



Sistema nazionale per le linee guida

Il controllo della tubercolosi tra gli immigrati in Italia

Lg

LINEA GUIDA

SALUTE MIGRANTI

2

Data di pubblicazione: febbraio 2018
Data di aggiornamento: febbraio 2024

Redazione

Patrizia Salvaterra, Giulia Candiani, Zadig Milano

Impaginazione

Luisa Goglio

Publicazione realizzata nell'ambito dell'Accordo Quadro di collaborazione tra INMP, ISS e SIMM per lo sviluppo del Programma Nazionale "Linee guida sulla tutela della salute e l'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti".

*«Vi sono due tisi, quella dei ricchi che qualche volta guarisce
e quella dei poveri che non guarisce mai»*

Ausonio Zubiani, medico condotto di Sondalo

10 maggio 1899

Presentazione

La presente *Linea guida per il controllo della tubercolosi tra gli immigrati in Italia* rappresenta il secondo documento *evidence-based* prodotto nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida Salute Migranti dall'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà (INMP), in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e la Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM).

La linea guida è stata progettata e sviluppata come strumento utile per i professionisti, le autorità sanitarie e gli *stakeholder* diversamente impegnati nella tutela della salute degli immigrati presenti sul territorio nazionale, in quanto soggetti particolarmente vulnerabili.

Si tratta di un documento di indirizzo, elaborato secondo la metodologia utilizzata dal Sistema Nazionale Linee Guida dell'ISS e basato sulle migliori evidenze disponibili nella letteratura scientifica a livello nazionale e internazionale. Alla stesura del testo hanno partecipato un gruppo di lavoro interistituzionale, con l'obiettivo di selezionare, valutare e sintetizzare la letteratura disponibile, e un *panel* multidisciplinare di esperti che ha contribuito a formulare le raccomandazioni finali. La prima bozza della linea guida è stata resa disponibile per una consultazione pubblica, allo scopo di realizzare un confronto trasparente, partecipato e costruttivo con gli *stakeholder* e gli operatori socio-sanitari, anche in vista della futura implementazione delle raccomandazioni elaborate.

Il presente documento è stato preceduto da una linea guida sui controlli sanitari da effettuare sui migranti all'arrivo e nelle diverse fasi del percorso di accoglienza. Ne faranno seguito altri su temi individuati come prioritari dai referenti regionali della Rete nazionale INMP e dai Gruppi Immigrazione e Salute – GIS della SIMM.

Il mio ringraziamento va a tutti coloro che all'interno delle Istituzioni coinvolte, con impegno e passione, stanno partecipando allo sviluppo del suddetto Programma e hanno permesso la realizzazione di questa seconda linea guida, ma anche a quanti hanno scelto di offrire il loro contributo alla sfida che abbiamo deciso di abbracciare: lavorare per una salute veramente accessibile a tutti e costruita insieme.

Dott.ssa Concetta Mirisola
Direttore Generale INMP

Gruppo di sviluppo della linea guida

COMITATO SCIENTIFICO

Giovanni Baglio (Istituto Nazionale Salute Migrazioni e Povertà – INMP)

Antonio Fortino (INMP)

Salvatore Geraci (Società Italiana di Medicina delle Migrazioni – SIMM)

Maurizio Marceca (SIMM)

Maria Elena Tosti (Istituto Superiore di Sanità – ISS)

Stefano Vella (ISS)

COORDINATORI

Giovanni Baglio (INMP)

Maurizio Marceca (SIMM)

Maria Elena Tosti (ISS)

GRUPPO TECNICO

Rosario Asciutto (INMP)

Gabriella Badoni (ISS)

Laura Carletti (INMP)

Franca D'Angelo (ISS)

Paola D'Errigo (ISS)

Erica Eugeni (INMP)

Luigina Ferrigno (ISS)

Rosalia Marrone (INMP)

Maria Chiara Pajno (INMP)

Annalisa Rosso (Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive – DSPMI)

PANEL

Giorgio Besozzi, pneumologo, presidente – Stop TB Italia onlus

Francesco Blasi, professore ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti – Università degli Studi di Milano, Dipartimento Medicina Interna

UO Pneumologia – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, presidente Società Italiana di Pneumologia

Daniela Cirillo, capo unità – Ospedale San Raffaele di Milano, direttore – WHO SRL e WHOCC ITA-98 (esperta indipendente)

Stefania D'Amato, Ufficio 5 Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria – Ministero della Salute, *TB National Focal Point for the ECDC TB network*

Salvatore De Masi, epidemiologo, dirigente medico di I livello, *Clinical Trial Office* – Azienda ospedaliero-universitaria Meyer Firenze (esperto indipendente)

Enrico Di Rosa, direttore UOC Servizio Igiene e Sanità Pubblica – ASL Roma 1, Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

Antonietta Filia, medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva, ricercatore, Dipartimento Malattie Infettive – ISS (esperto indipendente)

Luisa Galli, direttore struttura complessa di Malattie Infettive Pediatriche, responsabile di Area Medica – Azienda ospedaliera universitaria Meyer Firenze, Presidente della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica

Laura Lancella, pediatra infettivologo, responsabile UOS Malattie infettive ad alta complessità – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma (esperto indipendente)

Simona La Placa, pediatra, segretario del Gruppo di Lavoro Nazionale del Bambino Migrante – Società Italiana di Pediatria

Francesco Paolo Maraglino, direttore Ufficio 5 Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria – Ministero della Salute

Alberto Matteelli, professore associato, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Centro di collaborazione dell'OMS su TB/HIV ed eliminazione della TB – Università di Brescia, Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale

Maria Luisa Moro, direttore – Agenzia Regionale Emilia-Romagna

Pier Angela Napoli, direttore UOC Tutela degli

Immigrati e Stranieri – ASL Roma 2, Coordinamento Tavolo migranti in transito Regione Lazio (esperto indipendente)

Fabrizio Palmieri, direttore UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio – IRCCS Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani Roma

Roberto Parrella, direttore UOC Malattie infettive a indirizzo respiratorio – Ospedale D. Cotugno, AORN Ospedali dei Colli Napoli, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

Alessandro Rossi, medico di medicina generale – Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Sabrina Senatore, medico igienista – ATS Milano Città Metropolitana, referente della Regione Lombardia per la Rete nazionale INMP

Santino Severoni, coordinatore *Public Health and Migration, Division of Policy and Governance for Health and Well-being* – WHO, *Regional Office for Europe*

Bienti Shehaj, presidente – Associazione Multi-etnica Mediatori Interculturali Piemonte (in qualità di rappresentante dei mediatori culturali in sanità)

Lorenzo Surace, pneumotisiologo, infettivologo, responsabile Centro Medicina del Viaggiatore e delle Migrazioni e Dispensario Funzionale Tbc – ASP Catanzaro, referente della Regione Calabria per la Rete nazionale INMP

Etleva Zenuni, presidente – Associazione Idea Donna onlus (in qualità di rappresentante dei migranti)

CENTRO DOCUMENTAZIONE ISS

Maurella Della Seta (ISS)

Scilla Pizzarelli (ISS)

FORMATORI DEI VALUTATORI DELLA LETTERATURA

Giovanni Baglio (INMP)

Franca D'Angelo (ISS)

Paola D'Errigo (ISS)

Luigina Ferrigno (ISS)

Maurizio Marceca (SIMM)

Maria Elena Tosti (ISS)

VALUTATORI DELLA LETTERATURA

Rosario Ascianto (INMP)

Pasquale De Soccio (Sapienza Università di Roma – DSPMI)

