



ARTICOLI

Incidenza della tubercolosi nella Regione Piemonte nel periodo 2001-2003

Incidence of tuberculosis in Piedmont Region in the period 2001-2003

Iacopo Baussano,^{1,2} Francesca Abbona,³ Aleksandar Veljkovic,^{3,4} Massimiliano Bugiani³

¹ Unità di epidemiologia dei tumori, CPO Piemonte, Università A. Avogadro, Novara

² Division of Epidemiology and Public Health and Primary Care, Imperial College London, St Mary's Campus, Norfolk Place, W2 1PG, London, UK

³ Centro di riferimento per la TB umana in Piemonte, CPA- SC pneumologia, ASL TO 2, Torino

⁴ Centro regionale per la fibrosi cistica, ASO OIRM-Sant'Anna, Torino

Corrispondenza: Iacopo Baussano, Unità di epidemiologia dei tumori, CPO Piemonte, Università A. Avogadro, via Solaroli 17, 28100 Novara; tel. 011 633 4673; fax 011 633 4664; e-mail: iacopo.baussano@cpo.it

Cosa si sapeva già

■ La tubercolosi è ritornata a essere una priorità sanitaria globale. L'Italia, come altri Paesi industrializzati, è interessata dalla pandemia a causa dei fenomeni migratori, dell'epidemia da HIV e dall'invecchiamento della popolazione locale. In Piemonte l'andamento della malattia è tenuto sotto controllo dal sistema di sorveglianza proposto dall'Organizzazione mondiale della sanità. I sistemi di sorveglianza sono per loro natura soggetti a sottotifica, che può ridurre l'efficacia delle misure di prevenzione della trasmissione dell'infezione.

Cosa si aggiunge di nuovo

■ Attraverso l'utilizzo di fonti informative esistenti abbiamo valutato l'entità della sottotifica e quindi stimato l'incidenza della tubercolosi in Piemonte, sia nella popolazione generale, sia in sottogruppi di interesse come gli immigrati e i soggetti anziani. L'integrazione sistematica delle informazioni provenienti da fonti dedicate alla sorveglianza della tubercolosi è un valido supporto per la prevenzione della diffusione della malattia.

Riassunto

Obiettivi: stimare l'incidenza della tubercolosi in Piemonte per il triennio 2001-2003, sulla base di diverse fonti informative; stimare la sensibilità del sistema regionale di sorveglianza; stimare l'impatto della migrazione da aree a elevata prevalenza di tubercolosi (EPT).

Disegno: linkage deterministico di archivi elettronici e applicazione del metodo cattura-ricattura per la stima dei casi non osservati di tubercolosi.

Metodi: la popolazione del Piemonte è stata considerata come base dello studio. I casi di tubercolosi sono stati identificati dal sistema integrato Sistema di sorveglianza regionale (SSR-TB), dal Registro dei laboratori per la tubercolosi (RL-TB) e dall'archivio regionale delle schede di dimissione ospedaliera (SDO).

Risultati: abbiamo rilevato 1.790 casi di tubercolosi, nel 28,6% (512) dei casi la malattia stata osservata in individui provenienti da Paesi EPT. I casi microbiologicamente con-

fermati erano 1.254 (70%), le forme a localizzazione polmonare erano 1.233 (69%). L'incidenza annuale grezza (per 100.000 persone) di tubercolosi era di 14,1 casi, di cui il 31,5% attribuibile ai soggetti provenienti da Paesi a EPT: l'incidenza tra questi soggetti era di 122,4 casi, quella dei casi microbiologicamente confermati era di 9,8 casi. La sensibilità stimata globale, per i casi microbiologicamente confermati, era del 97%, mentre quella del SSR-TB era del 90%.

Conclusioni: la nostra stima dell'incidenza di tubercolosi in Piemonte è circa il doppio rispetto a quella dell'OMS per l'Italia (8 casi su 100.000). La frazione di casi attribuibile a all'immigrazione da Paesi a EPT è paragonabile a quella osservata in altri Paesi industrializzati soggetti a elevati flussi migratori. L'integrazione dei sistemi di sorveglianza è essenziale per ottenere stime accurate e aggiornate sull'epidemiologia della tubercolosi.

(*Epidemiol Prev* 2008; 32(2): 85-92)

Parole chiave: tubercolosi, sorveglianza, paesi bassa/alta incidenza, immigrazione

Abstract

Objectives: tuberculosis is a global health priority and the surveillance systems are essential tools to control the spread of the disease. The objectives are to estimate: the incidence tuberculosis in Piedmont for the period 2001-03, using multiple sources of information; the sensitivity of the regional system for the surveillance of tuberculosis; the impact of immigration from areas with high prevalence of tuberculosis.

Design: deterministic linkage between electronic databases and

estimate of non-observed cases of microbiologically confirmed tuberculosis, using the 'capture-recapture method'.

Methods: the Piedmont's population was the study base. Tuberculosis cases were identified from the integrated Regional Tuberculosis Surveillance System (SSR-TB), the Tuberculosis Laboratory Registry (RL-TB), and the Regional Registry of Inpatient Records (SDO).

Results: 1,790 cases of tuberculosis were recorded, in 28.6% (512) of the cases the disease was observed among individuals

from countries with high prevalence of tuberculosis. Microbiologically confirmed cases of tuberculosis were 1,254 (70%), while pulmonary cases were 1,233 (69%). The annual crude incidence of tuberculosis (per 100,000 inhabitants) was 14.1 cases, 31.5% of whom were attributable to immigration from countries with high prevalence of tuberculosis. The incidence among immigrants was 122.4 cases, while that of microbiologically confirmed cases was 9.8 cases. The overall estimated sensitivity, for the microbiologically confirmed cases, was 97%, while the sensitivity of SSR-TB was 90%.

