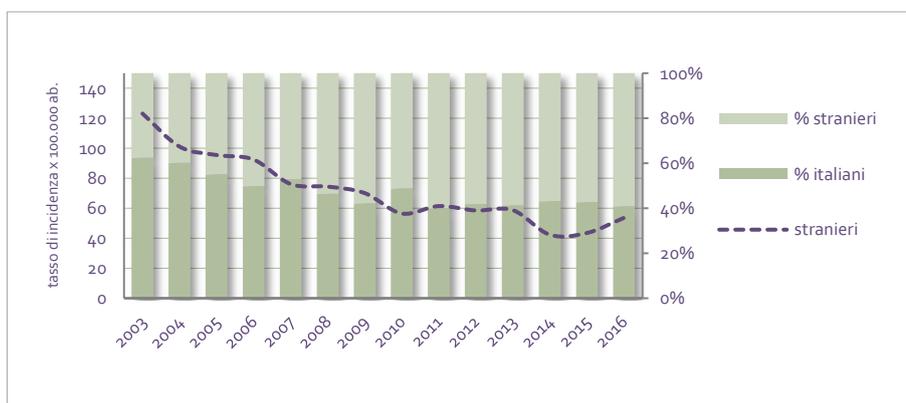
Nel 2016, sono state segnalate 226 diagnosi di TB in stranieri. Questo numero cresce rispetto al 2015 di 41 casi e si attesta a un valore di poco superiore a quello medio, di 250 casi, registrato nell'ultimo decennio (2007 – 2016).

NEL 2016, I CASI DI TB IN PERSONE NATE ALL'ESTERO RISULTANO IL 59% DEL TOTALE.

Le tubercolosi in persone nate all'estero sono il 59,2% del totale delle TB segnalate nel 2016; dal 2008 la quota di casi in stranieri supera quella negli italiani (Grafico 3).

Grafico 3

Andamento del tasso di incidenza negli stranieri e della frequenza di TB distinta per luogo di nascita



La stima del tasso di incidenza di tubercolosi negli stranieri in Piemonte, non distinta per Paese di origine, è, nel 2016, pari a 53,6 casi ogni 100.000 nati all'estero. Sebbene questo valore, circa 14 volte superiore a quello registrato nella popolazione italiana (3,9), risulti maggiore di quello rilevato nei due anni precedenti, il trend osservato dal 2003 al 2016 nella popolazione straniera mostra un andamento in significativa diminuzione, stimata in 15 casi in meno in media all'anno. Questa riduzione risulta superiore a quella calcolata tra gli italiani (meno 9 casi in media l'anno).

Il calo durante il periodo in osservazione (2000 – 2016) si registra in tutte le classi di età, ma risulta più marcato nella popolazione straniera giovane adulta (25 – 44 anni), con in media 4 casi in meno l'anno.

Nel 2016, si osserva un tasso di incidenza nella fascia di età 15 - 24 anni significativamente superiore (116 casi per 100.000 stranieri) al valore atteso (71 casi per 100.000 stranieri). Questo può essere giustificato da un maggiore numero di diagnosi, anche precoci, avvenute nell'ambito del programma di screening per ricerca della TB attiva nei migranti. Sul totale dei 55 casi di TB in giovani dai 15 ai 24 anni, 22 riguardano profughi accolti nel 2016 in regione.

Le altre fasce che mostrano nell'ultimo anno valori in controtendenza sono quelle che vanno dai 25 ai 34 anni (86 casi per 100.000) e quella che va oltre i 65 anni di età (89 casi per 100.000).

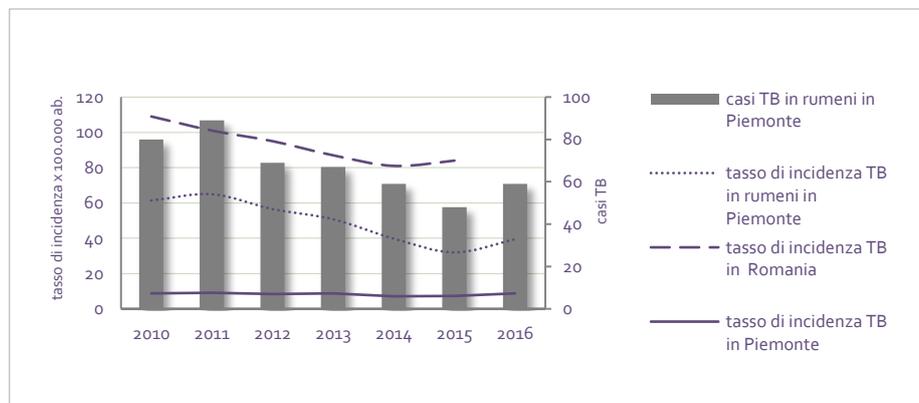
NEL 2016, LA STIMA DEL TASSO DI INCIDENZA DI TUBERCOLOSI NEGLI STRANIERI IN PIEMONTE È PARI A 53,6 CASI OGNI 100.000.

È da sottolineare come sulla composizione della popolazione straniera presente in regione pesino in particolare alcuni Paesi: nel 2016 il 49% degli stranieri in Piemonte è di origine rumena o marocchina. L'elevata frequenza di persone originarie di questi due Paesi si riflette anche sulla numerosità dei casi di TB rilevati: la Romania e il Marocco, sono i Paesi di origine del 40% dei casi di TB segnalati in stranieri con, rispettivamente, 59 e 36 casi.

L'andamento del tasso di incidenza di TB nella popolazione rumena (39,6 nel 2016) è in calo negli ultimi anni. I tassi di incidenza risultano maggiori rispetto a quelli calcolati a livello regionale nello stesso periodo, ma inferiori a quelli registrati nei Paesi di origine. L'andamento in calo del tasso di incidenza osservato in Piemonte nella popolazione rumena si rileva anche in Romania (Grafico 4).