Franca D'Angelo (ISS)

Loredana Falzano (ISS)

Luigina Ferrigno (ISS)

Giorgia Mazzarini (Università Politecnica delle Marche)

Lorenzo Pagliano (Sapienza Università di Roma – DSPMI)

Adolfo Marco Perrotta (Sapienza Università di Roma – DSPMI)

Erica Pitini (Sapienza Università di Roma – DSPMI)

Annalisa Rosso (Sapienza Università di Roma – DSPMI)

Livia Maria Salvatori (Sapienza Università di Roma – DSPMI)

COMITATO DI SCRITTURA

Rosario Ascianto (INMP)

Giovanni Baglio (INMP)

Laura Carletti (INMP)

Franca D'Angelo (ISS)

Paola D'Errigo (ISS)

Eugenia Di Meco (INMP)

Anteo Di Napoli (INMP)

Erica Eugeni (INMP)

Luigina Ferrigno (ISS)

Salvatore Geraci (SIMM)

Maurizio Marceca (SIMM)

Rosalia Marrone (INMP)

Chiara Pajno (INMP)

Ornella Punzo (ISS)

Annalisa Rosso (INMP, Sapienza Università di Roma)

Maria Elena Tosti (ISS)

Paolo Villari (Sapienza Università di Roma – DSPMI)

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Esmeralda Tyli (INMP)

REFEREE ESTERNI

Silvia Declich, epidemiologo – ISS

Pier Luigi Lopalco, igienista – Università di Pisa

Mario C. Raviglione, infettivologo, *ex-director* – WHO, *Global TB Programme*

Monica Toraldo di Francia, filosofo morale – Comitato Nazionale per la Bioetica

Indice

Il Programma Nazionale Linee Guida Salute Migranti	9
Lista abbreviazioni e acronimi	11
Elenco raccomandazioni	13
Introduzione	17
Scopo, destinatari e popolazione <i>target</i>	21
Metodi	23
Chi ha elaborato la LG	23
Fasi di sviluppo della LG	23
Revisione e consultazione pubblica	29
Diffusione, implementazione e aggiornamento	29
Indicatori per la valutazione dell'applicazione della LG	30
Ambiti tematici	31
Accessibilità dei servizi sanitari	31
Identificazione precoce della malattia tubercolare	39
Identificazione dell'infezione tubercolare latente	44
Aderenza al trattamento e completamento del <i>follow up</i>	48
Vaccinazione antitubercolare nei minori immigrati	57
Allegato	62

Il Programma Nazionale Linee Guida Salute Migranti

Il fenomeno migratorio rappresenta per il sistema sanitario un banco di prova su cui misurare la capacità di dare risposte efficaci ai bisogni di salute emergenti. Tali risposte implicano la possibilità di gestire organicamente le criticità, mediante un approccio di sistema che superi la parcellizzazione e l'estemporaneità delle soluzioni, per approdare a modalità assistenziali e pratiche di sanità pubblica, per quanto possibile, standardizzate e basate sulle evidenze scientifiche. Per questo diventa necessario sostenere la produzione di documenti di indirizzo e raccomandazioni di buona pratica, nell'ambito di programmi a valenza interregionale, affidati al coordinamento di istituzioni nazionali che abbiano specifico mandato sugli obiettivi e competenze sul metodo.

A partire da tali premesse, l'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà (INMP), in qualità di centro di riferimento della Rete nazionale per le problematiche di assistenza in campo socio-sanitario legate alle popolazioni migranti e alla povertà, ha avviato uno specifico programma finalizzato alla produzione di linee guida clinico-organizzative sulla tutela della salute e l'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti. Tale programma si incardina all'interno di un accordo quadro di collaborazione che l'INMP ha siglato in data 3 luglio 2015 con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), a partire dall'esperienza maturata nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), e con la Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM), in quanto unico *network* scientifico specificamente volto alla tutela della salute degli immigrati e impegnato a sostenere le buone pratiche nell'assistenza sia a livello nazionale che locale, attraverso i Gruppi Immigrazione e Salute (GrIS). Il Programma prevede, inoltre, il coinvolgimento attivo dei referenti regionali nell'ambito della Rete nazionale INMP, in quanto intermediari con i decisori a livello locale, rispetto alle scelte di programmazione sanitaria, e facilitatori nei riguardi dei professionisti, per la diffusione delle buone pratiche.

Un'importante attività preliminare ha riguardato l'individuazione delle problematiche clinico-organizzative e degli ambiti di sanità pubblica prioritari su cui orientare la produzione di linee guida. Questa attività di *priority setting* si è basata su una consultazione dei referenti della Rete nazionale, del Consiglio di Presidenza e del Comitato scientifico della SIMM, e dei GrIS attraverso i propri portavoce (in totale 55 soggetti). Nell'ambito della consultazione, è stato chiesto a ciascun partecipante di esprimere mediante votazione la propria preferenza indicando, nell'ambito di una lista di 16 argomenti precedentemente individuati a partire da una ricognizione della letteratura scientifica, 5 temi in ordine di priorità. La votazione si è svolta dal 28 settembre al 9 ottobre 2015. Al termine della consultazione, tra i temi giudicati prioritari sono emersi: i controlli

sanitari rivolti ai migranti richiedenti protezione internazionale e ospiti presso i centri di accoglienza; la tubercolosi; l'assistenza sanitaria in gravidanza, al parto e durante il puerperio; la prevenzione degli infortuni sul lavoro; la salute nelle condizioni di restrizione della libertà.

Rispetto a tali ambiti, il programma intende concorrere alla composizione del quadro conoscitivo per la definizione delle politiche pubbliche a tutela della salute dei migranti – in un'ottica di *Health Impact Assessment* – e alla diffusione di modelli clinico-organizzativi che garantiscano appropriatezza e continuità di cura.

Lista abbreviazioni e acronimi

AIDS	Sindrome da immunodeficienza acquisita (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ASID	<i>Australasian Society for Infectious Diseases and Refugee Health Network of Australia</i>
NTAC	<i>National Tuberculosis Advisory Committee</i>
AUGOV	<i>Australian Government Department of Health</i>
BCG	Bacillo di Calmette-Guérin
DOT	Terapia direttamente osservata (<i>Directly Observed Therapy</i>)
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
HIV	Virus dell'immunodeficienza umana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HPSC	<i>Health Protection Surveillance Centre</i>
IC95%	Intervallo di confidenza al 95%
IGRA	Test a rilascio interferone gamma (<i>Interferon-Gamma Release Assays</i>)
INMP	Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ITL	Infezione tubercolare latente
LG	Linea Guida
LPA	<i>Line Probe Assays</i>
MDR-TB	Tubercolosi multiresistente
MMG	Medici di medicina generale
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità (<i>World Health Organization</i>)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PHAC	<i>Public Health Agency of Canada</i>
PLS	Pediatri di libera scelta
PRISMA	Item per il reporting di revisioni sistematiche e metanalisi (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
QALY	Anni di vita ponderati per qualità (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RR-TB	Tubercolosi resistente alla rifampicina
RS	Revisione sistematica
RX	Radiografia
SIMM	Società Italiana di Medicina delle Migrazioni
SNLG	Sistema Nazionale Linee Guida
SSN	Servizio sanitario nazionale

TB	Tubercolosi
TST	Test tubercolinico (<i>Tuberculin skin test</i>)
VOT	Terapia osservata tramite video (<i>Video Observed Therapy</i>)
VPN	Valore predittivo negativo
VPP	Valore predittivo positivo
USPSTF	<i>US Preventive Services Task Force</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organizzazione Mondiale della Sanità)
Xpert MTB/RIF	Test molecolare rapido per identificare il <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e la resistenza alla rifampicina

Elenco raccomandazioni¹

• Quesito 1 •

Quali strategie sono efficaci per migliorare l'accessibilità dei servizi sanitari da parte degli immigrati?