Conclusions: our estimate of tuberculosis incidence in Piedmont is about two times as great as that given by the WHO for Italy (8 cases per 100,000 inhabitants). The fraction of incident cases attributable to immigration from countries with high prevalence of tuberculosis is also consistent with that estimated in other industrialized countries undergoing high immigration flows. The integration of surveillance systems is essential to obtain accurate and timely estimates of the tuberculosis epidemiology. (*Epidemiol Prev* 2008; 32(2): 85-92)

Key words: tuberculosis, surveillance, high/low prevalence countries, immigration

Introduzione

Dalla seconda metà degli anni Ottanta a oggi la tubercolosi, una malattia curabile e guaribile nella quasi totalità dei casi, sta riemergendo come una priorità sanitaria globale.^{1,2} L'epidemia dell'infezione da HIV, l'instabilità dei sistemi sanitari nei Paesi dell'Est Europa e in quelli dell'ex-Unione Sovietica, gli ostacoli economici a un controllo efficace nelle zone più povere del mondo, le migrazioni da aree povere ad aree ricche del pianeta, l'insorgenza e la diffusione di ceppi batterici resistenti alle terapie standard e anche ai farmaci di seconda linea¹ stanno mettendo a prova gli sforzi dei singoli Paesi e delle agenzie internazionali deputate al controllo della tubercolosi.³ L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) stima che:

- attualmente circa un terzo della popolazione mondiale sia infettato dal micobatterio tubercolare, il 5-10% di costoro svilupperà la malattia nel corso della vita;
- nel 2004 l'incidenza mondiale dei casi tubercolosi fosse di 140 casi/100.000;
- annualmente muoiono per tubercolosi circa 1,7 milioni di individui.³

Nel corso degli ultimi venti anni, nei Paesi industrializzati la secolare tendenza al declino dell'incidenza tubercolare si è arrestata e, addirittura, in diverse aree metropolitane l'incidenza è in aumento.⁴⁻⁶ I determinanti riconosciuti di questo fenomeno sono i crescenti flussi d'immigrazione da Paesi ad alta prevalenza di tubercolosi, la diffusione dell'infezione da HIV e l'invecchiamento della popolazione locale, che verosimilmente manifesta infezioni occorse nell'immediato secondo dopoguerra.^{7,8}

Lo scopo di questo studio è di indagare, per il triennio 2001-2003, l'incidenza della tubercolosi nella Regione Piemonte, area a elevato sviluppo socioeconomico, che è stata sede negli ultimi 20 anni di un crescente flusso migratorio da Paesi in via di sviluppo.^{9,10} Nel condurre lo studio è stato indagato anche il livello di affidabilità dei sistemi di rilevazione dei casi presenti sul territorio. I sistemi di sorveglianza locali, sia nei Paesi a bassa prevalenza di tubercolosi sia in quelli ad alta prevalenza, sono caratterizzati da una forte sottotifica della malattia, che può portare a sottostimare il reale peso.^{11,12} L'OMS ha stimato che la sottotifica della tubercolosi in Italia è del 12%, ma può raggiungere il 54% in alcune aree del Paese.^{13,14} Per migliorare il

rilevamento dei casi, nel presente studio si è effettuato un incrocio delle fonti disponibili, mettendo a confronto i dati dei pazienti raccolti da diversi sistemi di registrazione della malattia al fine di ottenere un dato d'incidenza più accurato possibile. Questo approccio ha consentito anche una valutazione dello stato dei sistemi di notifica e sorveglianza locali. Infine si è cercato di stimare l'impatto che l'immigrazione da Paesi ad alta prevalenza di tubercolosi ha sull'incidenza regionale della malattia.

Materiali e metodi

L'intera popolazione residente in Piemonte negli anni 2001-2003 è stata considerata come base dello studio. I dati sulla popolazione sono stati ottenuti dalla banca dati demografica evolutiva del Piemonte (BDDE).¹⁵ La popolazione è stata suddivisa per età (<60 e ≥60 anni), sesso e origine geografica. L'origine geografica dei soggetti è stata definita in base al Paese di nascita del soggetto. I diversi Paesi di origine sono poi stati raggruppati in due categorie, Paesi a bassa (<50 casi per 100.000 abitanti) ed elevata (≥50 casi per 100.000 abitanti) incidenza di tubercolosi, in base soglia definita dal Ministero della salute.¹⁶

I casi di tubercolosi sono stati definiti come segue secondo i criteri del WHO/IUTALD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) Working Group:¹² casi microbiologicamente definiti (colturale o escreato positivo con tipizzazione: *Mycobacterium tuberculosis complex*) e casi probabili o «altro che definiti» (diagnosticati clinicamente e/o radiologicamente, senza conferma microbiologica).

I casi di tubercolosi sono stati identificati dall'incrocio dei dati provenienti da quattro fonti istituzionali.

- Il Registro nazionale di notifica della tubercolosi (RNN-TB): la notifica della tubercolosi prevede la segnalazione di tutti i casi di tubercolosi (nuovi e recidive, polmonari ed extrapulmonari). Solo i casi registrati da questo sistema sono trasmessi al Ministero della salute e all'OMS.