Grafico 4

Andamento dei casi e dei tassi di incidenza di TB in Piemonte e nel Paese di origine in rumeni (Fonte: WHO 2016)

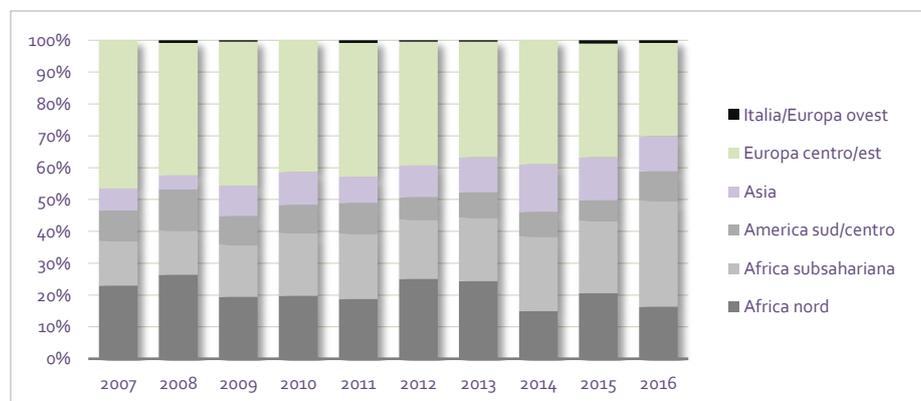


Complessivamente i 226 stranieri con diagnosi di TB in Piemonte nel 2016 provengono da 36 Paesi con livelli endemici di TB molto diversi. Tra questi solo 4 Paesi, oltre alla Romania e al Marocco, contano più di 10 casi: Perù (16 casi), Nigeria (13 casi), Eritrea (10 casi) e Senegal (10 casi); per tutti gli altri 30 si registra un numero inferiore di diagnosi. Dei 13 nigeriani con diagnosi di TB nel 2016, 10 sono profughi accolti in regione nell'anno, 9 su 10 tra gli eritrei.

L'area geografica di provenienza più frequente risulta, nel 2016, l'Africa Subsahariana con 75 segnalazioni. Nell'ultimo decennio i casi di TB in stranieri originari di Paesi appartenenti a questa area non hanno mai superato i 50 casi l'anno (Grafico 5).

Grafico 5

Frequenza delle aree geografiche di provenienza dei casi di TB in stranieri

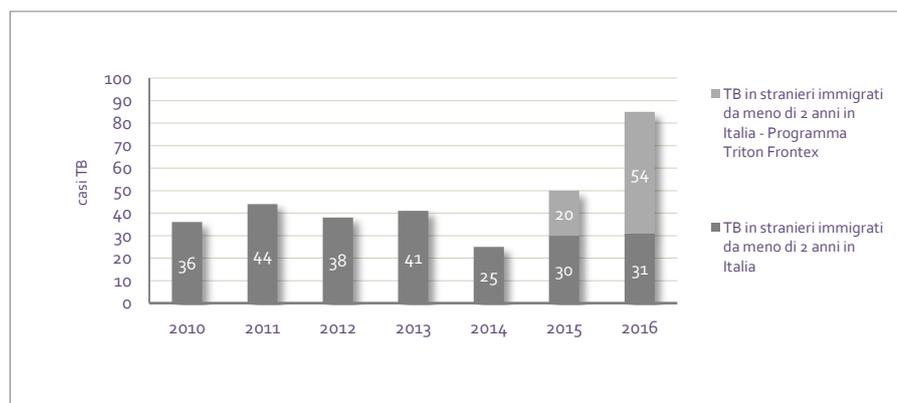


Dal 2015, raddoppiano il numero e la frequenza di stranieri a cui la tubercolosi è diagnosticata entro due anni dall'ingresso nel nostro Paese rispetto alla frequenza media (17%) registrata nei cinque anni precedenti (2010 - 2014).

Nel 2016, questa quota corrisponde al 37,6% del totale. È da considerare che negli ultimi due anni al numero di casi di TB in stranieri di recente immigrazione (61) si aggiungono i casi (74) nei migranti soccorsi nell'ambito del Programma Triton Frontex (Grafico 6).

Grafico 6

Casi di TB diagnosticati in stranieri entro 2 anni dall'arrivo in Italia distinti per tipologia di arrivo



BOX 2. CASI DI TUBERCOLOSI NEI PROFUGHI IN PIEMONTE

Nel 2015, sono giunti via mare nel nostro Paese oltre 153.000 migranti, accolti nell'ambito del Programma Triton Frontex; nel 2016 la frequenza di arrivi è aumentata del 18%, superando le 181.000 unità, con oltre 176.000 presenze sul territorio nazionale. I recenti flussi migratori hanno comportato l'arrivo di migranti provenienti principalmente da Africa occidentale (Nigeria, Guinea, Costa d'Avorio, Gambia, Senegal, Mali), Corno d'Africa (Eritrea, Sudan, Somalia) e Asia (Bangladesh). (4)

In Piemonte, le presenze dei profughi registrate a fine giugno 2015 sono 4.822, 9.659 nello stesso periodo del 2016. (5), (6)

Nel biennio 2015 – 2016, le segnalazioni di tubercolosi in profughi accolti in Piemonte sono 74, di cui 54 casi nel 2016. Le TB respiratorie diagnostiche sono 54, di cui 21 polmonari escavate, 20 le forme di malattia tubercolare localizzata in altre sedi (Tabella 5).

CASI DI TB IN PROFUGHI	CLASSI DI ETÀ				TOTALE (%)
	0-14 anni	15-24 anni	25-34 anni	35-44 anni	
2015	0	11	8	1	20 (27,0%)
TB respiratoria	0	8	5	1	14 (18,9%)
TB non respiratoria	0	3	3	0	6 (8,1%)
2016	2	22	23	7	54 (73,0%)
TB respiratoria	2	15	19	4	40 (54,1%)
TB non respiratoria	0	7	4	3	14 (18,9%)
TOTALE	2	33	31	8	74(100,0%)

Tabella 5 Casi di TB nei profughi distinti per classi di età e forme di malattia tubercolare

I migranti con diagnosi di TB sono prevalentemente uomini, (69 su 74) e giovani, circa la metà (35) è di età inferiore ai 24 anni. Le diagnosi in età pediatrica, 2 casi, riguardano bambini rispettivamente di 1 e 3 anni.

Le aree di provenienza dei profughi sono l'Africa Subsahariana (85,1%), nettamente prevalente, l'Asia (13,5%) e l'Africa del nord (1,4%). I Paesi dell'Africa Subsahariana più rappresentati (più di 5 casi) sono: la Nigeria (11 casi), l'Eritrea (10 casi), il Gambia (9 casi) la Somalia (7 casi) e la Costa d'Avorio (7 casi).