R1.1 – Si raccomanda di offrire agli immigrati, alla prima occasione di contatto con le istituzioni pubbliche e con le organizzazioni del privato sociale, e comunque al momento della richiesta del permesso di soggiorno o all'atto dell'iscrizione anagrafica, informazioni sul diritto alla tutela della salute e sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria in Italia*. I messaggi chiave devono essere formulati in termini comprensibili, nelle lingue maggiormente parlate dagli immigrati, e resi facilmente accessibili anche per gli stranieri non in regola con le norme relative al soggiorno in Italia. **Grado B**

R1.2 – È opportuno promuovere, nelle comunità di immigrati, l'acquisizione di conoscenze relative ai percorsi di accesso all'assistenza sanitaria, anche attraverso il coinvolgimento di figure di riferimento in grado di svolgere attività di orientamento ai servizi e di educazione alla salute. **Grado B**

R1.3 – È raccomandata la formazione del personale sanitario, amministrativo e sociale sui temi della salute degli immigrati, con particolare riferimento a: informazioni di base sul fenomeno migratorio in ambito nazionale e locale, diritto all'assistenza e percorsi sanitari, strategie di comunicazione ed *health literacy*, approccio transculturale. **Grado A**

R1.4 – È necessario che i servizi socio-sanitari adottino modalità organizzative flessibili (apertura pomeridiana o serale, servizi decentrati, sistema di interpretariato/mediazione culturale) e promuovano forme di collaborazione tra gli operatori sociali e i sanitari, anche appartenenti a istituzioni differenti, per favorire la presa in carico. **Grado B**

R1.5 – È raccomandata l'implementazione di percorsi socio-sanitari a bassa soglia di accesso a beneficio di gruppi in condizioni di marginalità sociale, nell'ambito di interventi di medicina di prossimità, promossi dalle istituzioni sanitarie pubbliche in rete con associazioni del privato sociale. **Grado B**

* Si fa riferimento, in particolare, all'Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome sul Documento: "Indicazioni per la corretta applicazione della normativa per l'assistenza sanitaria alla popolazione straniera da parte delle Regioni e Province autonome" (Atti n. 255/CSR 20.12.2012). Gazzetta Ufficiale S.O. n. 32 del 7 febbraio 2013.

¹ Per i sistemi di classificazione e *grading* utilizzati, vedi il capitolo "Metodi" a pagina 23.

• Quesito 2 •

Quali strategie sono indicate per l'identificazione precoce della malattia tubercolare nella popolazione immigrata?

R2.1 – Al fine di favorire una tempestiva identificazione dei casi di tubercolosi attiva, si raccomanda alle istituzioni sanitarie di promuovere campagne di educazione alla salute presso le comunità di immigrati, nell'ambito di programmi di offerta attiva di assistenza sanitaria, da sviluppare anche in collaborazione con le associazioni del privato sociale e con la partecipazione di persone di riferimento delle comunità stesse. **Grado A**

R2.2 – Si raccomanda di utilizzare tutte le occasioni di contatto degli immigrati con personale sanitario per fornire informazioni sulla malattia tubercolare, sui sintomi d'esordio e sulle modalità di contagio dell'infezione, anche attraverso la distribuzione di materiale multilingue. **Grado B**

R2.3 – Gli operatori sanitari, e in particolare i MMG e i PLS, per ogni nuovo assistito proveniente da un paese ad alta endemia (incidenza stimata di TB >100/100.000), devono raccogliere l'anamnesi tubercolare (con particolare riferimento ai recenti contatti con malati di TB*) e accertare l'eventuale presenza di sintomi/segni suggestivi di tubercolosi attiva. **Grado A**

R2.4 – In caso di sospetta malattia tubercolare, si raccomanda di avviare tempestivamente l'iter diagnostico che prevede una radiografia del torace e un esame microbiologico. **Grado A**

* Rispetto alle modalità di gestione dei contatti di caso, si rimanda alle specifiche linee guida del Ministero della Salute (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1221_allegato.pdf).

• Quesito 3 •

Quali strategie sono indicate per l'identificazione dell'infezione tubercolare latente nella popolazione immigrata (screening)?

R3.1 – È raccomandata la ricerca dell'ITL nei soggetti asintomatici provenienti da paesi ad alta endemia (incidenza stimata di TB >100/100.000), presenti in Italia da meno di 5 anni, nell'ambito dell'assistenza primaria garantita dai MMG e PLS, o attraverso gli ambulatori dedicati. **Grado A**

R3.2 – Test di riferimento per la ricerca dell'ITL è il TST o l'IGRA, quest'ultimo indicato in particolare nei casi di pregressa vaccinazione e nei soggetti immunodepressi. Entrambi i test, usati singolarmente, sono idonei per identificare i soggetti eleggibili per la terapia.

Può anche essere considerato l'uso sequenziale dei due test: primo screening con TST e conferma della positività al TST con IGRA, considerando eleggibili per la terapia i soggetti positivi a entrambi i test. Nei bambini di età <5 anni, la ricerca deve essere effettuata mediante il TST. **Grado A**

R3.3 – È da considerarsi positivo un TST con diametro dell'infiltrato ≥ 10 mm. Nei casi di grave malnutrizione e di sieropositività all'HIV, e nei recenti contatti con malati di TB, si considera clinicamente significativo un diametro ≥ 5 mm. **Grado A**

R3.4 – La terapia per l'ITL deve essere offerta a tutte le persone positive allo screening, dopo aver escluso la malattia attiva, ed effettuata nell'ambito di programmi per il monitoraggio e il supporto al completamento del *follow up*. **Grado A**

• **Quesito 4A** •

Quali strategie sono indicate per incrementare l'aderenza al trattamento e il completamento del *follow up* per la malattia tubercolare nella popolazione immigrata?

• **Quesito 4B** •

Quale strategia è indicata per incrementare l'aderenza al trattamento e il completamento del *follow up* per l'infezione tubercolare latente nella popolazione immigrata?

R4.1 – Per migliorare l'aderenza al trattamento, è necessario garantire una gestione del caso integrata e incentrata sulla persona, che assicuri una presa in carico dei pazienti con TB attiva o ITL da parte di un *team* multiprofessionale di operatori sanitari e sociali (ivi compresi i mediatori linguistico-culturali esperti in sanità) e che preveda, ove necessario, forme di accompagnamento sociale. **Grado A**

R4.2 – Al momento della presa in carico, deve essere individuato un operatore sanitario di riferimento per il paziente in tutte le fasi del percorso diagnostico-terapeutico (*case manager*). **Grado A**

R4.3 – Si raccomanda agli operatori socio-sanitari di offrire un *counselling* culturalmente orientato (anche attraverso la predisposizione di materiale informativo multilingue) per aumentare la consapevolezza dei pazienti in merito alla malattia attiva e all'ITL, sottolineando l'importanza di seguire le indicazioni terapeutiche. **Grado A**

R4.4 – Al fine di garantire un supporto nel *follow up*, può essere utile coinvolgere persone significative per il paziente o membri della comunità di appartenenza, adeguatamente formati (*peer educator*). **Grado A**