- Il Sistema di regionale di monitoraggio degli esiti di terapia antitubercolare (SMET-TB): in Piemonte,¹⁷ per i medici che instaurano una terapia antitubercolare è obbligatorio registrare l'inizio e il risultato della terapia e notificarlo al Servizio sanitario pubblico per la tubercolosi polmonare, sia per i nuovi casi sia per le recidive. Il sistema di monitorag-

gio è stato istituito a livello regionale nel 2000 per migliorare la sorveglianza del sistema di controllo della tubercolosi. Il SMET-TB registra sia i nuovi casi di tubercolosi (mai trattati), sia i casi già trattati (nuovo episodio di tubercolosi dopo guarigione da precedente malattia tubercolare, precedente fallimento terapeutico, precedente abbandono del trattamento, proveniente da altra sede di trattamento), i casi già trattati vengono considerati separatamente dai nuovi casi. Al completamento del follow-up terapeutico viene dichiarato il successo (paziente guarito o trattamento completato) o l'insuccesso terapeutico (fallimento terapeutico, abbandono del trattamento, trasferito senza ulteriori informazioni sull'esito del trattamento e deceduto).¹⁸

■ Il Registro regionale dei laboratori per la tubercolosi (RL-TB): sulla base delle stesse raccomandazioni,^{12,16} in Piemonte³¹ dal 2000 è obbligatorio, per i laboratori di microbiologia, notificare l'identificazione di qualsiasi isolamento di *Mycobacterium tuberculosis complex* al SIMI che, eseguite le opportune verifiche, a sua volta trasmette la segnalazione al SEPI. La quasi totalità dei laboratori in Piemonte fornisce la conferma culturale dell'esame microscopico.

■ L'archivio regionale delle Schede di dimissione ospedaliera (SDO): per ogni paziente sono disponibili 6 codici di diagnosi di dimissione, secondo la classificazione internazionale delle malattie (ICD-IX). Sono state usate per l'obiettivo di questo studio le SDO che riportavano tra le diagnosi di dimissione qualsiasi forma di tubercolosi (codici ICD-IX da 010 a 018 e il 647.3). Poiché il Sistema di sorveglianza regionale per la tubercolosi (SSR-TB), che identifica tutte le segnalazioni cliniche, unisce i dati provenienti dal RNN-TB e SMET-TB in un unico dataset regionale integrato, le analisi sono state condotte considerando queste informazioni come provenienti da una sola fonte. Per tenere conto delle possibili notifiche tardive di casi di tubercolosi abbiamo esaminato le fonti informative fino a sei mesi dopo il periodo di studio (2001-2003).

I registri SSR-TB riportano solamente i casi incidenti (come definiti dalle raccomandazioni nazionali e internazionali) distinguendo tra episodi di malattia intercorsi in soggetti mai precedentemente affetti da malattia (nuovi casi) o nuovi episodi in soggetti già precedentemente trattati, recidive (nuovo episodio di malattia in soggetto già precedentemente trattato con successo) o ritrattamenti (soggetti rientrati in trattamento dopo un interruzione superiore a sei mesi). I casi prevalenti e cronici non devono essere segnalati.^{12,15,17}

Per quanto riguarda le SDO e RL-TB essi possono contenere casi cronici e prevalenti. Tuttavia, poiché la durata del trattamento antitubercolare, e quindi la prevalenza del caso, è abitualmente di sei mesi, ai fini dello studio abbiamo considerato incidenti tutti i casi di tubercolosi presenti in queste ultime due fonti occorsi in soggetti liberi da tubercolosi (secondo le fonti informative utilizzate) nei 6 mesi precedenti al periodo sotto indagine (2001-2003). Ugualmente,

poiché un singolo soggetto fosse considerato affetto da distinti episodi incidenti di malattia tubercolare, questi dovevano essere separati da un periodo libero da malattia di almeno sei mesi. Nel caso un soggetto contribuisse con più di un episodio di malattia incidente, il primo episodio è stato considerato come nuovo episodio, mentre i successivi come episodi precedentemente trattati o recidive.

Per ogni caso incidente si è considerata come data d'insorgenza dell'episodio quella relativa alla prima segnalazione disponibile. Abbiamo considerato come valide le seguenti date: data di diagnosi riportata sulla notifica, data di notifica (se la data di diagnosi non è stata riportata), data di registrazione del campione da parte del laboratorio di microbiologia, data di inizio del trattamento, data di ricovero in ospedale. Nel presente lavoro sono stati considerati solo i nuovi casi incidenti di tubercolosi.

Dopo una correzione dei duplicati in ciascuna delle diverse fonti informative, i casi di tubercolosi sono stati raccolti in unica base di dati. Le fonti informative sono state incrociate con metodo deterministico, utilizzando nome e cognome, sesso e data di nascita per identificare univocamente i singoli soggetti. I possibili casi di omonimia e sinonimia dubbi sono stati controllati dagli autori e risolti di comune accordo. In particolare si è proceduto rilassando di volta in volta i criteri di appaiamento, prima è stata ignorata la data di nascita ed eventuali nuovi appaiamenti sono stati controllati individualmente, considerando variabili come il Paese di origine, il comune di nascita, la sede di ricovero, il comune di residenza, ove le informazioni fossero disponibili. Nei casi dubbi i soggetti sono stati considerati distinti. Si è proceduto quindi analogamente rilassando il criterio del sesso e del nome. Il controllo degli appaiamenti ha consentito di valutare accuratamente soprattutto i soggetti stranieri i cui nomi possono essere scritti in base a una traslitterazione non standardizzata del nome e del cognome e, talvolta, anche le informazioni relative alla loro data di nascita consistono unicamente nell'anno di nascita.

I casi di tubercolosi identificati unicamente attraverso le SDO, fonte non specificamente mirata alla sorveglianza della tubercolosi, sono stati sottoposti a conferma diagnostica attraverso la consultazione delle cartelle cliniche, che ha inoltre reso possibile distinguere i casi prevalenti da quelli incidenti. I casi identificati dalle SDO e da almeno una fonte mirata alla sorveglianza della TB (SMET-TB e RL-TB) sono stati considerati «casi TB» senza ulteriori approfondimenti sulle cartelle cliniche. Per ogni caso identificato sono state raccolte le seguenti informazioni: sesso, età, Paese di origine, sito d'infezione (polmonare, extrapolmonare o mista), luogo di residenza (comune di Torino, Piemonte escluso il comune di Torino, altro). I casi di malattia provocati da micobatteri non tubercolari sono stati esclusi.