Dal 2015, sono stati registrati 4 episodi di almeno due casi di tubercolosi epidemiologicamente correlati (luogo, tempo e contatto). Si tratta di 2 focolai familiari e di 2 episodi che coinvolgono le Strutture di accoglienza, per questi ultimi non è stato possibile confermare il cluster con la tecnica di genotipizzazione del micobatterio tubercolare (fingerprinting). Tutti i casi coinvolti, 14 in totale, erano in migranti stranieri.

SCREENING PER LA RICERCA DELLA MALATTIA TUBERCOLARE ATTIVA NEI PROFUGHI

Razionale

I profughi rappresentano una piccola quota della popolazione a livello nazionale e regionale, ma costituiscono per una serie di motivi un gruppo ad alto rischio (fino a 40 volte superiore alla popolazione locale) (7) di acquisizione dell'infezione da micobatteri tubercolari e di sviluppo della TB polmonare attiva. (8) Risultano importanti determinanti di rischio la provenienza da Paesi a elevata incidenza di TB e le condizioni di viaggio e di vita che precedono l'arrivo dei profughi in Italia. (7), (9), (10), (11) Altri fattori che contribuiscono a rendere queste persone maggiormente vulnerabili sono una minore percezione del rischio di TB, la difficoltà di accesso alle cure e la presenza di barriere linguistiche e culturali. (12), (13). L'effetto migrante sano, ampiamente descritto in letteratura, processo di selezione in base al quale decide di emigrare chi è in buone condizioni di salute, spesso non appare applicabile a questi migranti. (7), (10)

L'ECDC individua i richiedenti asilo e i rifugiati come soggetti vulnerabili cui rivolgere specifici interventi per il controllo della TB e l'OMS raccomanda di considerare lo screening sistematico per la TB polmonare nei gruppi di popolazione che, come i profughi, possono avere difficoltà di accesso ai servizi sanitari. (14), (15)

Sebbene i dati a disposizione riportino un rischio minimo di diffusione dei micobatteri tubercolari dai migranti alla popolazione residente, non è invece trascurabile il rischio di trasmissione nell'ambito del limitato gruppo di contatti più stretti e delle strutture ricettive che li ospitano. (9), (10), (16-18)

Nei Paesi a bassa incidenza di TB lo screening radiografico per la diagnosi della tubercolosi polmonare rivolto a specifici gruppi ad alto rischio rientra nei programmi di controllo adottati da diversi Paesi. (20), (21) L'impiego della radiologia digitale e l'esperienza del radiologo refertatore consentono di raggiungere elevati livelli di sensibilità e specificità. (12), (22), (23) Diversi studi hanno mostrato che lo screening radiografico rivolto a gruppi a maggior rischio, tra cui i profughi all'arrivo nei Paesi ospitanti, è uno strumento raccomandato e costo-efficace. (24-29)

Nonostante i casi identificati mediante screening radiografico sistematico abbiano minori probabilità di avere una positività dell'esame diretto dell'escreato rispetto ai casi identificati passivamente perché sintomatici, questo approccio consente di anticipare la diagnosi, individuando i casi quando sono meno contagiosi, con riduzione del rischio di trasmissione nell'ambito della comunità. (23), (29)

Per massimizzare l'efficacia delle misure di prevenzione e controllo della diffusione della malattia è fondamentale che lo screening sia parte di una strategia preventiva integrata che, oltre al follow-up dei soggetti, garantisca un accesso facilitato ai servizi sanitari e interventi di promozione della salute. (7), (30)

Programma di screening per la ricerca della malattia tubercolare attiva nei profughi in Piemonte

Nell'aprile 2015, per favorire l'omogeneità degli interventi sanitari offerti nella fase di accoglienza, il Settore Prevenzione e Veterinaria della Direzione Sanità della Regione ha emanato una circolare contenente indicazioni relative alla diagnosi precoce della malattia tubercolare.

La circolare regionale prevede che durante la prima visita vengano rilevati sintomi o segni riferibili alla TB e altri fattori di rischio specifici e dà indicazione affinché sia proposto l'esame radiologico del torace per escludere la malattia tubercolare attiva alle persone che presentano: esame obiettivo positivo e/o anamnesi positiva per TB; esame obiettivo negativo e anamnesi negativa/dubbia per TB solo se immigrati/con permanenza prolungata (almeno sei mesi) in Paesi ad alta endemia di TB (>50 casi per 100.000 abitanti) e/o se contatti ad alta priorità di caso di TB attiva confermata o sospetta.

Nel 2016, sono state identificate nell'ambito del programma regionale di screening per la ricerca della TB attiva rivolto ai profughi 35 TB respiratorie, di cui 13 forme escavate, sul totale delle 40 segnalate nell'anno. In 15 casi gli accertamenti diagnostici sono stati avviati in presenza di una sintomatologia suggestiva mentre in 20 la malattia è stata diagnosticata in soggetti paucisintomatici o asintomatici (Tabella 6). Tra questi ultimi è stata identificata una tubercolosi MDR.

Il micobatterio tubercolare è stato isolato e/o identificato da campioni respiratori [escreato, broncolavaggio, broncoaspirato] o aspirato gastrico in 30 casi. I casi con conferma microbiologica tra i 15 sintomatici sono 13 mentre tra i casi paucisintomatici o asintomatici sono 17 su 20.

Durante il 2016, in Piemonte, nell'ambito del programma regionale di screening sono state effettuate 6.372 radiografie del torace, per un totale di 35 casi di TB respiratoria diagnosticati, pari a 5,5 diagnosi ogni 1.000 radiografie. Se si considerano esclusivamente i 20 casi di TB paucisintomatici/asintomatici la resa si attesta a 3,1 diagnosi ogni 1.000 radiografie.

TB RESPIRATORIE NEI PROFUGHI (anno 2016)	CASI TB	TB escavate	TB con conferma microbiologica	Positività all' esame microscopico diretto su escreato
TB DIAGNOSTICATE NELL'AMBITO DELLO SCREENING	35	13	30	11/23 testati
Casi TB sintomatici	15	6	13	4/9 testati
Casi TB paucisintomatici/asintomatici	20	7	17	7/14 testati
TB DIAGNOSTICATE FUORI DALLO SCREENING	5	2	5	2/5 testati
TOTALE	40	15	35	13/28 testati

Tabella 6 TB respiratorie nei profughi ed esiti delle indagini microbiologiche (identificazione/isolamento da materiale respiratorio [escreato, broncolavaggio, broncoaspirato] o aspirato gastrico)

La prevalenza di tubercolosi respiratoria nei profughi accolti in Piemonte è stimabile in circa 4 casi ogni mille, considerando la popolazione dei migranti (9.659) presenti a metà del 2016.