R4.5 – Le strategie da prendere in considerazione per il miglioramento dell'aderenza al trattamento includono:

- il ricorso, ove possibile, a regimi di trattamento semplificati attraverso l'uso di combinazioni di farmaci a dosi fisse;
- i contatti frequenti con il paziente per incoraggiarlo a seguire il trattamento e a presentarsi con regolarità ai controlli (chiamate telefoniche, lettere promemoria ed eventuali visite domiciliari);
- l'erogazione diretta e gratuita dei farmaci;
- il monitoraggio dell'assunzione dei farmaci, mediante l'utilizzo di diari della terapia. **Grado A**

R4.6 – La terapia direttamente osservata (DOT) è raccomandata nei casi di fallimento terapeutico e ritrattamento, o in soggetti a rischio per bassa aderenza (ad esempio, persone con disturbi psichiatrici, senza dimora o tossicodipendenti), soprattutto in presenza di TB multiresistente o HIV-associata. La DOT può essere effettuata da operatori sanitari o *caregiver* opportunamente formati, ove possibile presso il domicilio del paziente, o comunque in luoghi a lui facilmente accessibili. **Grado A**

R4.7 – È da preferire l'utilizzo di regimi terapeutici brevi per aumentare l'aderenza al trattamento dell'ITL, prestando comunque particolare attenzione al rischio di epatotossicità. **Grado A**

R4.8 – Per assicurare la continuità assistenziale, si raccomanda l'integrazione dei diversi servizi di diagnosi e cura, ospedalieri e territoriali, anche a livello interregionale e tra paesi, attraverso l'uso di strumenti informativi per la registrazione e la condivisione dei dati sanitari, fatte salve le esigenze di tutela della *privacy* del paziente. **Grado B**

• Quesito 5 •

In quali condizioni è indicata l'offerta della vaccinazione antitubercolare ai minori immigrati?

R5.1* – La vaccinazione è raccomandata in neonati e bambini di età <5 anni, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora ogni altra misura (inclusi l'allontanamento del caso e la terapia per ITL) sia impossibile da attuare. **Grado A**

R5.2 – Si raccomanda di offrire la vaccinazione antitubercolare a neonati e bambini di età <5 anni che si recano in aree endemiche (incidenza stimata di TB>100/100.000) per periodi >3 mesi. **Grado A**

R5.3 – Nei bambini di età >6 mesi, prima di procedere con la vaccinazione antitubercolare si raccomanda di eseguire il TST. In presenza di un diametro dell'infiltrato ≥ 5 mm, la vaccinazione non deve essere effettuata. **Grado A**

R5.4 – La vaccinazione è controindicata nei casi di: **Grado A**

- pregressa vaccinazione antitubercolare, confermata da certificazione o evidenza di cicatrice vaccinale;
- infezione da HIV o altre condizioni di immunosoppressione.

* La presente raccomandazione è in linea con il DPR 465/2001 "Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare".

Introduzione

Secondo le stime del WHO, nel 2016 ci sono stati nel mondo 10,4 milioni di casi incidenti di TB, di cui il 45% nella Regione WHO del Sud-est asiatico, il 25% in Africa, il 17% nel Pacifico occidentale, il 7% nel Mediterraneo orientale, il 3% nelle Americhe e il 3% nella Regione europea. Più della metà dei casi si è concentrata in soli 5 Paesi: India, Indonesia, Cina, Filippine e Pakistan. Il tasso di incidenza globale è risultato pari a 140 per 100.000, con un'ampia variabilità da un minimo di 27 nella Regione WHO americana a un massimo di 254 in quella africana. Nell'81% dei casi la localizzazione è stata polmonare. Sebbene i tassi di incidenza di TB negli ultimi anni si siano ridotti costantemente a livello globale, tale riduzione (intorno al 2% annuo) è lontana dall'obiettivo del 4-5% fissato per il 2020. Ancora oggi la TB risulta essere tra le prime dieci cause di morte nel mondo.¹

In Europa, nel 2016, sono stati stimati 290.000 nuovi casi di TB, equivalenti a un tasso di 32 per 100.000. Non considerando i Paesi della Regione WHO europea collocati in Asia, i tassi più elevati si osservano in Moldova (101 per 100.000), Ucraina (87 per 100.000), Romania (74 per 100.000), Russia (66 per 100.000), Lituania (53 per 100.000) e Bielorussia (52 per 100.000).¹ Nonostante il numero dei casi notificati nella Regione europea sia complessivamente in costante diminuzione, specifici sottogruppi di popolazione quali migranti, senza dimora, tossicodipendenti e detenuti presentano un rischio più elevato di contrarre l'infezione. Nel 2015, il 6,3% dei casi di TB notificati nella Regione europea ha riguardato pazienti stranieri, percentuale che sale al 30% se si considerano solo i Paesi dell'area economica europea (con valori che vanno dallo 0,2% in Romania al 90% in Svezia). I dati disponibili indicano peraltro come l'incidenza nella popolazione migrante sia molto variabile e di difficile stima, ma in tutti i Paesi europei risulta essere maggiore rispetto alla popolazione autoctona (fino a 20 volte più elevata).²⁻³

Per quanto riguarda l'Italia, nel 2016 risultano notificati 4.032 casi incidenti di TB, con un tasso stimato di 6,6 per 100.000 abitanti, in calo rispetto agli ultimi dieci anni (8,1 per 100.000 nel 2006).⁴ I dati del Ministero della Salute italiano indicano inoltre che, a partire dal 2009, la percentuale di nuovi casi di TB riferiti ai cittadini nati all'este-

¹ WHO 2017. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization.

² ECDC/WHO Regional Office for Europe 2017. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: ECDC.

³ Odone A, Tillmann T et al. 2015. Tuberculosis among migrant populations in the European Union and the European Economic Area. Eur J Public Health; 25(3):506-12.

⁴ Dati forniti dal Ministero della Salute (anno 2017).

ro ha superato quella dei nati in Italia, passando dal 47% nel 2006 al 56% nel 2016.⁵ Se, tuttavia, tali casi vengono messi in relazione con l'aumento della popolazione straniera in Italia – che negli ultimi dieci anni è più che raddoppiata – allora risulta una diminuzione dell'occorrenza di TB, con frequenze più che dimezzate: da 84,1 casi per 100.000 stranieri residenti nel 2006 a 44,5 per 100.000 nel 2016. Questo dato conferma che il rischio di malattia è in calo anche in questo gruppo di popolazione. È pur vero che la differenza in termini di rischio relativo tra gli stranieri e gli italiani continua a essere elevata (RR= 6,7).⁴ La distribuzione dei casi per paese d'origine riflette quella della popolazione migrante in generale: uno studio condotto in Emilia Romagna su oltre 5.300 casi di TB evidenzia che la maggioranza dei pazienti stranieri proviene dall'Asia (39%) e dall'Europa orientale (29%), e in misura minore dall'Africa (27%) e dall'America latina (4,7%). Se si considerano i singoli paesi di origine, la maggior parte dei casi si è registrata tra rumeni (20%), pakistani (19%) e marocchini (8,9%).⁶

Il maggior rischio di TB attiva a carico dei migranti dipende sia dall'elevata incidenza della malattia nei paesi di provenienza, sia da fattori connessi alle condizioni di svantaggio socio-economico nel paese ospite.^{7,8,9,10,11,12}

Nella letteratura internazionale, le evidenze derivanti da studi epidemiologici e genotipici dimostrano che nei migranti la maggior parte dei casi di TB attiva è dovuta a riattivazione di forme latenti acquisite in precedenza.^{13,14} La situazione di particolare vulnerabilità in cui molti di loro vivono, infatti, può favorire l'insorgenza di stati di immunodepressione che facilitano la progressione dalla forma latente all'infezione tubercolare attiva.

