

✘ Mario Raviglione, Giovanni Sotgiu

Nei Paesi dell'ex Unione Sovietica l'impoverimento delle popolazioni, la disoccupazione, le peggiorate condizioni di vita e i deficit nutrizionali, collegati anche all'abuso di alcool e di stupefacenti e al fumo, hanno favorito sia la trasmissione della infezione, sia la sua riattivazione ed evoluzione a malattia conclamata nei soggetti infettati.

La tubercolosi ha rappresentato nei secoli, e tuttora rappresenta, un rilevante problema clinico e di sanità pubblica mondiale. Il *burden* che questa malattia impone è enorme, particolarmente nelle aree geografiche a basso reddito pro-capite. Fu a partire dagli anni '70 che venne dimostrato come l'incidenza si correli in maniera quasi inversamente proporzionale con il livello socio-economico di un Paese.

Il numero stimato di nuovi casi di malattia al mondo è risultato pari a 8,7 milioni nel 2011. Le misure di sanità pubblica suggerite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno determinato dal 2000 un lento calo dell'incidenza annuale. Ciò nonostante, **nel 2011 la prevalenza è stata stimata a 12 milioni e i morti a 1,4 milioni, come conseguenza di una ancora inadeguata gestione della malattia e della recente emergenza di due nuove realtà epidemiologiche quali la co-infezione HIV/AIDS, particolarmente nel continente africano, e la MDR-TB (*Multi-Drug Resistant Tuberculosis* -MDR-TB: tubercolosi sostenuta da ceppi di micobatteri resistenti ad almeno due dei più potenti farmaci anti-tubercolari, isoniazide e rifampicina), specie nell'ex Unione Sovietica.**

Tuttavia, non possono non essere messi in rilievo i grandi progressi compiuti a partire dalla metà degli anni '90. Le strategie di sanità pubblica (*i.e.*, *DOTS* e successivamente *STOP TB Strategy*), raccomandate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, hanno determinato un radicale miglioramento epidemiologico: si stima, infatti, che siano state guarite circa 51 milioni di persone, evitando venti milioni di morti.


Per quanto negli anni passati siano stati raggiunti valori globali di successo terapeutico

superiori all'85%, nei soggetti trattati con la chemioterapia di sei mesi (raccomandata al livello internazionale), in determinati contesti regionali, quali quello europeo, le proporzioni si sono rivelate inferiori al 70%, come risultato, principalmente, di elevate frequenze di MDR-TB, particolarmente nei Paesi dell'ex Unione Sovietica.

I rilevanti cambiamenti politici, economici e strutturali hanno favorito una cattiva gestione del problema tubercolosi: le peggiorate condizioni socio-economiche seguite dal collasso del sistema di salute pubblica, l'impovertimento delle popolazioni e la disoccupazione, le condizioni di vita e i deficit nutrizionali, collegati anche all'abuso di alcool e di stupefacenti ed al fumo, hanno favorito sia la trasmissione della infezione, sia la sua riattivazione ed evoluzione a malattia conclamata nei soggetti infettati.

La **criminalità** ha determinato l'aumento della popolazione carceraria, facilitando così condizioni favorevoli la trasmissione nell'ambito penitenziario. In aggiunta, il declino dei servizi di base, con lunghe e complicate attese diagnostiche, non sostenute da strumenti ed approcci adeguati, l'assenza di alcuni farmaci essenziali, l'utilizzo di regimi inappropriati, e misure deficitarie di controllo dell'infezione in ambiti nosocomiali ed extra-nosocomiali, hanno determinato sia fallimenti terapeutici che l'insorgenza e la trasmissione della farmaco-resistenza. Grazie ad una rete internazionale di laboratori certificati, è possibile quantificare il problema della MDR-TB. **Le indagini condotte nei Paesi dell'ex Unione Sovietica da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno evidenziato livelli elevatissimi di MDR-TB:** a Minsk (Bielorussia) è stata identificata una proporzione di MDR-TB pari al 35,3% nei nuovi casi di tubercolosi e 76,5% in quelli precedentemente trattati. Simili livelli si sono riscontrati nell'area di Arkhangelsk, in Russia. La prevalenza di MDR-TB risulta, inoltre, molto elevata in altre regioni della Russia, in Ucraina, in Moldavia, nel Caucaso, nei Paesi Baltici e nell'Asia Centrale.