FOCOLAI DI TUBERCOLOSI

Nel 2016, sono stati notificati in Piemonte 17 focolai di tubercolosi composti da almeno 2 casi di TB epidemiologicamente correlati segnalati nell'arco di due anni. Gli episodi segnalati riguardano complessivamente 45 persone; il numero più alto di casi per focolaio è 4, valore registrato in 4 dei 17 focolai.

Dei 17 focolai, 15 interessano esclusivamente l'ambito familiare o la cerchia amicale, uno riguarda due stranieri ospitati in un Centro di accoglienza, nell'altro caso è stato segnalato un contatto tra i due casi in ambito ospedaliero, entrambi i focolai non risultano confermati tramite la tecnica di genotipizzazione del micobatterio tubercolare (fingerprinting).

NEL 2016, SONO STATI SEGNALATI 17 FOCOLAI DI TB IN PIEMONTE.

Nel 2016, 12 dei 17 focolai segnalati coinvolgono bambini, per un totale di 18 casi di cui 11 in piccoli di meno di 4 anni di età. Per tutti i casi è stata condotta l'indagine epidemiologica per la ricerca del caso fonte: per tutti i 12 casi è stato identificato o un adulto fonte dell'infezione all'interno della cerchia familiare o un rischio attribuibile alla provenienza o al soggiorno prolungato o all'origine dei genitori riferibile a Paesi ad alta endemia di TB. In un caso solo il focolaio riguarda una famiglia italiana.

Sul totale dei 109 focolai registrati a partire dal 2011, 94 sono familiari o i casi risultano legati da relazioni assimilabili a quelle familiari. I 15 focolai con contatti avvenuti in comunità riguardano: la scuola/università (5 casi; nessuna scuola primaria o dell'infanzia coinvolta), l'ambito lavorativo (3 casi), il carcere (1 caso), strutture di accoglienza per migranti/dormitori (4 casi) e l'ambito ospedaliero (2 casi) (Tabella 7). Negli ultimi tre anni non si sono registrati focolai che coinvolgono sia casi stranieri sia italiani.

La tecnica di genotipizzazione del micobatterio tubercolare (fingerprinting), effettuata presso il Laboratorio di riferimento regionale SC Microbiologia e Virologia - Ospedale Amedeo di Savoia, sede dal 2015 della Ceppoteca regionale dei micobatteri tubercolari isolati dai laboratori di microbiologia, ha confermato l'associazione in cluster dei casi di 6 focolai in ambito comunitario: 4 che riguardano strutture scolastiche, 1 l'ambito lavorativo e 1 una struttura ospedaliera.

Complessivamente 196 (72%) delle 271 persone coinvolte nei focolai di TB segnalati dal 2011 al 2016 hanno meno di 34 anni. Gli italiani rappresentano il 25% del totale, mentre, in tutto il periodo in osservazione (2011 – 2016), i bambini nati in Italia da genitori italiani sono 5 sul totale dei casi pediatrici.

Tabella 7

Caratteristiche dei focolai segnalati in Piemonte
 *= n. focolai confermati con la tecnica di genotipizzazione del micobatterio tubercolare (fingerprinting)

ANNO	NUMERO FOCOLAI	FOCOLAI SOLO FAMILIARI	FOCOLAI COMUNITARI	FOCOLAI COMPOSTI DA 2 CASI	NUMERO MASSIMO CASI COINVOLTI	CASI TOTALI COINVOLTI
2011	24	21	3 (1*)	20	6 (entro 2 anni)	60
2012	16	12	4 (1*)	10	6 (entro 2 anni)	46
2013	21	18	3 (3*)	15	6 (entro 2 anni)	52
2014	16	15	1	14	3 (entro 2 anni)	34
2015	15	13	2	11	3 (entro 1 anno)	34
2016	17	15	2 (1*)	10	4 (nel 2016)	45
TOTALE	109	94	15 (6*)	80	6 (entro 2 anni)	271

CASI DI TB E INDAGINI MICROBIOLOGICHE

ESAME MICROSCOPICO DIRETTO

Un esame microscopico diretto su materiale respiratorio [escreato, broncolavaggio, broncoaspirato] o aspirato gastrico è stato eseguito nel 97% dei casi di TB respiratoria segnalati nel 2015 (223 casi), valore in linea con quello registrato nei due anni precedenti (Tabella 8).

Nel 2015, questo accertamento diagnostico è stato effettuato su escreato in 160 casi (71,7%), in 96 (43%) su broncolavaggio o broncoaspirato e nel 22% dei casi sia su escreato sia su broncolavaggio o broncoaspirato.

Tabella 8

Materiali su cui è stato eseguito l'esame microscopico diretto
 nd*= dato non disponibile

ESAME MICROSCOPICO DIRETTO SU MATERIALE RESPIRATORIO/ASPIRATO GASTRICO	2013	2014	2015
	n (%)	n (%)	n (%)
MATERIALI	259 (97,7)	213 (95,9)	216 (96,9)
ESCREATO	144 (54,3)	96 (43,2)	108 (48,4)
ESCREATO E BRONCOLAVAGGIO/BRONCOASPIRATO	48 (18,1)	57 (25,7)	49 (22,0)
ESCREATO E ASPIRATO GASTRICO	3 (1,1)	1 (0,5)	3 (1,3)
BRONCOLAVAGGIO/BRONCOASPIRATO	54 (20,4)	54 (24,3)	48 (21,5)
ASPIRATO GASTRICO	10 (3,8)	5 (2,3)	8 (3,6)
ND*	6 (2,3)	9 (4,1)	7 (3,1)
TOTALE CASI TB RESPIRATORIA	265 (100,0)	222 (100,0)	223 (100,0)

La positività dell'esame microscopico diretto su qualsiasi materiale respiratorio [escreato, broncolavaggio, broncoaspirato] o aspirato gastrico risulta pari al 48% del totale dei casi nel 2015 (Tabella 9).