La maggior parte dei casi di malattia si verifica entro 2 anni dall'ingresso nel paese ospitante;¹⁵ per quanto riguarda i casi notificati in Italia, i migranti tendono a essere più giovani rispetto alla popolazione nativa (nel 2011, più del 50% rientrava nella classe di età 25-44 anni, mentre oltre la metà degli italiani aveva un'età superiore a 45 anni) e c'è una prevalenza più alta tra i maschi.⁵⁻⁶

⁵ D'Amato S, Bonfigli S et al. Tubercolosi tra gli stranieri in Italia. In: Rapporto Osservasalute 2017. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane (in corso di pubblicazione).

⁶ Odone A, Riccò M et al. 2011. Epidemiology of tuberculosis in a low-incidence Italian region with high immigration rates: differences between not Italy-born and Italy-born TB cases. *BMC Public Health*; 11:376.

⁷ Scotto G, Fazio V et al. 2017. Tuberculosis in the immigrant population in Italy: state-of-the-art review. *Infez Med*; 25(3):199-209.

⁸ Lillebaek T, Andersen AB et al. 2001. Risk of Mycobacterium tuberculosis transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. *J Clin Microbiol*; 39(3):855-61.

⁹ Lobato MN, Hopewell PC 1998. Mycobacterium tuberculosis infection after travel to or contact with visitors from countries with a high prevalence of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*; 158(6):1871-5.

¹⁰ Diel R, Rusch-Gerdes S et al. 2004. Molecular epidemiology of tuberculosis among immigrants in Hamburg, Germany. *J Clin Microbiol*; 42(7):2952-60.

¹¹ Saracino A, Scotto G et al. 2009. Quanti-FERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) for the screening of latent tuberculosis in recent immigrants to Italy. *New Microbiol*; 32(4):369-76.

¹² Baglio G 2015. Tuberculosis and immigration: the answer that epidemiology can provide (and society is waiting for). *Epidemiol Prev*; 39(2):73-4.

¹³ Chin DP, DeRiemer K et al. 1998. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S.-born and foreign-born persons. *Am J Respir Crit Care Med*; 158(6):1797-803.

¹⁴ Yuen CM, Kammerer JS et al. 2016. Recent transmission of tuberculosis-United States, 2011–2014. *PLoS One*.

¹⁵ CNESPS-ISS 2015. Tubercolosi, aspetti epidemiologici: dati generali. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/Tubercolosi/epid.asp>. Ultimo accesso Novembre 2017.

Riguardo alle caratteristiche cliniche, numerosi studi segnalano che gli immigrati sono più frequentemente affetti da forme di TB extra-polmonare, rispetto alla popolazione generale; e che arrivano alla diagnosi in uno stadio più avanzato di malattia, a causa dei ritardi diagnostici legati a problematiche di accesso ai servizi sanitari.^{5,6,9,16,17} La probabilità di trasmissione alla popolazione nativa è comunque bassa.^{12,13}

Particolare attenzione merita il problema della coinfezione con HIV: la TB è una delle infezioni opportunistiche più frequenti nei soggetti sieropositivi e l'infezione da HIV è il maggior fattore di rischio per TB attiva. Nella Regione europea del WHO, il numero di co-infetti è aumentato dal 2008 al 2015, e tale incremento è almeno in parte attribuibile al fenomeno della migrazione. Nel recente rapporto dell'ECDC 2017, sono riportati i trend di coinfezione, che risultano in crescita nei migranti e in diminuzione nella popolazione nativa.² In particolare, la prevalenza maggiore si ha per migranti in arrivo dal continente africano, principalmente dall'Africa sub-sahariana. Nel 2015, la percentuale dei casi di TB notificati in soggetti HIV positivi è stata dell'8,4% nella Regione europea.² I dati relativi all'associazione tra coinfezione e prognosi di TB non sono univoci; nei migranti co-infetti si registra invece un maggior numero di casi farmaco-resistenti.¹⁸

Quello della farmacoresistenza è un problema che ha assunto rilevanza globale, e rappresenta una delle principali sfide nella lotta alla TB. L'OMS stima che nel 2015 si siano verificati globalmente 490 mila nuovi casi MDR-TB e 110 mila casi RR-TB. Nella Regione WHO europea si registra la più alta incidenza di MDR/RR con valori del 19% sui nuovi casi di TB (contro il 4,1% a livello globale) e del 55% sui casi precedentemente trattati (contro il 19%), fenomeno attribuibile in larghissima misura ai Paesi dell'ex Unione Sovietica. In Italia, secondo i dati riportati nel rapporto dell'ECDC, nel 2015 la percentuale di casi di MDR-TB è stata pari al 2,7%.² Sebbene non tutti gli studi siano concordi, la resistenza a farmaci anti-tubercolari si è dimostrata essere spesso più elevata tra gli immigrati rispetto alla popolazione nativa del paese ospitante.^{3,6,19}

Il recente quadro epidemiologico della tubercolosi in Europa e in Italia mostra un aumento nel numero di casi di MDR-TB, in particolare tra persone provenienti dall'Europa orientale e soprattutto dall'ex Unione Sovietica.^{5,20,21,22}

Per quanto riguarda l'accesso ai servizi sanitari, si sottolinea come la lotta alla TB abbia, a livello globale e nazionale, l'obiettivo fondamentale di garantire la tempestività

¹⁶ Langlois-Klassen D, Wooldrage KM et al. 2011. Piecing the puzzle together: foreign-born tuberculosis in an immigrant-receiving country. *Eur Respir J*; 38:895-902.

¹⁷ García-García JM, Blanquer R et al. 2011; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS One*; 6(1):e16272.

¹⁸ Tavares AM, Fronteira I et al. 2017. HIV and tuberculosis co-infection among migrants in Europe: A systematic review on the prevalence, incidence and mortality. *PLoS One*; 12(9):e0185526.

¹⁹ Elmi OS, Hasan H et al. 2015. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study. *J Infect Dev Ctries*; 9(10):1076-85.

²⁰ WHO 2008. Anti-Tuberculosis drug resistance in the world. Fourth Global Report. Geneva: World Health Organization.

²¹ Migliori GB, Sotgiu G et al. 2012. TB and MDR/XDR-TB in European Union and European Economic Area countries: managed or mismanaged? *Eur Respir J*; 39:619-25.

