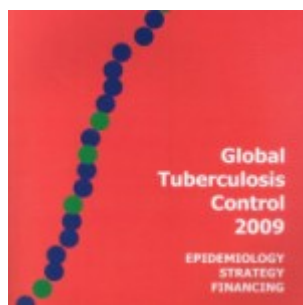


di **Mario C. Raviglione**



Si stima che due miliardi di persone - un terzo della popolazione mondiale - siano infettate dal micobatterio, ma la malattia si sviluppa durante in corso dell'esistenza solo nel 5-10% delle persone infettate. L'OMS stima che nel 2007 vi siano stati 9.3 milioni di casi di tubercolosi al mondo, e che 1.77 milioni di persone ne siano morte. L'epidemiologia, le strategie di controllo, gli obiettivi globali.

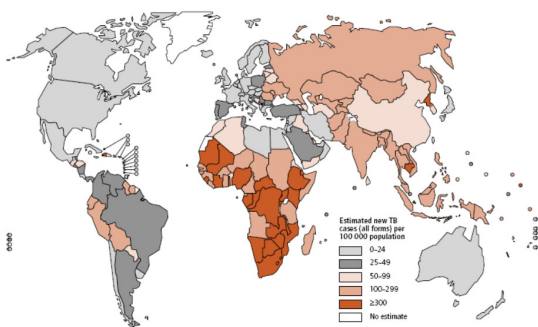
La **tubercolosi** è una malattia potenzialmente letale, tuttavia guaribile nella stragrande maggioranza dei casi trattati adeguatamente, che viene trasmessa per via aerea attraverso l'inalazione di bacilli in particelle aerosolizzate espulse dal paziente contagioso con i colpi di tosse e l'espiazione forzata. causata da batteri del complesso *Mycobacterium tuberculosis*, un bacillo aerobio che si evidenzia solo con colorazioni speciali del materiale organico.

**Si stima che due miliardi di persone, ovvero un terzo della popolazione mondiale, siano infettate dal micobatterio, ma la malattia si sviluppa durante in corso dell'esistenza solo nel 5-10% delle persone infettate.** Alcuni fattori determinano un più alto rischio di tubercolosi tra le persone infettate: tra questi, l'HIV/AIDS è quello con più alta potenzialità, aumentando il rischio di passaggio da infezione latente a malattia di almeno 20-30 volte a seconda dello stadio di infezione HIV. Tuttavia, altri fattori includono la malnutrizione, il diabete, il fumo attivo e passivo, l'uso di agenti immunosoppressori, etc[1].

**L'OMS stima che nel 2007 vi siano stati 9.3 milioni di casi di tubercolosi al mondo, e che 1.77 milioni di persone ne siano morte.** Le ultime stime, rivedute grazie a dati empirici di surveys condotti nei Paesi africani più colpiti, parlano di quasi 1.4 milioni di casi associati all'HIV/AIDS, dei quali 450,000 sarebbero stati letali. **Dei 9.3 milioni di casi totali, 55% sono emersi in Asia e 31% in Africa, con le altre regioni a distribuirsi il rimanente 14%**[2] (Figura 1).

**Figura 1. Tassi d'incidenza stimati di Tb, per paese. Anno 2007**

Figura 1. Tassi d'incidenza stimati di *Tb*, per paese. Anno 2007



Cliccare sull'immagine per ingrandirla



Inoltre, le ultime stime basate su dati provenienti da oltre 100 Paesi ci dicono che, ogni anno, almeno **mezzo milione di casi di tubercolosi sono dovuti a batteri multifarmaco-resistenti** (MDR-TB, o tubercolosi resistente ad almeno isoniazide e rifampicina, i due più attivi farmaci anti-tubercolari), il che complica grandemente l'approccio, necessitando di farmaci di seconda linea, meno efficaci, molto più costosi ed assai tossici. In breve, malgrado la disponibilità di trattamento curativo da oltre mezzo secolo e di una strategia di controllo efficace sin dal 1995, la tubercolosi uccide più persone di ogni altra malattia causata da un singolo organismo, eccetto l'HIV, ed è complicata oggi dall'associazione con l'HIV e dalla comparsa e diffusione di forme resistenti ai farmaci convenzionali.

### **Strategia di controllo**

**Nel 1994, l'OMS introdusse la strategia di controllo DOTS. Questo semplice "package" consiste in cinque elementi:**

1. impegno politico con piano e finanziamento adeguati;
2. identificazione dei casi con metodo microbiologico;
3. trattamento standardizzato con supervisione e sostegno al paziente;
4. sistema efficace di approvvigionamento dei farmaci;
5. sorveglianza, monitoraggio e valutazione degli interventi.