Per ogni fonte di dati si sono valutate la sensibilità osservata e quella stimata con il metodo cattura-ricattura. Abbia-

Tabella 1. Distribuzione dei casi di tubercolosi identificati dall'incrocio delle banche dati, anni 2001-2003, stratificati per origine geografica.

Table 1. Distribution of tuberculosis cases identified by cross-linkage, period 2001-2003, by geographic origin.

	Soggetti nati in Paesi			
	a bassa prevalenza di tubercolosi		a elevata prevalenza di tubercolosi	
	1.278 (71,4%)		512 (28,6%)	
	n.	% (IC 95%*)	n.	% (IC 95%)
anno				
2001	484	73,89 (70,52-77,26)	171	26,11 (22,74-29,48)
2002	428	71,33 (67,71-74,96)	172	28,67 (25,04-32,29)
2003	366	68,41 (64,47-72,35)	169	31,59 (27,64-35,53)
sexso				
uomini	754	59,00 (56,30-61,70)	291**	57,28 (52,97-61,59)
donne	524	41,00 (38,30-43,70)	217**	42,72 (38,41-47,03)
localizzazione				
polmonare	856	66,98 (64,40-69,56)	377	73,63 (69,81-77,46)
extra-polmonare	422	33,02 (30,44-35,60)	135	26,37 (22,54-30,19)
definizione				
microbiologicamente confermata	844	66,04 (63,44-68,64)	410	80,08 (76,61-83,54)
non confermata	434	33,96 (31,36-36,56)	102	19,92 (16,46-23,39)
età anni (range)		64,16 (0,1-101)		32,38 (1,67-91,11)

*intervallo di confidenza al 95%
**per quattro soggetti affetti da tubercolosi non è stata riportata il sesso

mo definito la sensibilità osservata come il numero di casi di tubercolosi riportato in ogni singola fonte informativa rapportato al numero totale dei casi identificati. La sottotifica dei casi di tubercolosi e la sensibilità stimata delle diverse fonti, sono state invece calcolate dividendo il numero totale di casi osservati e quello riportato da ogni singola fonte per il numero totale di casi stimati con il metodo cattura-ricattura.¹⁹ In breve, il metodo cattura-ricattura consente, utilizzando modelli log-lineari, di stimare il numero di mancate osservazioni attraverso l'incrocio di almeno tre fonti informative parzialmente sovrapposte e preferibilmente indipendenti. L'assunto d'indipendenza prevede l'indipendenza simultanea tra tutte le fonti utilizzate, mentre consente una dipendenza tra fonti purché coinvolga di volta in volta solo alcune fonti, ma non tutte simultaneamente. Nel nostro caso è sicuramente presente una dipendenza strutturale nelle fonti tra SSR-TB e LR-TB dal momento che i due sistemi si interfacciano a livello di SIMI; è plausibile anche ipotizzare una dipendenza solo parziale tra SSR-TB e SDO, e quindi tra SDO e LR-TB da una parte e tra SSR-TB, LR-TB e SDO dall'altra, dal momento che la segnalazione del caso (SSR-TB) è obbligatoria per tutti i clinici ma generalmente ritenuta non completa e, inoltre, una quota elevata di casi di TB è diagnosticata e trattata in

regime ambulatoriale e non di ricovero e può correttamente non comparire nel sistema SDO.

Inoltre, le diverse fonti devono utilizzare la stessa definizione di caso, in modo da garantire a ogni caso la stessa probabilità di essere rilevato.²⁰ Questo approccio è stato già utilizzato in epidemiologia sia nello studio delle malattie infettive,²¹ sia in quello delle malattie croniche.²² Questa assunzione può essere considerata come rispettata essendo i criteri di segnalazione e definizione dei casi largamente standardizzati e coincidenti nelle diverse fonti. La selezione del modello, le stime e gli intervalli di confidenza sono stati ottenuti utilizzando il metodo proposto da Chao et al.,²³ la relativa libreria CARE²⁰ e il pacchetto statistico S-PLUS 2000 (Mathsoft Inc, Seattle, WA, USA).

La stima del tasso grezzo d'incidenza annuale della tubercolosi è stata effettuata prendendo in considerazione tutti i casi identificati, mentre le stime stratificate dei tassi d'incidenza sono state condotte prendendo in considerazione solo i casi di tubercolosi microbiologicamente definiti, che presentano un maggior rischio di trasmissione dell'infezione. Si è scelto di presentare i dati relativi ai casi con conferma microbiologica per le seguenti ragioni:

■ la definizione è accurata e condivisa da tutte le fonti informative;

	Tasso d'incidenza annuale (100.000 pop)			
	(IC 95%)			
	2001	2002	2003	Totale
casi di TB microbiologicamente confermati				
Paesi a bassa	8,4	6,0	6,0	6,8
incidenza TB	(7,6-9,4)	(5,3-6,8)	(5,3-6,8)	(6,4-7,3)
Paesi a elevata	159,4	144,9	88,7	122,4
incidenza TB	(134,6-188,8)	(122,7-171,2)	(75,1-104,8)	(111,1-134,9)
<60 anni	8,9	7,2	7,9	8,0
	(7,9-10,0)	(6,4-8,3)	(7,0-9,0)	(7,4-8,6)
>60 anni	17,8	14,0	11,8	14,5
	(15,5-20,3)	(12,0-16,3)	(10,0-13,9)	(13,3-15,8)
totale	11,4	9,2	9,0	9,8
	(10,4-12,4)	(8,3-10,1)	(8,1-9,9)	(9,3-10,4)
casi TB				
totale	15,5	14,2	12,5	14,1
	(14,4-16,7)	(13,5-15,3)	(11,5-13,6)	(13,4-14,7)

Tabella 2. Tassi grezzi annuali d'incidenza tubercolare.

Table 2. Annual crude incidence rates of tuberculosis.