²² Fattorini L, Mustazzolu A et al. 2012. Drug resistant tuberculosis among foreign-born persons in Italy. *Eur Respir J*; 40:497-500.

della diagnosi e la qualità delle cure per tutti i soggetti affetti. Il costante incremento della farmacoresistenza, la coinfezione TB-HIV e la concentrazione dei casi in gruppi di persone maggiormente a rischio e difficilmente raggiungibili dal SSN rendono tale obiettivo particolarmente arduo.²³ Spesso sono le barriere socio-economiche, linguistiche, legali e culturali a rappresentare un ostacolo all'accesso ai servizi sanitari, provocando ritardi diagnostici, maggiori perdite al *follow up*, peggiori *outcome* e un più alto rischio di farmacoresistenza. Diversi studi confermano come i migranti affetti da TB, in particolare gli irregolari, accedano alle cure ospedaliere soprattutto attraverso i servizi di emergenza,¹⁵ e presentino un maggior ritardo diagnostico e quindi forme cliniche più avanzate.²⁴ La diagnosi tardiva si associa a diversi fattori di rischio individuale, quali lo stato di disoccupazione, i costi, il timore di identificazione da parte delle autorità, la scarsa conoscenza della lingua del paese ospitante e un basso livello di istruzione.^{23,25,26,27}

La *compliance* al trattamento e il completamento del *follow up* sono di fondamentale importanza per la corretta gestione dei casi di TB e rappresentano anche la migliore strategia di prevenzione e controllo delle forme resistenti. La mancata aderenza al trattamento nella popolazione migrante affetta da TB è stata in vari studi consistentemente correlata allo stato di irregolarità giuridica, all'età più avanzata e a fattori di rischio sociali quali l'essere senza fissa dimora o detenuti. Negli studi di aderenza al trattamento, nessuna differenza è stata evidenziata tra le forme di TB attiva e latente.²⁸

Infine, rispetto alla vaccinazione, non esiste attualmente un vaccino efficace nel ridurre l'incidenza di TB o il rischio di progressione da infezione latente a malattia tubercolare attiva negli adulti. Il vaccino BCG ha mostrato di prevenire forme gravi di TB nei bambini e forme disseminate di malattia quali la meningite tubercolare e la tubercolosi miliare, associate a elevata mortalità.^{1,29} I dati sulla copertura per BCG (aggiornati al 2015) mostrano che, sui 163 paesi per i quali sono disponibili dati, 102 avevano una copertura superiore al 90%. Tra i 30 paesi a elevata incidenza di TB, la copertura andava dal 56% nel Centrafrica al 99% in Bangladesh, Brasile, Cambogia, Cina, Thailandia e Tanzania.²⁸

²³ ECDC 2008. Framework Action Plan to fight tuberculosis in the European Union. Stockholm.

https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0803_SPR_TB_Action_plan.pdf

²⁴ Achkat JM, Serpa T et al. 2008. Differences in clinical presentation among persons with pulmonary tuberculosis: a comparison of documented and undocumented foreign-born versus US-born persons; CID 47:1277-83.

²⁵ Asch S, Leake B et al. 1998. Why do symptomatic patients delay obtaining care for tuberculosis? Am J Respir Crit Care Med; 157:1244-48.

²⁶ Sherman LF, Fujiwara PI et al. 1999 Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis; 3:1088-95.

²⁷ Golub JE, Bur S et al. 2005. Patient and health care system delays in pulmonary tuberculosis diagnosis in a low-incidence state. Int J Tuberc Lung Dis; 9:992-8.

²⁸ Lin S, Melendez-Torres GJ 2016. Systematic review of risk factors for nonadherence to TB treatment in immigrant populations. Trans R Soc Trop Med Hyg; 110(5):268-80.

²⁹ WHO 2016. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization.

Scopo del documento, destinatari e popolazione *target*

La presente LG intende offrire ai decisori e agli operatori socio-sanitari raccomandazioni *evidence-based* sul controllo della tubercolosi tra gli immigrati, a fronte dell'incertezza e della variabilità delle pratiche adottate nei diversi contesti regionali e locali.

Il documento è orientato lungo tre direttrici principali:

- promuovere l'appropriatezza clinica e organizzativa, all'interno di percorsi sperimentati come validi ed efficaci, per la prevenzione, l'identificazione precoce e il trattamento della malattia tubercolare e dell'infezione tubercolare latente;
- evitare sprechi legati all'effettuazione di accertamenti inutili o inutilmente ripetuti;
- incrementare l'aderenza al trattamento e il completamento del *follow up* per la malattia tubercolare e per l'infezione tubercolare latente.

Per l'elaborazione della LG è stata considerata come riferimento la *consensus conference* italiana "Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi – Politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata", realizzata nel 2008 e recepita dal Ministero della Salute nel 2010.¹ La popolazione *target* è rappresentata dagli immigrati presenti sul territorio nazionale, in quanto soggetti particolarmente vulnerabili. Sono esclusi da tale popolazione *target* gli stranieri richiedenti protezione internazionale ospiti dei centri di accoglienza, per i quali è stata già elaborata una specifica LG nell'ambito del medesimo Programma Nazionale Linee Guida Salute Migranti.²

Nel presente documento non vengono affrontate questioni relative all'iter di approfondimento diagnostico e al trattamento della tubercolosi attiva e dell'infezione latente, ivi compreso il tema della farmacoresistenza, per i quali si rimanda alla letteratura specifica.^{3,4,5}

Si rammenta, infine, che la diagnosi di malattia tubercolare non può in alcun modo costituire causa di allontanamento e/o espulsione dal nostro Paese, né elemento di discriminazione rispetto alle possibilità di lavoro. Per gli immigrati in condizione di irregolarità giuridica vale quanto stabilito dall'articolo 35, comma 5 del Decreto legislativo 286 del 1998 e cioè che: "L'accesso alle strutture sanitarie da parte dello straniero non in regola con le norme sul soggiorno non può comportare alcun tipo di segnalazione all'autorità, salvo i casi in cui sia obbligatorio il referto, a parità di condizioni con il cittadino italiano".

¹ Ministero della Salute 2010. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1261_allegato.pdf

² INMP/ISS/SIMM 2017. I controlli alla frontiera – La frontiera dei controlli. Controlli sanitari all'arrivo e percorsi di tutela per i migranti ospiti nei centri di accoglienza. Programma Nazionale Linee Guida Salute Migranti. Eurolit s.r.l.: Roma; ISBN:9788898544189.

³ Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America 2016. Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Disease*; 63(7):e147-e195.

⁴ WHO 2016 (revision). WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization.

⁵ NICE 2016. Tuberculosis: prevention, diagnosis, management and service organization. <https://www.nice.org.uk>.

Metodi

Chi ha elaborato la LG

Alla produzione della LG hanno contribuito diversi gruppi di lavoro:

- il Comitato scientifico del Programma Nazionale Linee Guida Salute Migranti ha coordinato tutte le attività relative all'elaborazione e alla stesura della LG nelle diverse fasi, con il supporto operativo del Gruppo tecnico;
- il *panel* multidisciplinare e multiprofessionale di esperti, selezionati in rappresentanza di società scientifiche e istituzioni nazionali e internazionali o in qualità di esperti indipendenti, ha definito i quesiti, discusso le evidenze emerse e formulato le raccomandazioni finali;
- il Centro documentazione dell'ISS ha elaborato le strategie di ricerca per ciascun quesito (mediante “parole chiave” suggerite dal *panel*) e interrogato le basi di dati bibliografiche;
- i ricercatori dell'ISS, che in passato hanno svolto attività per il Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), hanno integrato la ricerca bibliografica dei documentalisti con una ricerca libera mediante “parole chiave” sui siti di agenzie internazionali, hanno gestito la formazione dei valutatori della letteratura e monitorato le attività di estrazione e sintesi delle evidenze;
- il Gruppo di valutatori della letteratura ha selezionato e valutato criticamente i documenti reperiti e ha provveduto all'estrazione dei dati che hanno costituito la base per la stesura del testo della LG;
- il Comitato di scrittura ha redatto i documenti intermedi e il testo definitivo della LG.

Fasi di sviluppo della LG

Il *panel* multidisciplinare di esperti

Il *panel* multidisciplinare è costituito da esperti indipendenti e da rappresentanti di società scientifiche, istituzioni e organizzazioni sanitarie particolarmente interessate al contrasto della tubercolosi nelle popolazioni migranti.