Più recentemente, l'approccio DOTS é stato ampliato per accomodare altri interventi necessari e l'OMS ha lanciato nel 2006 la **Strategia Stop T**[3].

**Tale strategia consiste in 6 componenti:**

1. espandere il DOTS di qualità;
2. affrontare (i) la TB associata all'HIV (TB/HIV) con un approccio collaborativo tra programmi per il controllo della tubercolosi e dell'HIV/AIDS, e (ii) la MDR-TB;
3. contribuire al rafforzamento generale dei sistemi sanitari;
4. coinvolgere il settore privato nel controllo e nell'assistenza al malato;
5. capacitare le comunità colpite in modo che queste possano contribuire al controllo ed all'assistenza al malato;
6. promuovere la ricerca onde introdurre nuovi mezzi di controllo. Il sito dell'[OMS](#) contiene tutte le informazioni necessarie circa epidemiologia e controllo della tubercolosi, in [Risorse](#) è possibile scaricare l'ultimo Rapporto dell'OMS *Global tuberculosis control 2009. Epidemiology, Strategy, Financing*.

**Obiettivi globali**[4]

**Nel 1991, l'Assemblea Mondiale della Sanità stabilì che tutti i programmi per la lotta alla tubercolosi dovrebbero raggiungere come minimo un tasso di identificazione e notifica dei casi con escreato positivo (ovvero i più contagiosi) del 70% (rispetto alla stima totale dei casi esistenti nel Paese) ed un tasso di guarigione per i casi identificati dell'85%.**

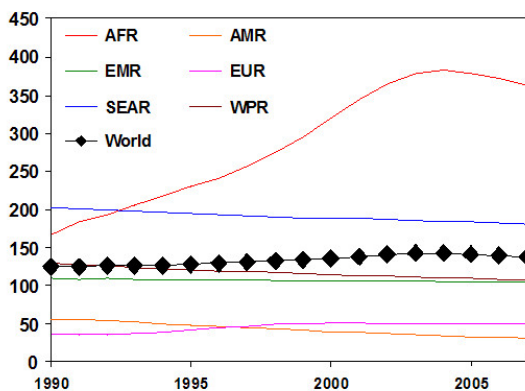
Tale obiettivo, originariamente concepito per il 2000 e poi posticipato al 2005, rimane programmaticamente valido al fine di avere un impatto sull'incidenza della malattia. Più recentemente, gli obiettivi globali d'impatto sono stati definiti nell'ambito degli **Obiettivi di Sviluppo del Millennio** (MDG), dove l'MDG 6 parla di "arrestare e cominciare a invertire la tendenza in aumento dell'incidenza per il 2015", e nell'ambito degli Obiettivi della Stop TB Partnership dove si parla di dimezzamento per il 2015 della prevalenza e della mortalità della tubercolosi rispetto al 1990. Questi obiettivi si potranno raggiungere con sforzi che mirino alla riduzione della trasmissione dell'infezione nelle comunità colpite, ovvero con diagnosi precoce e trattamento immediato per interrompere il contagio. L'obiettivo ultimo è quello di eliminare la malattia, ovvero di giungere ad un'incidenza annuale globale di meno

di un caso per milione di abitanti.

**Tra il 1995 e il 2007, pressoché tutti i Paesi al mondo hanno adottato la Strategia Stop TB, basata su quella DOTS, ed oltre 37 milioni di persone sono state trattate in modo adeguato, con tassi di guarigione globali che negli ultimi anni sono stati dell'85%.**

La prevalenza e la mortalità sono in fase di riduzione costante, ma l'obiettivo del dimezzamento nel 2015 non sarà raggiungibile per le regioni dell'Africa e dell'Europa, a causa dell'eccezionale aumento negli anni '90, e ciò determinerà verosimilmente l'impossibilità di raggiungere l'obiettivo su scala globale. Circa l'incidenza, l'obiettivo parte dell'MDG 6 è stato raggiunto, secondo le migliori stime possibili, già nel 2004, quando l'epidemia ha avuto il suo picco. Da allora, l'incidenza è in calo, ma si tratta di una riduzione molto lenta, meno dell'1% l'anno (**Figura 2**).