L'indagine diagnostica effettuata su campioni di escreato ha dato esito positivo nel 40,3% del totale dei casi, pari a 90 forme di TB contagiosa nel 2015, frequenza paragonabile a quella registrata l'anno precedente (43%).

NEL 2015, SONO STATI DIAGNOSTICATI 90 CASI DI TB RESPIRATORIA CON ESAME MICROSCOPICO DIRETTO DELL'ESCREATO POSITIVO.

Tabella 9

Esito dell'esame microscopico diretto su materiale respiratorio [escreato, broncolavaggio, broncoaspirato] o aspirato gastrico
nd* = dato non disponibile.

ESITO ESAME MICROSCOPICO DIRETTO SU MATERIALE RESPIRATORIO/ASPIRATO GASTRICO	2013	2014	2015
	n (%)	n (%)	n (%)
POSITIVO	146 (55,1)	113 (59,9)	107 (48,0)
NEGATIVO	113 (42,6)	100 (45,0)	112 (50,2)
ND*	6 (2,4)	9 (4,1)	4 (1,8)
TOTALE CASI TB RESPIRATORIA	265 (100,0)	222 (100,0)	223 (100,0)

ESAME COLTURALE

In Piemonte dal 2012, la frequenza di esecuzione dell'esame colturale sul totale dei casi di TB segnalati supera il 90%. Nel 2015, sono stati effettuati 301 (93,2%) esami culturali su 323 casi di TB segnalati, la positività registrata è dell'82%, pari a 248 casi.

Se si considerando solo le forme di TB respiratoria la frequenza di esecuzione dell'esame colturale supera il 95% attestandosi al 98% (218 casi) nel 2015, in linea con i valori registrati nei due anni precedenti (98% nel 2013 e 98% nel 2014).

NEL 2015, LA FREQUENZA DI ESECUZIONE DELL'ESAME COLTURALE NELLE TB RESPIRATORIE È PARI AL 98%.

La positività alla coltura rilevata sulle TB respiratorie con test effettuato nel 2015 è dell'83%, dell'81% se si considera il totale (223 casi) delle tubercolosi respiratorie segnalate nell'anno.

Nell'ultimo anno, tra i campioni positivi all'esame microscopico diretto, 104 (97%) risultano confermati dall'esame colturale, nel 2014 si registra una frequenza di poco inferiore (94%) (Tabella 10).

Tabella 10

Esito dell'esame microscopico diretto e colturale su materiale respiratorio [escreato, broncolavaggio, broncoaspirato] o aspirato gastrico (anno 2015)
nd* = dato non disponibile

ESAME COLTURALE	ESAME MICROSCOPICO DIRETTO				
	NEGATIVO	POSITIVO	ND*	TOTALE	
	n (%)	n (%)	n	n	%
POSITIVO	76 (67,9)	104 (97,2)	1	181	81,1
NEGATIVO	35 (31,3)	2 (1,9)	0	37	16,6
ND*	1 (0,9)	1(0,9)	3	5	2,3
TOTALE CASI TB RESPIRATORIA	112 (100,0)	107 (100,0)	4	223	100,0

Si conferma anche per il 2015 (17%) la quota di campioni che risultano negativi all'esame colturale registrata nel 2014 (17%): si tratta di casi per i quali la diagnosi di TB è stata basata su criteri clinici [sintomi, reperti radiologici compatibili di TB attiva, prescrizione di un ciclo completo di terapia antitubercolare] o è stato eseguito il test molecolare di amplificazione che ha dato esito positivo.

Nel 2015, l'effettuazione del test molecolare per la diagnosi di tubercolosi riguarda circa l'80% dei casi, frequenza nettamente più alta di quella registrata nel 2014 (53%) e doppia rispetto a quella del 2013 (38%). Se si considerano solo le forme di TB respiratoria, il numero di test effettuati su materiale respiratorio [escreato, broncolavaggio, broncoaspirato] o aspirato gastrico è pari a 178 (80%) di cui 131 risultano positivi.

BOX 3. FAMIGLIE DEI MICOBATTERI TUBERCOLARI

Il Laboratorio di Microbiologia e Virologia dell'Ospedale Amedeo di Savoia dell'ASL Città di Torino, da anni, raccoglie i ceppi dei micobatteri tubercolari isolati in altri Centri di diagnosi e cura della TB della regione, occupandosi dell'esecuzione degli antibiogrammi di II° livello e del fingerprinting per l'analisi dei cluster.

FAMIGLIE		2014 n	2015 n	2016 n
M. TUBERCULOSIS		181	196	131
Euro-America				
	Haarlem	163 (90,1%)	175 (89,3%)	113 (86,2%)
	Cameroon	51 (28,2%)	60 (31,0%)	39 (30,0%)
	LAM	49 (27,1%)	45 (23,0%)	30 (23,0%)
	S	28 (15,5%)	28 (14,2%)	12 (9,0%)
	Tur	16 (8,8%)	14 (7,0%)	8 (6,0%)
	Uganda I e II	12 (6,6%)	13 (6,6%)	6 (4,6%)
	Tur	2 (1,1%)	1 (0,5%)	2 (1,5%)
	Ural	2 (1,1%)	6 (3,0%)	3 (2,2%)
	Ghana	1 (0,6%)	1 (0,5%)	1 (0,8%)
	H37Rv	1 (0,6%)	2 (1,0%)	5 (3,8%)
	X	1 (0,6%)	2 (1,0%)	1 (0,8%)
	New-1 family	0 (0,0%)	3 (1,5%)	6 (4,6%)
Est-Africa-India				
	Delhi/Centro Asia	7 (3,9%)	8 (4,0%)	9 (6,9%)
Indo-Oceania				
	Est-Africa-India	7 (3,9%)	9 (4,6%)	3 (2,2%)
Est-Asia				
	Beijing	4 (2,2%)	4 (2,0%)	6 (4,6%)
M. AFRICANUM		8	5	5
M. BOVIS		6	11	4
TOTALE		195	212	140*

*dati provvisori per tipizzazioni ancora in corso

Tabella 11 Frequenza delle famiglie di *M. tuberculosis* identificate tramite la genotipizzazione

Da luglio 2015, al fine di migliorare ulteriormente le azioni di sorveglianza, prevenzione e controllo della malattia tubercolare, la Regione ha attivato presso questo Laboratorio una ceppoteca regionale dando disposizioni per l'invio di tutti i ceppi isolati dai Laboratori del Piemonte.