Società scientifiche

- Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP)
- Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP)
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)

- Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)
- Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM)
- Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET)
- Società Italiana di Pediatria – Gruppo di Lavoro Nazionale per il Bambino Migrante (GLNBM)
- Società Italiana di Pneumologia (SIP)

Istituzioni sanitarie

- Agenzia Regionale Emilia-Romagna
- Coordinamento Tavolo migranti in transito Regione Lazio
- Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani
- Istituto Nazionale Salute Migrazioni e Povertà
- Istituto Superiore di Sanità
- Ministero della Salute – Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria
- Organizzazione Mondiale della Sanità

Organizzazioni e associazioni umanitarie

- Associazione Multietnica Mediatori Interculturali – AMMI Piemonte
- Stop TB Italia
- Idea Donna onlus

Referenti Regionali Rete INMP

- Regione Calabria
- Regione Lombardia

Sono state coinvolte le seguenti figure professionali: medici specialisti in infettivologia, pneumologia, pediatria/neonatologia, igiene/epidemiologia; metodologi esperti nello sviluppo di linee guida; un rappresentante delle associazioni di migranti; un rappresentante dei mediatori culturali in sanità.

Il *panel* si è riunito in due occasioni: in data 6 marzo 2017, per la definizione dei quesiti, e in data 3 novembre 2017, per la formulazione delle raccomandazioni.

In occasione del primo incontro, alcuni esperti delle tre istituzioni proponenti hanno illustrato gli obiettivi della LG e la metodologia che intendevano seguire. Al termine della riunione, sono stati definiti i quesiti e i criteri di inclusione per la ricerca delle evidenze. Per la formulazione dei quesiti è stato seguito lo schema PICO:

- Popolazione – immigrati presenti stabilmente in Italia;
- Intervento/Controllo – strategie a confronto;
- *Outcome* – prevenzione, identificazione precoce della tubercolosi (malattia e infezione latente), incremento dell'aderenza al trattamento e riduzione delle perdite al *follow up*.

I membri del *panel* hanno sottoscritto una dichiarazione di assenza di conflitto di interessi finanziari e/o professionali.

Nel corso della seconda riunione, sono state presentate le sintesi dei documenti reperiti per ciascun quesito, discusse le conclusioni e formulate le raccomandazioni. L'accordo è stato raggiunto senza ricorrere a votazione.

Quesiti individuati

- Q1** Quali strategie sono efficaci per migliorare l'accessibilità dei servizi sanitari da parte degli immigrati?
- Q2** Quali strategie sono indicate per l'identificazione precoce della malattia tubercolare nella popolazione immigrata?
- Q3** Quali strategie sono indicate per l'identificazione dell'infezione tubercolare latente nella popolazione immigrata?
- Q4A** Quali strategie sono indicate per incrementare l'aderenza al trattamento e il completamento del *follow up* per la malattia tubercolare nella popolazione immigrata?
- Q4B** Quale strategia è indicata per incrementare l'aderenza al trattamento e il completamento del *follow up* per l'infezione tubercolare latente nella popolazione immigrata?
- Q5** In quali condizioni è indicata l'offerta della vaccinazione antitubercolare ai minori immigrati?

Piattaforma web

Allo scopo di condividere il materiale utilizzato e i documenti intermedi durante tutto il percorso di produzione della LG, è stato implementato sulla piattaforma INMP un apposito ambiente a cui hanno avuto accesso i membri del *panel* e tutti i soggetti coinvolti nelle attività di elaborazione. L'ambiente, gestito dai componenti del Gruppo tecnico e monitorato quotidianamente, è stato organizzato in sezioni dedicate a ciascun quesito, con cartelle contenenti gli *output* delle fasi di ricerca bibliografica, la selezione e gli esiti della valutazione degli studi. Oltre ad assolvere a una funzione di *repository* dei materiali via via prodotti, la piattaforma ha ospitato gli strumenti operativi per la valutazione degli studi (*check-list* PRISMA e AGREE II) e per l'estrazione dei dati di letteratura. Tali strumenti sono stati realizzati come *form* per l'inserimento dati e per la visualizzazione delle schede compilate dai valutatori; inoltre, hanno consentito la gestione dell'intero *database* per le successive elaborazioni dei dati raccolti.

Individuazione e formazione dei valutatori della letteratura

Nella valutazione della letteratura sono stati coinvolti cinque medici in formazione specialistica in Igiene e Medicina Preventiva presso il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive della Sapienza Università di Roma e uno presso l'Università di Ancona; un medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva; un laureato in Medicina e Chirurgia; una laureata in Biologia (attualmente ricercatrice presso l'ISS) e due metodologi dell'ISS.

La formazione dei valutatori è stata gestita da personale ISS con competenze in epidemiologia e metodologia di sviluppo di LG. Tale formazione è stata organizzata presso l'Istituto stesso e ha previsto un corso in "Metodi di base in epidemiologia" e tre incontri dedicati alle fasi di sviluppo di una LG e agli strumenti metodologici utilizzati internazionalmente in questo ambito.

Revisione della letteratura

Sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione:

Tipo di pubblicazione

- revisioni sistematiche (con o senza metanalisi)
- linee guida
- documenti di consenso (solo se basati su una revisione sistematica della letteratura)

Oggetto della pubblicazione

- attinenza al fenomeno migrazione
- attinenza all'ambito sanitario di ciascun quesito.

La ricerca è stata limitata ai documenti pubblicati a partire dal 2008 e fino al 2017, in lingua inglese o italiana. È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura scientifica; a tal proposito, è stato elaborato un filtro di ricerca principale (di seguito riportato), di volta in volta utilizzato in combinazione con i termini specifici di ciascun quesito:

S "TRANSIENTS AND MIGRANTS"/CT OR MIGRANTS+NT/CT OR MIGRANT+NT/CT OR MIGRANT PEOPLE OR MIGRANT POPULATION# OR MIGRANT PERSON# OR MIGRANT INDIVIDUAL# OR MIGRANT GROUP# OR HUMAN MIGRATION+NT/CT OR HUMAN MIGRATION# OR MIGRATION+NT/CT OR "EMIGRANTS AND IMMIGRANTS"+NT/CT OR EMIGRANT+NT/CT OR EMIGRANTS+NT/CT OR "EMIGRATION AND IMMIGRATION"+NT/CT OR EMIGRATION+NT/CT OR EMIGRATION# OR IMMIGRANT+NT/CT OR IMMIGRANTS+NT/CT OR IMMIGRATION+NT/CT OR IMMIGRANT# OR FOREIGN BORN OR NONNATIVE OR NON NATIVE

AND

S SYSTEMATIC?(3A)REVIEW? OR SYSTEMATIC REVIEW+NT/CT OR "SYSTEMATIC REVIEW (TOPIC)" +NT/CT OR META-ANALYSIS/DT OR META-ANALYSIS AS TOPIC/CT OR "META ANALYSIS (TOPIC)" +NT/CT OR META ANALYSIS+NT/CT OR META-ANALY? OR METAANALY? OR METANALY? OR META ANALY? OR GUIDELINES AS TOPIC+NT/CT OR GUIDELINE/DT OR PRACTICE GUIDELINE+NT/CT OR GUIDELINE# OR GUIDANCE# OR BEST PRACTICE# OR RECOMMENDATION# OR CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE/DT OR CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE AS TOPIC/CT OR CONSENSUS DEVELOPMENT+NT/CT OR CONSENSUS(3A)(CONFERENCE# OR WORKSHOP# OR PAPER# OR DOCUMENT# OR REPORT# OR STATEMENT# OR DELPHI TECHNIQUE/CT OR DELPHI