**Figura 2. Incidenza globale della tubercolosi: tendenze negli ultimi decenni**



Cliccare sull'immagine per ingrandirla

Inoltre, dopo un'accelerazione dei primi anni 2000, stiamo assistendo a un ristagno del tasso di identificazione (e/o notifica) dei casi, con solo il 63% raggiunto per il 2007. Ciò si traduce nella constatazione che **il 37% dei casi al mondo non sono notificati dai programmi DOTS oppure non sono identificati del tutto, così impedendo un impatto più significativo sulla trasmissione e quindi sull'incidenza**. La maggior parte di questi casi sono in Africa, Cina and India, e il progresso globale dipenderà da ciò che verrà fatto in queste aree per affrontare il problema.

### **Le grandi sfide per il controllo della tubercolosi**

**La povertà, con tutte le sue manifestazioni secondarie quali scarsa educazione, condizioni di vita ed igieniche deprecabili, malnutrizione, fumo ed abuso di alcool, rappresenta il più grande determinante socio-economico dell'epidemia di tubercolosi, al punto che se essa non verrà drasticamente ridotta, non si potrà arrivare alla prevenzione efficace e, quindi, alla eliminazione della malattia**[\[5\]](#). Al tempo stesso, molti fattori più diretti complicano un miglior controllo della tubercolosi, a partire dall'esistenza di programmi di scarsa qualità, l'associazione TB/HIV e la MDR-TB, per giungere ai sistemi ed i servizi sanitari scarsi ed inefficaci e all'incapacità di coinvolgere il settore privato nel fornire servizi più adeguati.

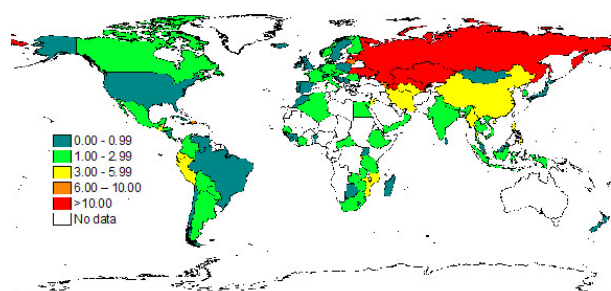
La strategia DOTS in molti Paesi soffre per la scarsità di laboratori capaci di diagnosticare in modo rapido, per l'accesso limitato al trattamento supervisionato, per l'insufficiente partecipazione comunitaria, per la mancata supervisione dei programmi e dei servizi. Diagnosi più rapide, investigazione dei contatti, ricerca di casi presso le popolazioni vulnerabili sono elementi necessari per un impatto maggiore sull'incidenza della malattia. L'associazione tra HIV/AIDS e tubercolosi, specie in Africa, richiede un approccio più coordinato tra i due programmi che operano spesso in isolamento l'uno rispetto all'altro; richiede inoltre una partecipazione ed una conoscenza più adeguate del problema da parte dei servizi di base, dove si identificano i sospetti casi di tubercolosi e si eseguono i test per l'HIV.

La ricerca attiva di casi di tubercolosi tra le persone che vivono con HIV e di HIV tra i casi di tubercolosi sono interventi essenziali per garantire l'accesso a profilassi e trattamenti[\[6\]](#). Ciò esemplifica significativamente la necessità che i servizi primari siano accessibili, ben equipaggiati, e gestiti da operatori sanitari formati sul problema. In alcuni Paesi, molti casi sono inizialmente diagnosticati e trattati nel settore privato, il quale spesso utilizza mezzi diagnostici inadeguati e trattamenti non-standardizzati, rischiando recidive e la creazione della farmaco-resistenza.

**La soluzione sta in un approccio collaborativo ai medici privati da parte degli**

**operatori pubblici**, al fine di creare quelle sinergie necessarie per l'applicazione di standard di trattamento comprovati e per la notifica dei casi[7]. La creazione e la successiva diffusione della MDR-TB è forse il rischio più serio al controllo della tubercolosi oggi. Recentemente, l'OMS ha riportato le più alte percentuali mai registrate di MDR-TB, con picchi sino a 20% tra i nuovi casi in alcune parti dell'ex-URSS (**Figura 3**).

**Figura 3. Mappa descrittiva la percentuale di nuovi casi di tubercolosi che sono multi-farmaco resistenti**



Cliccare sull'immagine per ingrandirla

Inoltre, è stata descritta nel 2006 la tubercolosi estesamente resistente (XDR-TB), che è una forma di MDR-TB resistente anche ai più importanti farmaci di seconda linea[8]. L'OMS stima che vi siano 50,000 nuovi casi all'anno di XDR-TB, ormai riportata in 55 Paesi (Aprile 2009), quasi tutti non identificati (a causa delle difficoltà diagnostiche) e, quindi, letali. Sia la MDR-TB che la XDR-TB richiedono capacità diagnostiche spesso assenti nei Paesi in via di sviluppo, e trattamenti prolungati e complessi.