- il laboratorio, per definizione, non può identificare casi microbiologicamente negativi;
- le tubercolosi bacillifere sono tra quelle che con maggior grado di probabilità possono perpetuare la catena infettiva, pertanto sono quelle più rilevanti i termini di prevenzione e controllo della malattia tubercolare;
- per consentire la confrontabilità delle nostre stime con quelle internazionali

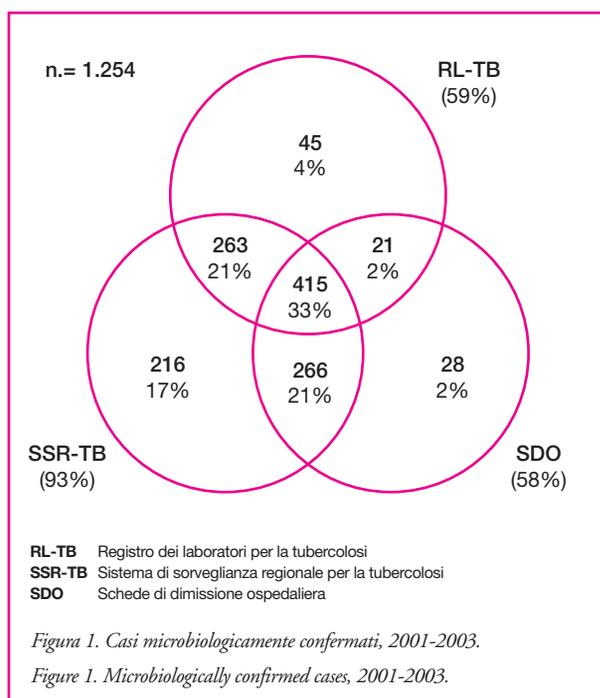
Infine, è stata stimata la frazione di casi attribuibile all'immigrazione da Paesi a elevata prevalenza tubercolare (aggiustata per sesso, classe d'età dei soggetti e anno di diagnosi). Le stime dei tassi grezzi e delle frazioni attribuibili sono stati ottenuti utilizzando il pacchetto statistico STATA 9.2 software package (Stata Corp, College Station, TX, USA) in particolare gli intervalli di confidenza per la stima delle frazioni attribuibili sono state ottenute utilizzando il metodo proposto da Greenland e Drescher.²⁴

Risultati

Nei tre anni di osservazione identificati con l'utilizzo dell'incrocio delle fonti informative sono stati rilevati 1.790 casi di tubercolosi, di cui 655 (36,6%) nel 2001, 600 (33,5%) nel 2002 e 535 (29,9%) nel 2003. Nel 28,6% (512) dei casi la malattia è stata osservata in individui nati in Paesi ad alta prevalenza di tubercolosi (tabella 1). La proporzione dei casi di tubercolosi occorsi in questo gruppo della popolazione è progressivamente e significativamente ($p=0,05$) aumentata: 26,1% (171) nel 2001, 28,7% (172) nel 2002 e 31,6% (169) nel 2003. I soggetti nati in Paesi ad alta prevalenza di tubercolosi erano di circa 32 anni più giovani rispetto a quelli nati in Paesi a bassa prevalenza di tubercolosi (età mediana tra i soggetti nati in Paesi ad alta prevalenza di tubercolosi: 32 anni; età mediana tra i soggetti nati in Paesi ad alta prevalenza di tubercolosi: 64 anni). Nel 58,5% (1.045) dei casi i soggetti erano maschi, senza differenze di distribuzione tra soggetti nati in Paesi a bassa ed elevata pre-

valenza di tubercolosi. La localizzazione polmonare della malattia tubercolare è stata osservata in 1.233 (68,9%) dei casi, con una frequenza maggiore tra i soggetti nati in Paesi a elevata prevalenza (73,6%) rispetto a quelli nati in Paesi a bassa prevalenza (67%). Non si sono invece osservate differenze nel corso degli anni. Nel 70% (1.254) dei casi la tubercolosi era microbiologicamente confermata, anche in questo caso si è osservata una frequenza maggiore di casi confermati tra i soggetti nati in Paesi a elevata prevalenza (80,1%) rispetto a quelli nati in Paesi a elevata prevalenza (66%).

I tassi grezzi annuali d'incidenza tubercolare (per 100.000 persone) sono presentati nella tabella 2. L'incidenza totale osservata per l'intero periodo di studio è di 14,1 casi (IC 95% 13,4-14,7) per 100.000 abitanti residenti in Piemonte e si riduce tra il 2001 e il 2003, passando da 15,5 casi (IC 95% 14,4-16,7) a 12,5 casi (IC 95% 11,5-13,6). In modo corrispondente, l'incidenza dei casi confermati di tubercolosi per l'intero periodo di studio è di 9,8 casi (IC 95% 9,3-10,4), e si riduce del 20% tra il 2001 e il 2002, passando da 11,4 casi (IC 95% 10,4-12,4) a 9,0 casi (IC 95% 8,1-9,9), mentre nel 2003 non si osservano praticamente variazioni rispetto all'anno precedente. L'incidenza osservata per i casi nella popolazione immigrata da Paesi ad alta prevalenza di malattia è di 122,4 casi (IC 95% 111,1-134,9) per i tre anni e si riduce del 9% tra il 2001 e il 2002, passando da 159,4 casi (IC 95% 134,6-188,8) a 144,9 casi (IC 95% 122,7-171,2), e del 39% tra il 2002 e il 2003 arrivando a 88,7 casi (IC 95% 75,1-104,8). Nella popolazione di età inferiore a 60 anni il tasso per i tre anni di osservazione è di 8,0 casi (IC 95% 7,4-8,6), mentre nella popolazione di età maggiore di 60 anni il tasso è di 14,5 casi (IC 95% 13,3-15,8). Anche per quest'ultimo gruppo si osserva una riduzione dell'incidenza del 21% tra il 2001 e il 2002 e del 16% tra il 2002 e il 2003. Non è stato possibile stimare l'incidenza della TB tra gli immigrati relativamente alla distanza di tempo dall'immigrazione poiché l'informazione sulla data di arrivo in Italia è ri-



portata, e in modo discontinuo, solo dalla fonte SSR-TB; nelle altre fonti tale informazione è assente.