Nel 2015, è stato effettuato il fingerprinting con la tecnica MIRU-VNTR a 24 loci su 212 ceppi dei 248 isolati a livello regionale, pari a circa il 85,5% del totale, valore superiore a quello registrato l'anno precedente (80%).

I ceppi di riscontro più frequente appartengono alla famiglia Euro-America (175 nel 2015 e 113 nel 2016) che, con le famiglie Est-Asia ed Est Africa-India, rientra tra le più recenti dal punto di vista evolutivo, diffusa non solo in Europa e nelle Americhe, ma anche in Paesi dell'Africa dell'Est e del Medio Oriente. Le sotto-famiglie Haarlem, Cameroon, LAM sono le più rappresentate in tutti i tre anni in osservazione (Tabella 11).

La famiglia Est-Asia comprende il ceppo Beijing. La sua presenza è predominante in Cina, ma si sta diffondendo rapidamente in Europa orientale, in particolare in Russia e nei Paesi dell'ex Unione Sovietica. Nel 2016 i ceppi Beijing isolati sono 6 (4,6%).

Negli ultimi tre anni sono stati identificati 21 ceppi di *M. bovis*, 11 solo nel 2015.

RESISTENZE AI FARMACI ANTITUBERCOLARI

Nel 2015, l'esito del test di sensibilità ad almeno due farmaci (Isoniazide e Rifampicina) antitubercolari di prima linea è disponibile per 230 (93%) dei 248 casi di TB con esame colturale risultato positivo. Questa frequenza raggiunge il 97% se si considerano esclusivamente le forme di TB respiratoria.

Non presentano resistenze a Isoniazide, Rifampicina, Etambutolo e Streptomina, 201 casi su 230 (87,4%) testati nel 2015 mentre circa il 13% risulta resistente ad almeno uno dei quattro antitubercolari di prima linea (Tabella 12).

Tabella 12

Frequenza delle resistenze ai farmaci antitubercolari di prima linea [Isoniazide, Rifampicina, Etambutolo e Streptomina] nei casi TB

RESISTENZE AI FARMACI ANTITUBERCOLARI	CASI TB	ESAMI CULTURALI POSITIVI	TEST DI SENSIBILITÀ EFFETTUATI	RESISTENZA AD ALMENO UN FARMACO	RESISTENZA A ISONIAZIDE E RIFAMPICINA (MDR)
	n	n	n (%)	n (%)	n (%)
2013	385	304	261 (85,9)	51 (19,5)	6 (2,3)
2014	317	245	229 (93,5)	39 (20,6)	5 (2,2)
2015	323	248	230 (92,7)	29 (12,6)	3 (1,3)

I farmaci per i quali si rileva più frequentemente resistenza sono l'Isoniazide (7,4%) e la Streptomina (7,0%).

La resistenza all'Isoniazide si riscontra in 17 dei 230 campioni testati nel 2015, in 11 casi si tratta di monoresistenze. Dei 5 campioni che risultano resistenti alla Rifampicina, 3 presentano anche una resistenza ad altri farmaci (Tabella 13).

I casi di TB MDR, 3 nell'ultimo anno (2015), risultano l'1,3% dei casi testati, la frequenza rilevata nei due anni precedenti è pari rispettivamente al 2,2% e al 2,3%. Tra i 3 casi di TB MDR diagnosticati nel 2015, uno è una forma di tubercolosi estensivamente resistente ai farmaci (TB XDR). Si tratta di una TB respiratoria con esame microscopico diretto su escreato negativo, già trattata in passato, diagnosticata in un paziente ucraino.

NEL 2015, I CASI DI TB MDR SONO L'1,3% DEI CASI DI TB TESTATI.

Dei 14 casi di TB resistenti a Isoniazide e Rifampicina (MDR) diagnosticati nell'ultimo triennio (2013 – 2015) 13 riguardano tubercolosi respiratorie, 9 sono nuove diagnosi di TB, 11 sono stati diagnosticati in pazienti stranieri e 3 in giovani (20 – 24 anni) (Tabella 9).

Tabella 13

Frequenza delle resistenze ai farmaci antitubercolari distinte per farmaco (anno 2015)

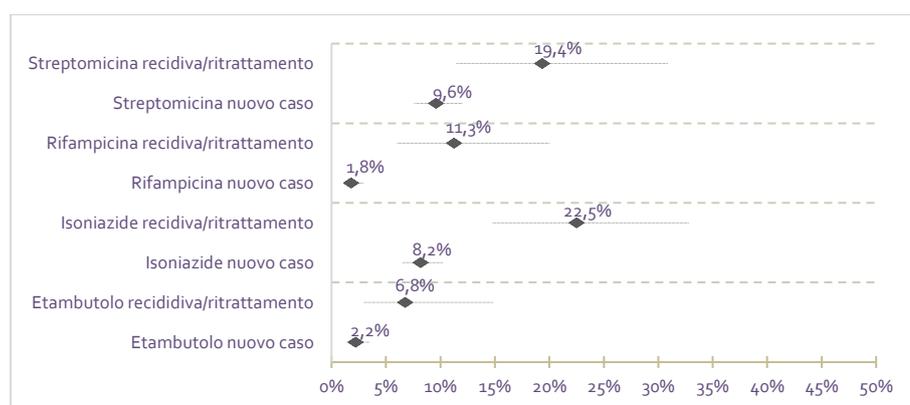
*I test di sensibilità a Etambutolo e Streptomina non vengono eseguiti routinariamente in tutte le Microbiologie

FARMACI ANTITUBERCOLARI	TEST DI SENSIBILITÀ	RESISTENZA A UN FARMACO	RESISTENZA A PIÙ FARMACI	TOTALE	
	n	n	n	n	(%)
ISONIAZIDE	230	11	6	17	7,4
RIFAMPICINA	230	2	3	5	2,2
ETAMBUOLO	213	2	1	3	1,4
STREPTOMICINA	184	8	5	13	7,0

La quota di casi di TB resistente varia da farmaco a farmaco a seconda che si tratti di nuovi casi o di recidive o ritrattamenti. Per tutti i quattro farmaci (Isoniazide, Rifampicina, Etambutolo, Streptomina) la quota di resistenze riscontrate nel quadriennio 2012 – 2015 è significativamente superiore tra i casi di TB recidivanti o ritrattate, in particolare per la Rifampicina è di 5 volte maggiore e doppia per l'Isoniazide (Grafico 7).