### **Come progredire nel controllo della tubercolosi**

Per poter raggiungere gli obiettivi globali e salvare milioni di vite umane, occorrono due tipi di sforzi:

- 1. il primo è quello di espandere immediatamente la Strategia Stop TB in ogni Paese ed in ogni settore del Paese;**
- 2. il secondo è quello di accelerare lo sviluppo di nuovi e rapidi mezzi diagnostici, nuovi farmaci, ed eventualmente un nuovo vaccino molto più efficace dell'attuale BCG.**

Il Piano Globale Stop TB 2006-2015[9], prodotto dai membri della Partnership [Stop TB](#) che ha sede all'OMS di Ginevra, descrive in dettaglio questo approccio e stima i fondi necessari che si aggirano, con gli ultimi aggiornamenti, sui 60 miliardi di US\$ per le operazioni nei Paesi ed almeno 11 miliardi di US\$ per la ricerca durante il periodo sopra-indicato. La maggior parte dei 60 miliardi per le attività di controllo sono fondi che i Paesi endemici stessi debbono investire, con un apporto esterno che varia a seconda delle regioni geografiche giungendo fino ad oltre il 50% per certi Paesi estremamente poveri, quali Afghanistan ed i Paesi africani.

Tali finanziamenti sono necessari, come già rilevato, per rafforzare i programmi nazionali e le loro attività, per permettere la messa a punto e l'espansione delle attività di collaborazione sulla TB/HIV, per affrontare la costosa operazione di controllo e trattamento della MDR-TB, per coinvolgere il settore privato e sostenere le comunità, e per svolgere azione di promozione del problema e delle sue soluzioni, compresa la ricerca. Tutto ciò prevede, tuttavia, che i sistemi sanitari siano in grado di rispondere in modo pragmatico e non solo ideologico alla sfida. Ad esempio, il dibattito proposto da molti circa verticalità e orizzontalità deve cessare e dare luogo a soluzioni pragmatiche, chiare e sostenibili[10]. Ritenere che la tubercolosi possa essere gestita, con le sue complessità, come una condizione standard in assenza di servizi completamente sviluppati ed accessibili (quali solo si reperiscono oggi in alcuni Paesi altamente industrializzati) significa ignorare le realtà e le difficoltà tecniche e sociali legate a questa malattia. Ritenere che i programmi anti-tubercolosi possano essere smantellati dall'oggi al domani e rimpiazzati da un vago approccio "integrato" laddove non esistano servizi primari evoluti (ovvero, pressoché ovunque nei Paesi in via di sviluppo) significa ripiombare nell'oscurità degli anni '80 quando, appunto in nome dell'integrazione (termine abusato e spesso mal-compreso), i programmi cessarono di esistere per dover poi urgentemente essere rimessi in piedi nel decennio successivo ad evitare nuove catastrofi quali quelle ben documentate di New York nei primi anni '90 o di Milano alla metà degli anni '90, dove l'assenza di strategie e di capacità causarono la morte di centinaia di malati degli strati sociali più vulnerabili.

**Occorre, invece, riconoscere che l'approccio migliore ad un intervento sanitario complesso quale quello necessario per la tubercolosi o altre malattie croniche è un approccio in cui gli elementi essenziali ed irrinunciabili dei programmi**



**specializzati si sposano con quelli del rafforzamento dei sistemi e dei servizi sanitari in generale** [11][12].

L'esempio più chiaro di questo approccio "diagonale", almeno sinché non ci saranno sistemi evoluti, è quello fornito dal controllo della MDR-TB, discusso ampiamente a Pechino in una conferenza ministeriale tenutasi l'1-3 Aprile 2009. Occorre, infatti, da un lato prevenire la creazione della MDR-TB e della XDR-TB attraverso l'applicazione efficace degli elementi essenziali del controllo: il DOTS, che, di per se, già richiede servizi sanitari accessibili e funzionali. Ma quando le forme resistenti si stanno diffondendo, come nel caso attuale di alcuni Paesi, allora si rende evidente un approccio che implica il rifacimento delle normative e delle politiche sanitarie. Prima di tutto, riconoscendo che la spesa per trattare un caso di MDR-TB è catastrofica per i pazienti di pressoché tutti i Paesi affetti, occorre una politica incentrata sull'accesso universale alla diagnosi e terapia, la quale implica una protezione sanitaria universale. Senza di essa, la gestione del controllo MDR-TB è pura illusione. Secondariamente, le normative che potranno influenzare la risposta alla sfida MDR-TB vanno ben oltre la capacità ed il potere politico dei singoli programmi nazionali: si tratta di normative generali ad alto livello ministeriale che si adattano bene anche ad altri interventi complessi, non solo alla tubercolosi ed alla MDR-TB.