È stata inoltre valutata la sensibilità di ogni fonte informativa, utilizzando una analisi del tipo cattura-ricattura (figura 1). Il sistema di segnalazioni cliniche (notifica obbligatoria ed esiti di terapia) ha mostrato una sensibilità stimata pari all'89,9%, il sistema di raccolta dati dei laboratori ha mostrato una sensibilità pari al 57,6% e, infine, il sistema delle SDO ha mostrato una sensibilità pari al 56,5% (tabella 3). Il valore predittivo positivo delle SDO (rapporto tra SDO confermate come tubercolosi incidenti e quelle identificate dall'archivio elettronico) è risultato essere pari al 43,7%, mentre solo il 2,8% di tutte le cartelle cliniche visionate per ottenere una conferma di tubercolosi incidenti sono risultate positive. Il numero stimato di casi non catturati dalle fonti è 37 (IC 95% 23-59), pari al 2,9% di tutti i casi microbiologicamente definiti. Pertanto l'incidenza annuale stimata di tutti i casi microbiologicamente definiti è pari a 10,1 (IC 95% 9,6-10,7) per 100.000 per l'intero periodo, passando da 11,8 (IC 95% 10,7-12,8) nel 2001 a 9,2 (IC 95% 8,3-10,1) nel 2003. In particolare, l'incidenza della tubercolosi è più elevata nell'area urbana di Torino dove si registrano 18 casi di malattia ogni 100.000 persone, circa 2,5 volte maggiore di quella osservata nel resto del Piemonte (7 casi ogni 100.000 persone).

In generale, le tre fonti informative sono state in grado d'identificare il 97,1% di tutti i casi stimati di tubercolosi microbiologicamente definiti in Piemonte, con una stima di 2,9% di casi non osservati da nessuna fonte. La sensibilità stimata del sistema delle segnalazioni dei clinici ai SI-

MI aumenta leggermente nel corso degli anni, passando da 88,3% (IC 95% 85,7-89,7) a 91,6% (IC 95% 88,7-92,8), mentre quella delle SDO si riduce passando da 60,7% (IC 95% 58,9-61,7) a 51,7% (IC 95% 50,0-52,3), così come quella dei laboratori che passa dal 58,5% (IC 95% 56,7-59,4) nel 2001 al 55% (IC 95% 53,2-55,6) nel 2003.

Infine si è stimato che il 31,5% (IC 95% 28,8-34,1) dei casi di tubercolosi osservati sono attribuibili all'immigrazione da Paesi a elevata prevalenza tubercolare.

Discussione

La nostra stima dell'incidenza annuale grezza di tubercolosi in Piemonte (14,1 casi su 100.000 persone) è circa il doppio rispetto a quella stimata per l'Italia dalla OMS (8 casi su 100.000).²⁵ Le nostre stime d'incidenza, tipiche delle zone a bassa prevalenza tubercolare, sono paragonabili a quelle ottenute in aree geografiche limitrofe come Francia, Svizzera e Austria, dove si registrano tra gli 11 e i 16 nuovi casi incidenti ogni 100.000 abitanti all'anno.²⁵ Questo lavoro quantifica la sottotifica della malattia tubercolare utilizzando i sistemi di rilevazione routinari, mostrando che è possibile integrare le informazioni ottenute da diverse fonti consentendo di correggere le stime dei tassi d'incidenza. Stime inaccurate dell'incidenza della tubercolosi, in particolare delle forme bacillifere, a maggior potenziale diffusivo, rendono difficile la definizione e l'implementazione di appropriate strategie di prevenzione e controllo, soprattutto tra sottogruppi di popolazione ad alto rischio d'infezione, trasmissione e malattia, come gli immigrati da Paesi ad alta prevalenza di tubercolosi e residenti in aree urbane.

L'analisi stratificata per sottogruppi mostra che la popolazione proveniente da Paesi ad alta prevalenza di tubercolosi è soggetta a un rischio circa 18 volte maggiore di sviluppare la malattia tubercolare rispetto alla popolazione autoctona. Nei tre anni di osservazione il tasso d'incidenza tra gli immigrati è sceso, passando da 159 su 100.000 persone nel 2001, a 145 su 100.000 persone nel 2002 e a 89 su 100.000 persone nel 2003. È plausibile ipotizzare che la diminuzione osservata nei tassi d'incidenza sia solo in parte reale. È verosimile, infatti, che questa sia distorta dagli effetti della sanatoria sull'immigrazione del 2003 (cosiddetta legge Bossi-Fini), che ha portato a un rapido incremento del denominatore su cui abbiamo stimato i tassi: gli immigrati regolarmente registrati, che passano da 95 872 soggetti nel 2001 a 174 144 nel 2003. A supporto dell'ipotesi che non vi siano state grosse variazioni nell'incidenza tubercolare tra gli immigrati, si osserva che il numero assoluto di casi si è mantenuto pressoché costante (passando da 171 nel 2001 a 172 nel 2002 a 169 nel 2003) nell'arco di tempo considerato. L'accuratezza delle stime d'incidenza tra gli immigrati risente della nota difficoltà di quantificare in modo preciso gli esposti a rischio (il denominatore), a causa della misurabilità solo indiretta dell'immigrazione illegale, e della possibilità che la

	2001		2002		2003		Totale	
	casi	sensibilità stimata	casi	sensibilità stimata	casi	sensibilità stimata	casi	sensibilità stimata
segnalazioni cliniche	438	88,3%	362	91,2%	360	91,6%	1.160	89,9%
SDO	301	60,7%	226	56,9%	203	51,7%	730	56,5%
laboratori	290	58,5%	238	59,9%	216	55,0%	744	57,6%
totale osservati	481	97,0%	388	97,7%	385	98,0%	1.254	97,1%
totale stimati* (IC 95%)	496	(488-511)	397	(392-410)	393	(388-406)	1.291	(1.277-1.313)

*Casi stimati utilizzando il metodo cattura-ricattura¹⁹⁻²⁰

Tabella 3. Casi di tubercolosi osservati e casi stimati, sensibilità osservata e stimata (casi microbiologicamente accertati).