Grafico 7

Frequenza delle resistenze ai farmaci antitubercolari nei nuovi casi di TB e nelle recidive o ritrattamenti (anni 2012 - 2015)



CASI DI TB ED ESITI DEL TRATTAMENTO ANTITUBERCOLARE

Il Sistema regionale di sorveglianza speciale della tubercolosi raccoglie i dati degli esiti del trattamento relativi ai casi di TB respiratoria. Gli esiti riferiti a un anno riguardano la coorte di casi segnalati nell'anno precedente e monitorati per un periodo di trattamento massimo di dodici mesi.

Nel 2015, un esito favorevole (guarigione o trattamento completato) è stato registrato in 161 (72,5%) delle 222 diagnosi di TB respiratoria segnalate. Tra gli esiti favorevoli 36 sono guarigioni e 125 trattamenti completati (con esito clinico favorevole).

Durante l'ultimo quadriennio (2012 – 2015) si osserva una quota pressoché costante di esiti favorevoli e di pazienti con trattamento interrotto perché persi al follow-up (Tabella 14). Se si considerano gli esiti del trattamento dei nuovi casi di TB nei pazienti con età inferiore ai 65 anni, la frequenza di successi sale al 78%.

Nel 2015, la letalità, esiti in decesso con o per tubercolosi, è del 7,7%, pari a 17 casi, di cui 10 con causa di morte riferibile ad altra causa e 7 relativa alla malattia tubercolare.

Dal 2012 al 2015, si registrano complessivamente 71 decessi in pazienti con TB: 58 riguardano italiani e 49 ultrasessantacinquenni. Tra le 26 morti riconducibili alla TB una riguarda un caso di tubercolosi resistente a tutti i farmaci di prima linea (TB MDR). Le morti segnalate in pazienti in età pediatrica sono 2, di cui una sola attribuibile alla TB.

Tabella 14

Esiti del trattamento antitubercolare nei casi di TB respiratoria

ESITI DEL TRATTAMENTO NEI CASI DI TB RESPIRATORIA	2012		2013		2014		2015	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ESITI FAVOREVOLI	225	70,3	195	72,5	200	75,5	161	72,5
<i>guarito^a</i>	77	24,1	64	2,8	51	19,2	36	16,2
<i>trattamento completato^b</i>	148	46,3	131	48,7	149	56,2	125	56,3
ANCORA IN TRATTAMENTO^c	13	4,1	2	0,7	7	2,6	7	3,2
TRATTAMENTO INTERROTTO^d	42	13,1	35	13,0	25	9,4	26	11,7
<i>paziente perso al follow-up</i>	36	11,3	24	8,9	20	7,5	21	9,5
<i>paziente non collaborante</i>	3	0,9	4	1,5	2	0,8	1	0,5
<i>per comparsa effetti collaterali</i>	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,5
<i>per altro</i>	3	0,9	6	2,2	3	1,1	3	1,4
FALLIMENTO TERAPEUTICO^e	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
DECEDUTO^f	16	5,0	22	8,1	16	6,1	17	7,7
TRASFERITO FUORI REGIONE^g	8	2,5	12	4,5	14	5,3	4	1,8
NON NOTO	16	5,0	3	1,1	3	1,1	7	3,2%
TOTALE	320	100,0	269	100,0	265	100,0	222	100,0

^a Guarito (cured): casi di TB polmonare «definita» con coltura negativa entro fine del trattamento. Se la diagnosi è basata sull'esame microscopico, documentazione di due microscopici negativi entro la fine del trattamento.
^b Trattamento completato: trattamento completato (con esito clinico positivo) ma con assenza dei criteri batteriologici per classificare in Guarito o Fallimento.
^c Ancora in trattamento: paziente ancora in trattamento dopo 12 mesi senza alcun altro esito durante il trattamento.
^d Trattamento interrotto: trattamento interrotto per due o più mesi prima della fine del trattamento senza indicazione del curante.
^e Fallimento terapeutico: paziente con esami batteriologici ancora positivi dopo 5 mesi dall'inizio del trattamento eseguito correttamente o che, dopo conversione, diventa nuovamente coltura o diretto positivo.
^f Deceduto: paziente che muore per qualsiasi causa nel corso del trattamento antitubercolare.
^g Trasferito: paziente inviato ad altra struttura per prosecuzione della terapia fuori regione di cui non è disponibile l'esito del trattamento.

Differenze riguardanti l'esito del trattamento antitubercolare si rilevano a seconda che si tratti di nuovi casi o di recidive o ritrattamenti, rispetto all'età e al Paese di origine (Tabella 15).

Nell'ultimo quadriennio (2012 – 2015), tra gli italiani la quota di pazienti persi al follow-up è circa 7 volte inferiore a quella tra gli stranieri mentre è molto maggiore (7 volte) quella dei decessi.

La frequenza degli esiti favorevoli risulta più alta tra i nuovi casi (75%) rispetto alle recidive/ritrattamenti (52%) e tra chi ha meno di 65 anni (76%) rispetto a chi ha età più avanzata (57%).

Tabella 15

Esiti del trattamento antitubercolare delle TB respiratorie e caratteristiche dei casi (anni 2012 – 2015)

CARATTERISTICHE DEI CASI DI TB RESPIRATORIE	CASI TB RESPIRATORIE	ESITI FAVOREVOLI	PAZIENTI PERSI AL FOLLOW-UP	DECESSI PER O CON TB
	n	%	%	%
ITALIANI	430	76,3	2,1	13,7
STRANIERI	646	70,3	14,4	1,9
NUOVI CASI	958	75,2	8,8	6,3
RECIDIVE/RITRATTAMENTI	118	52,5	15,2	9,3
<65 ANNI	904	75,6	9,2	2,4
≥65 ANNI	172	57,0	4,1	28,5