Si pensi alle risorse umane che scarseggiano, alla rete di laboratori che vanno creati e mantenuti, specie oggidi con nuovi test molecolari che sono applicabili anche ad altre malattie e quindi richiedono una vera "integrazione" diagnostica, alle normative che promuovano la produzione di farmaci di sicura qualità ed il loro uso controllato e riservato a medici accreditati specie nel settore privato, all'installazione di mezzi per il controllo della trasmissione di malattie che contagiano per via aerea nelle cliniche ed ospedali, e così via. Molti di questi interventi sono disponibili routinariamente in sistemi sanitari avanzati, ma richiedono essere introdotti in pressoché tutti i Paesi in via di sviluppo. Questa è la prova più ovvia che occorre uscire dagli schemi ideologici di orizzontale - verticale e ragionare in modo pragmatico ed orientato al risultato che si vuole ottenere, dopodiché le sinergie evolveranno spontaneamente.

In **conclusione**, a pochi anni dal 2015, anno degli MDG, il controllo della tubercolosi presenta un esempio di uno sforzo globale che è stato messo a punto in tutti i Paesi seguendo uno standard adattabile ovunque e con buoni risultati, ma che necessita oggi di intensificazione, di migliori sistemi e servizi sanitari, e di nuovi e moderni mezzi se il target dell'eliminazione della tubercolosi deve essere infine raggiunto nell'arco delle prossime 2-3 generazioni.

## **Risorse**

1. World Health Organization. **Global tuberculosis control 2009. Epidemiology,**



**Strategy, Financing.** Geneva: WHO, 2009. [[PDF: 11,6 Mb](#)]

2. Da [L'ospite indesiderato. Storie della tubercolosi dalle origini alla super-resistenza](#). Roma: Il Pensiero Scientifico Editore  
**Prefazione di A.M. Cataldi** ([PDF: 68 Kb](#)) | **Prefazione di M.C. Raviglione** ([PDF: 60 Kb](#)) | **Introduzione.** Da Davos a Davos ([PDF: 35 Kb](#))
3. [TBC, una battaglia planetaria](#), la **recensione**, a cura di Giampaolo Mezzabotta (Stop TB Medical Officer, World Health Organization, Hanoi, Vietnam), del libro [L'ospite indesiderato](#).

Publicato su Va' Pensiero n° 393

**Mario C. Raviglione** è Direttore del Stop TB Department dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

## Bibliografia

1. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis (Chapter 158: pages 1006-1020). In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jamison JL, Loscalzo J. Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition. McGraw-Hill, Inc., New York, USA 2008.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control 2009. Epidemiology, Strategy, Financing. Geneva, Switzerland, WHO/HTM/TB/2009.411 (ISBN 978 92 4 156380 2).
3. Raviglione MC, Uplekar M. WHO's new StopTB Strategy. Lancet 2006; 367: 952-5.
4. Dye C, Maher D, Weil D, Espinal M, Raviglione M. Targets for global tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10 (4): 460-2.
5. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. Semin Respir Crit Care Med 2008; 29:481-91.
6. Reid A, Scano F, Getahun H et al. Towards universal access to HIV prevention, treatment, care and support: the role of tuberculosis/HIV collaboration. Lancet Infect Dis 2006; 6:483-495.
7. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International Standards for Tuberculosis Care. Lancet Infect Dis 2006; 6: 710-25.
8. Wright A, Zignol M, Van Deun A et al. for the Global Project on Anti-Tuberculosis Drugs Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world, 2002-2007. Lancet 2009 (in press).
9. Raviglione MC. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015 (editorial). Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10 (3): 238-239.
10. Uplekar M, Raviglione MC. The "vertical-horizontal" debates: time for the pendulum to rest (in peace)? Bull World Health Organ 2007; 85 (5): 413-4.

11. World Health Organization. Stop TB Policy Paper. Contributing to health system strengthening: guiding principles for national tuberculosis programmes. Geneva, Switzerland 2008. WHO/HTM/TB/2008.400 (ISBN 978 92 4 159717 3)
12. Raviglione MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. Lancet 2002; 359: 775-80