Table 3. Observed and estimated cases of tuberculosis and source sensitivity (microbiologically confirmed cases).

tubercolosi venga diagnosticata con maggiore difficoltà in soggetti a elevata mobilità e con un ridotto accesso alle risorse sanitarie. Tuttavia, per quanto riguarda il denominatore, la proporzione di immigrati illegali sul totale della popolazione immigrata in Piemonte è stata stimata essere meno del 20% nel 1999 ed è probabilmente diminuita in anni recenti;^{9,10} invece, per quanto riguarda il numeratore, in Piemonte è garantito l'accesso ai trattamenti essenziali e, in particolare per la tubercolosi, il trattamento è gratuito. Inoltre, non è stato possibile analizzare la variazione del rischio di sviluppare tubercolosi in funzione del tempo di permanenza in Italia.

Il 31,5% dei casi incidenti di tubercolosi è risultato essere attribuibile all'immigrazione da Paesi a elevata prevalenza, tale stima concorda con quelle ottenute nel 2001 in Francia (35%)²⁶ ed è superiore a quelle ottenute da modelli predittivi per la popolazione olandese (12% nel 2000, 22% nel 2010),²⁷ ma inferiore alle stime prodotte in Inghilterra (63%).⁵ Le differenze tra le stime ottenute in diverse aree europee dipendono sia dai diversi tassi d'incidenza nelle popolazioni native, sia dalle diverse proporzioni di immigrati nella popolazione; inoltre, la distinzione dicotomica tra Paesi a bassa e alta prevalenza tubercolare confonde aree molto diverse tra loro in termini di prevalenza, di dinamiche di trasmissione della malattia e di co-infezione con HIV.²⁵

Di sicura importanza sarebbe poter determinare quale quota di TB tra soggetti immigrati è attribuibile a infezione contratta nel Paese di origine e quale a infezioni o reinfezioni contratte in Italia a causa di condizioni di vita e abitative sfavorevoli; questa analisi va tuttavia al di là degli scopi e delle possibilità del presente studio, richiedendo il contributo di studi *ad hoc* di epidemiologia molecolare.²⁸

E' verosimile ipotizzare che l'impatto dell'immigrazione da Paesi a elevata prevalenza aumenterà progressivamente nel futuro, infatti, il fenomeno migratorio sembra essere in crescita costante e la malattia attiva continuerà a svilupparsi nei giovani immigrati con un'infezione latente. L'elevata incidenza della tubercolosi nell'area urbana di Torino (18 casi di malattia ogni 100.000 persone), rispecchia l'andamento paragonabile a quello di altre aree metropolitane in

Europa come Rotterdam, Amsterdam e Londra.^{5,6} Un tasso d'incidenza di TB tra i soggetti sopra i 60 anni (14,5 casi ogni 100.000 persone) più elevato di quello dei soggetti più giovani (8 casi ogni 100.000 persone) è tipico per l'epidemiologia della tubercolosi in Paesi a bassa incidenza, dove la quasi totalità dei casi sopra i 60 anni sono da riferire alla riattivazione endogena di un'infezione tubercolare latente a contratta in anni di più elevata prevalenza.^{8,29} Il ruolo di questi casi nella trasmissione della tubercolosi sembra tuttavia essere limitato dalle ridotte occasioni di contatto potenzialmente infettante e dalla frequente localizzazione extrapolmonare della tubercolosi tra i soggetti più anziani.¹¹ In questo studio non abbiamo valutato il ruolo dell'infezione da HIV nell'epidemiologia della tubercolosi in Piemonte. Tuttavia, una precedente stima condotta unicamente sui casi occorsi nel 2001 ha messo in evidenza che una quota oscillante tra il 5,4 e l'11,1% di tutti i casi di tubercolosi è attribuibile alla infezione con HIV.³⁰

La sensibilità stimata combinata delle tre fonti informative (97% per i casi microbiologicamente confermati) è incoraggiante e l'integrazione delle informazioni provenienti dalle tre fonti sembra essere un valido sistema per una quantificazione precisa della sottotifica. Rimane da migliorare il contributo fornito dai laboratori di microbiologia che hanno notificato solo il 57,6% di tutti dei casi microbiologicamente confermati. La sensibilità delle SDO è risultata comparabile a quella dei laboratori (56,5%) in questo caso, tuttavia, il sistema non è stato progettato con finalità di sorveglianza e controllo di una malattia diffusiva. Inoltre, una quota consistente di soggetti viene attualmente diagnosticata e curata in regime ambulatoriale e non di ricovero o day-hospital.

Le SDO si sono dimostrate preziose per identificare i casi a localizzazione extrapolmonare che solitamente richiedono una ospedalizzazione, talvolta prolungata, per gli accertamenti diagnostici.³¹ Tuttavia, considerando che solo il 2,8% di tutte le cartelle cliniche esaminate ha confermato la presenza di un caso TB incidente, riteniamo che non si debba utilizzare l'archivio SDO in modo routinario per stimare l'occorrenza della TB, ma piuttosto che si debba ricorrere ad esso in modo mirato per studiare forme tubercolari specifiche o in specifiche popolazioni.