Figura 1. Percentuale di nuovi casi di tubercolosi con MDR-TB

 Cliccare sull'immagine per ingrandirla

Nel 2011, se tutti i 5,8 milioni nuovi casi di tubercolosi notificati nel mondo fossero stati sottoposti ad antibiogramma, si sarebbero identificati 310.000 nuovi casi di MDR-TB, particolarmente concentrati in 27 Paesi ad elevata prevalenza, di cui ben 15 sono in Europa e Asia Centrale. Tuttavia, solo il 19% dei casi stimati (pari a circa 60.000) sono stati identificati. Grande timore suscitano forme di malattia caratterizzate da resistenza a spettro esteso (*Extensively Drug-Resistant Tuberculosis* -XDR-TB: tubercolosi sostenuta da ceppi MDR, resistenti anche ai fluorochinolonici e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea), notificate sinora in 84 Paesi ed espressione del 9% delle forme MDR-TB. Solo un terzo circa dei 107 Paesi interessati dal problema MDR-TB è riuscito a raggiungere un successo terapeutico $\geq 75\%$. Infatti, i dispendiosi regimi oggi disponibili sono improntati sull'impiego di farmaci di seconda linea meno efficaci, più tossici e necessitanti di un uso prolungato sino a due anni.

La crisi finanziaria delle nuove repubbliche nate sulle ceneri del regime comunista ha partorito sistemi caratterizzati da gravi problemi sanitari (decadenza ospedaliera, mancato supporto farmacologico ai malati, incremento dei casi di HIV/AIDS, ecc.) e sociali dove la tubercolosi, ed in particolare quella MDR, ha trovato le condizioni ideali per proliferare. L'esempio dell'ex URSS conferma quanto l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sempre affermato nella sua strategia globale: la mancanza di supporto ed impegno politico rappresentano la base per l'incontrollato proliferare della tubercolosi in uno specifico contesto nazionale.

I segnali all'orizzonte, soprattutto in ambito di ricerca e sviluppo, appaiono peraltro confortanti; attualmente, molte aree geografiche hanno attivato in numerosi laboratori nuovi test molecolari rapidi per la diagnosi di malattia, ed in particolare per la diagnostica di MDR-TB. L'approvazione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di Xpert MTB/RIF, per esempio, ha permesso di mettere a disposizione di molti Paesi una tecnica capace di identificare rapidamente i casi di tubercolosi, compresi quelli meno contagiosi, e quelli con una forma legata a batteri resistenti alla rifampicina (indicatore di probabile MDR-TB). Ciò consente un immediato trattamento mirato con farmaci di seconda linea in grado di migliorare la prognosi e ridurre la trasmissione della malattia. Inoltre, due nuovi farmaci (bedaquilina, approvato dall'OMS nel mese di giugno 2013, e delamanid), sperimentati nelle forme MDR, potrebbero migliorare lo scenario attuale, dominato da un regime terapeutico lungo, costoso, ed estremamente tossico. Altri nuovi antibiotici sono nelle fasi di sperimentazione e potrebbero radicalmente cambiare l'approccio al malato. Ciò che manca in ambito di sanità pubblica, in termini di prevenzione primaria, è un vaccino efficace nella prevenzione delle forme tubercolari polmonari. Vi sono, attualmente, circa dodici vaccini in fase avanzata di

sviluppo.

Nei Paesi ad alta incidenza tubercolare, come quelle dell'ex URSS, risulta fondamentale rinforzare l'assistenza primaria, adottare gli standard di diagnosi e trattamento internazionali, e migliorare i modelli di cura evitando lunghe, costose ed inutili ospedalizzazioni. Nuove problematiche, rappresentate dall'incremento dell'incidenza di malattie non-trasmissibili che aumentano il rischio di tubercolosi (ad esempio, diabete mellito e uso di tabacco), potrebbero minare la già debole tenuta di molti sistemi sanitari nel *management* della malattia tubercolare. L'approccio basato sull'evidenza, raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità in più contesti, potrà permettere un ridimensionato dell'epidemia tubercolare mediante nuovi interventi operativi, i quali andranno associati ad un miglioramento generale del contesto socio-economico, *background* di tale malattia nei secoli.

Mario Raviglione, Global Tuberculosis Programme, Organizzazione Mondiale della Sanità, Ginevra, Svizzera

Giovanni Sotgiu, professore associato di statistica medica e epidemiologia clinica, Università di Sassari.