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Global Tuberculosis Report. World Health Organization. Geneva: WHO, 2016.
2. Controllo della tubercolosi: Obiettivi di salute, standard e indicatori 2013-2016. Ministero della Salute. <http://www.salute.gov.it>. [Online] http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=1903.
3. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2017.
4. Cruscotto statistico al 31 dicembre 2016. Ministero dell'Interno. Dipartimento per le libertà civili e l'immigrazione. [Online] [Cited: marzo 7, 2017.] <http://www.libertacivilimmigrazione.dlci.interno.gov.it/it/documentazione/statistica/cruscotto-statistico-giornaliero>.
5. Rapporto sulla protezione internazionale in Italia. 2015. Caritas Italiana, Fondazione Migrantes, ANCI/SPRAR/CITTALIA e in collaborazione con UNHCR.
6. Rapporto sulla protezione internazionale in Italia. 2016. Caritas Italiana, Fondazione Migrantes, ANCI/SPRAR/CITTALIA e in collaborazione con UNHCR.
7. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. Arshad S, Bavan L, Gajari K, Paget SN, Baussano I. Jun; 2010, *Eur Respir J.*, Vol. 35 (6), pp. 1336-45.
8. Call for urgent actions to ensure access to early diagnosis and care of tuberculosis among refugees: Statement of the European Respiratory Society and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Dara, M et al. May 2016, *Eur Respir J.*, Vol. 47(5), pp. 1345-7.
9. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA: a systematic review. Sandgren A, Schepisi MS, Sotgiu G, et al. 2014, *Eur Respir J.*, Vol. 43, pp. 1159-1171.
10. Tuberculosis screening in migrant reception centers: results of a 2009 Italian survey. Tafuri S, Martinelli D, Melpignano L, de Palma M, Quarto M, Prato R, Germinario C. 2011, *Am J Infect Control.* Vol. 39 (6), pp. 495-9.
11. Global dermatology: clinical research and mathematical logic in migration medicine. Morrone A. Bologna (Italy): MNL, 2007.
12. Screening for active tuberculosis in high-risk groups. Jiménez-Fuentes MA, Augé CM, Gómez MN, Peiró JS, de Souza Galvao ML, Maldonado J, Molina-Pinargote I, Orcau A, Cayla JA. Dec 2014, *Int J Tuberc Lung Dis.*, Vol. 18 (12), pp. 1459-65.
13. Tackling TB in low-incidence countries: improving diagnosis and management in vulnerable populations. Heuvelings CC, de Vries SG, Grobusch MP. Jan 3, 2017, *Int J Infect Dis.*, pii: S1201-9712(16)31670-8.
14. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC, 2016.
15. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. World Health Organization. Geneva: WHO, 2015.
16. Molecular epidemiology and mapping of tuberculosis in Israel: do migrants transmit the disease to locals? Goldblatt D, Rorman E, Chemtob D, et al. 18, 2014, *Int J Tuberc Lung Dis.*, pp. 1085-1091.
17. Impact of immigration on the molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in a low-incidence country. Dahle UR, Eldholm V, Winje BA, et al. 2007, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 176, pp. 930-935.
18. Migrant tuberculosis: the extent of transmission in a low burden country. Kamper-Jørgensen Z, Andersen AB, Kok-Jensen A, Kamper-Jørgensen M, Bygbjerg IC, Andersen PH, et al. 2012, *BMC Infect Dis.*, Vol. 12 (1), p. 60.
19. Tuberculosis in Sardinia: An investigation into the relationship between natives and immigrants. Ruggeri M, Molicotti P, Cubeddu M, Cannas S, Bua A, Zanetti S. Sep 2016, *Int J Mycobacteriol.*, Vol. 5 (3), pp. 280-287.
20. European policies in the management of tuberculosis among migrants. D'Ambrosio L, Centis R, Dara M, Solovic I, Sulis G, Zumla A, Migliori GB. Mar; 2017, *Int J Infect Dis*, Vol. 56, pp. 85-89.
21. Active case finding for tuberculosis among high-risk groups in low-incidence countries. Zenner D, Southern J, van Hest R, DeVries G, Stagg HR, Antoine D, Abubakar I. May 2013, *Int J Tuberc Lung Dis.*, Vol. 17(5), pp. 573-82.
22. Diagnostic accuracy of digital chest radiography for pulmonary tuberculosis in a UK urban population. Abubakar I, Story A, Lipman M, Bothamley G, van Hest R, Andrews N, Watson JM, Hayward A. Mar 2010, *Eur Respir J.*, Vol. 35(3), pp. 689-92.
23. Active case finding for pulmonary tuberculosis using mobile digital chest radiography: an observational study. Story A, Aldridge RW, Abubakar I, Stagg HR, Lipman M, Watson JM, Hayward AC. *Int J Tuberc Lung Dis.* s.n., Nov 2012, Vol. 16 (11), pp. 1461-7.
24. Chest radiography validity in screening pulmonary tuberculosis in immigrants from a high-burden country. Mor Z, Leventhal A, Weiler-Ravell D, Peled N, Lerman Y. 2012, *Respir Care.*, Vol. 57, pp. 1137-44.
25. The yield of tuberculosis screening of undocumented migrants from the Horn of Africa based on chest radiography. Mor Z, Weinstein O, Tischler-Aurkin D, Leventhal A, Alon Y, Grotto I. Jan 2015, *Isr Med Assoc J.*, Vol. 17 (1), pp. 11-13.
26. Dedicated outreach service for hard to reach patients with tuberculosis in London observational study and economic evaluation. Jit M, Stagg HR, Aldridge RW, White PJ, Abubakar I, Find and Treat Evaluation Team. Sep 14, 2011, *BMJ*, p. 343: d5376.
27. Mobile targeted digital chest radiography in the control of tuberculosis among hard to reach groups. Watson J M, Abubakar I, Story A, et al. London, UK: University College. : Health Protection Agency/ Department of Health. 2007.

28. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. Laifer G, Widmer AF, Simcock M, Bassetti S, Trampuz A, Frei R, et al. 2007, *Am J Med.*, Vol. 120, pp. 350–6.
29. Effectiveness of interventions for diagnosis and treatment of tuberculosis in hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: a systematic review. Heuvelings CC, de Vries SG, Greve PF, Visser BJ, Bélard S, Janssen S, Cremers AL, Spijker R, Shaw B, Hill RA, Zumla A, Sandgren A, van der Werf MJ, Grobusch MP. *Lancet Infect Dis.* 2017 Mar 10. pii: S1473-3099(16)30532-1. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30532-1. [Epub ahead of print]
30. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. Lönnroth, K et al. Apr 2015, *Eur Respir J.*, Vol. 45 (4), pp. 928-52.