In conclusione, questo studio mostra come l'accuratezza della valutazione dell'incidenza della tubercolosi possa essere migliorata attraverso l'integrazione delle informazioni ottenute dalle diverse fonti disponibili. Inoltre, il metodo di analisi cattura e ricattura consente una stima della sottotifica della malattia, globale e per sottogruppi, purché siano disponibili sufficienti e adeguate fonti informative. L'importanza dell'accuratezza del sistema di notifica delle malattie trasmissibili, e in particolare della tubercolosi, è sottolineata da tutti gli organismi internazionali e nazionali;^{1,12,15} essa permette una valutazione dell'efficacia del sistema di controllo e delle strategie di eliminazione.¹ Nel caso della tubercolosi, in particolare, l'identificazione e il trattamento con successo dei casi è considerata la principale misura di controllo della diffusione della malattia;^{1,12,15} inoltre, la segnalazione completa e tempestiva dei casi contagiosi permette agli organismi di sanità pubblica di condurre efficientemente inchieste epidemiologiche per identificare i contatti, diagnosticare e trattare le infezioni tubercolari e prevenire nuovi casi di malattia.^{15,32} Sulla base di dati epidemiologici è infine possibile stimare il contributo dei diversi fattori di rischio per disegnare interventi di controllo efficaci.

Ringraziamenti: il presente lavoro è stato supportato da un finanziamento «Ricerca Finalizzata» Regione Piemonte/CIPE.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

- Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(11): 710-25.
- Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006; 367(9514): 938-40.
- Falzon D, Le Strat Y, Belghiti F, Infuso A. Exploring the determinants of treatment success for tuberculosis cases in Europe. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(11): 1224-29.
- Faggiano F, Vigna-Taglianti FD, Versino E, Salamina G, Bugiani M. Tuberculosis incidence in Turin, Italy, 1973-1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(2): 171-79.
- Mohammad A, Clare F, Delphine A. *Annual report on tuberculosis cases reported in 2001 in England, Wales and Northern Ireland*. London. Tuberculosis Section, Communicable Disease Surveillance Centre, Health Protection Agency. 2004.
- KNVC. *Index tuberculosis 2000*. The Hague, The Netherlands: Tuberculosis Foundation, 2003.
- Mc Donald R. Tuberculosis in the Elderly. In: Reichman L, Hershfield E, editor. *Tuberculosis: a comprehensive International Approach*. New York, M. Dekker, 1993: 413-39.
- Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. *Clin Infect Dis* 2001; 33(7): 1034-39.
- Ciardelli L. *La presenza straniera nelle statistiche in Osservatorio interistituzionale sugli Stranieri in Provincia di Torino*. Rapporto 2003. Turin: ISTAT - Ufficio territoriale per il Piemonte e la Valle d'Aosta - Sede di Torino. Divisione Servizi Civici. Ufficio di Statistica, 2004.
- Censis. *XXXIII Rapporto sulla situazione sociale del Paese, 1999*. Milano: F. Angeli, 1999.
- Rieder HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. 1st Edition ed, Paris, IUATLD, 1999: 87-119.
- Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J* 1996; 9(5): 1097-104.
- Buiatti E, Acciai S, Ragni P et al. The quantification of tuberculous disease in an Italian area and the estimation of underreporting by means of record linkage. *Epidemiol Prev* 1998; 22(4): 237-41.
- Moro ML, Errante I, Infuso A et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(1): 61-68.
- Regione Piemonte. <http://www.regione.piemonte.it/stat/bdde/index.htm>.
- Ministry of Health. Guidelines for the control of tuberculosis, Ministry of Health proposal. Supplemento ordinario n. 35 alla G.U. n. 40 del 18 febbraio 1999. Serie generale.
- Regione Piemonte ASADSPSP. Prevenzione e il controllo della tubercolosi umana in Piemonte-Protocolli operativi. 2000; 19-53. http://epidem.asl20.piemonte.it/uploads/documenti/366_protocollo_tb.pdf 19-53.
- Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(3): 213-15.
- Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Prev* 1995; 17(2): 243-64.
- Chao A, Tsay PK, Lin SH, Shau WY, Chao DY. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Stat Med* 2001; 20(20): 3123-57.
- Nardone A, Decludt B, Jarraud S et al. Repeat capture-recapture studies as part of the evaluation of the surveillance of Legionnaires' disease in France. *Epidemiol Infect* 2003; 131(1): 647-54.
- Bruno G, LaPorte RE, Merletti F, Biggeri A, McCarty D, Pagano G. National diabetes programs. Application of capture-recapture to count diabetes? *Diabetes Care* 1994; 17(6): 548-56.
- Chao A. Estimating the population size for capture-recapture data with unequal catchability. *Biometrics* 1987; 43(4): 783-91.
- Greenland S, Drescher K. Maximum likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. *Biometrics* 1993; 49(3): 865-72.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing*. WHO Report 2006. Geneva, Switzerland, 2006.
- Anonymous. Tuberculosis and migrants. *Rev Mal Respir* 2003; 20(6 Pt 2): S68-69.
- Wolleswinkel-van BJ, Nagelkerke NJ, Broekmans JF, Borgdorff MW. The impact of immigration on the elimination of tuberculosis in The Netherlands: a model based approach. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(2): 130-36.
- Seidler A, Nienhaus A, Diel R. The transmission of tuberculosis in the light of new molecular biological approaches. *Occup Environ Med* 2004; 61(2): 96-102.
- Borgdorff MW, Nagelkerke NJ, van Soolingen D, Broekmans JF. Transmission of tuberculosis between people of different ages in The Netherlands: an analysis using DNA fingerprinting. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(3): 202-06.
- Baussano I, Bugiani M, Gregori D, Pasqualini C, Demicheli V, Merletti F. Impact of immigration and HIV infection on tuberculosis incidence in an area of low tuberculosis prevalence. *Epidemiol Infect* 2006; 134(6): 1353-59.
- Baussano I, Cazzadori A, Scardigli A, Concia E. Clinical and demographic aspects of extrathoracic tuberculosis: experience of an Italian university hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4): 486-92.
- ATS/CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2): S221-47.