AND

S (ENGLISH OR ITALIAN)/LA AND (2008-2017)/PY

AND

S TERMINI SPECIFICI PER IL QUESITO

Come fonti informative, sono state consultate *online* le seguenti basi di dati bibliografici:

- Medline
- Embase
- Scisearch
- Biosis
- Pascal

Allo scopo di reperire linee guida e documenti di consenso non rintracciabili sulle banche dati, è stata eseguita una ricerca libera sui siti delle seguenti agenzie e organizzazioni internazionali:

- *Australian National Health and Medical Research Council – Clinical Practice Guidelines*
- *New Zealand Guidelines Group*
- *Canadian Medical Association Infobase of Clinical Practice Guidelines*
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care*
- *Haute Autorité de Santé – HAS*
- *European Centre for Disease Prevention and Control*
- *Centre for Disease Control*
- *Health Services/Technology Assessment Texts – HSTAT*
- *National Guidelines Clearing House*
- *U. S. Preventive Service Task Force*
- *National Institute for Health and Care Excellence*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
- *World Health Organization*
- *International Guideline Library*
- Ministero della Salute italiano

I criteri di inclusione/esclusione utilizzati per la ricerca libera sui siti sono stati gli stessi applicati alla ricerca sulle basi di dati bibliografici.

Selezione, valutazione della letteratura ed estrazione dati

Tutte le fasi di lavoro, dalla selezione della letteratura all'estrazione dati, sono state gestite attraverso la piattaforma *web* raggiungibile dal sito dell'INMP.

L'interrogazione delle banche dati ha generato elenchi di titoli e *abstract* per ciascun quesito. La selezione è stata eseguita in doppio dai valutatori, in base alla pertinenza e alla concordanza con i criteri di inclusione. Eventuali disaccordi sono stati risolti dagli esperti dell'ISS. La successiva analisi in doppio dei *full text* degli studi inclusi ha prodotto un'ulteriore selezione.

La ricerca libera sui siti di interesse, necessaria per reperire documenti non presenti su banche dati, è stata eseguita dal personale ISS in doppio ed eventuali dubbi di inclusione sono stati risolti mediante discussione.

Le linee guida e le revisioni sistematiche incluse sono state sottoposte a una va-

lutazione qualitativa, eseguita con il supporto di *check-list* metodologiche validate:

- *PRISMA* (<http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20checklist.pdf>) per le revisioni sistematiche;
- *AGREE II* (http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf) per le linee guida.

Le *consensus conference* non sono state valutate con l'ausilio di *check-list*, ma in termini di qualità complessiva, con particolare attenzione alla metodologia utilizzata per la revisione sistematica della letteratura, che ne costituiva criterio di inclusione.

I documenti inclusi sono stati analizzati, al fine di estrarre le informazioni rilevanti; queste ultime sono state, in seguito, sintetizzate in apposite tabelle, specifiche per tipo di documento. La valutazione qualitativa e l'estrazione dati sono state eseguite dai valutatori in doppio. In caso di disaccordo, i punti controversi sono stati discussi al fine di trovare una soluzione condivisa. Nei casi in cui ciò non è stato possibile, si è fatto ricorso a un esperto dell'ISS.

Sintesi della letteratura

Per ciascun quesito, i documenti inclusi sono stati sintetizzati dal Comitato di scrittura, a partire dalle schede di estrazione dati, compilate dai valutatori. La sintesi della letteratura è stata condivisa con i membri del *panel* e ha costituito la base di evidenze su cui formulare le raccomandazioni.

Formulazione delle raccomandazioni e sistema di *grading*

Nell'ultima riunione, i membri del *panel* hanno discusso le sintesi dei documenti inclusi e concordato la formulazione delle raccomandazioni.

In considerazione del fatto che nella maggior parte degli studi inclusi non sono presenti *outcome* definiti e che la selezione si è limitata a revisioni sistematiche e linee guida – documenti all'apice della gerarchia delle prove,^{1,2} per arrivare a graduare la forza delle raccomandazioni è stato necessario elaborare *ad hoc* uno specifico metodo di *grading*.

Il sistema proposto attribuisce il grado di forza della raccomandazione (forte, moderata e debole) sulla base della qualità e della consistenza dei diversi documenti che la supportano, secondo il seguente schema:

Raccomandazione forte, di grado A:

almeno 1 documento di qualità alta (qualità RS = alta e/o score LG = 6-7)

oppure

almeno 3 documenti coerenti di qualità accettabile (qualità RS = accettabile e/o score LG = 4-5)

¹ Schünemann HJ, Mustafa R et al. 2016. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol*; 76:89-98.

² Institute of Medicine (IOM) 2011. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: The National Academies Press.

Raccomandazione moderata, di grado B:

almeno 1 documento di qualità accettabile (qualità RS = accettabile
e/o *score* LG = 4-5)

oppure

almeno 3 documenti coerenti di qualità bassa (qualità RS = bassa
e/o *score* LG = 1-3)

Raccomandazione debole, di grado C:

1 o 2 documenti di qualità bassa (qualità RS = bassa e/o *score* LG = 1-3)

Un ulteriore livello di *grading* – definito come “**raccomandazione del *panel*”** – è stato inserito quando il *panel* ha ritenuto opportuno fornire indicazioni atte a specificare alcuni punti o ad adattarli al contesto italiano.

Le tre *consensus conference* incluse, di qualità complessivamente elevata, sono risultate coerenti con le raccomandazioni formulate.

Revisione e consultazione pubblica

Il documento in fase avanzata di stesura, previa approvazione del *panel*, è stato pubblicato *online* per due settimane, dal 13 al 27 novembre 2017, al fine di ricevere commenti e proposte di integrazioni da parte degli esperti. Obiettivo della consultazione pubblica era di favorire un confronto trasparente, partecipato e costruttivo tra gli *stakeholder* e gli operatori socio-sanitari, nell’ottica di costruire un consenso intorno alle raccomandazioni, anche in vista della loro implementazione.

Il testo è stato inoltre inviato a *referee* esterni con il mandato esplicito di valutare la leggibilità e la chiarezza del testo, nonché la rilevanza e l’applicabilità delle raccomandazioni. Il gruppo dei revisori è composto da un epidemiologo, un igienista, un infettivologo e un filosofo morale.

Diffusione, implementazione e aggiornamento

Per la diffusione e l’implementazione della LG saranno adottate le seguenti strategie:

- diffusione dell’iniziativa sui media;
- invii postali agli Assessorati regionali alla Sanità e alle Aziende sanitarie;
- pubblicazione del testo integrale sui siti delle organizzazioni proponenti (INMP, SNLG-ISS, SIMM), delle società scientifiche e delle istituzioni sanitarie nazionali e internazionali rappresentate nel *panel*;
- invio all’ECDC e ad altre istituzioni scientifiche internazionali;
- invio ai presidi di facoltà di medicina e ai direttori delle scuole di specializzazione mediche delle università italiane;

- diffusione attraverso i GrIS della SIMM;
- pubblicazioni scientifiche;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali;
- proposta di corsi e seminari di formazione e aggiornamento (anche in termini di Educazione Continua in Medicina – ECM);
- predisposizione di una FAD.

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico-scientifiche e della conseguente disponibilità di letteratura di interesse, l'aggiornamento del documento è previsto entro 6 anni (febbraio 2024).

Indicatori per la valutazione dell'applicazione della LG

Sono di seguito riportati alcuni indicatori di monitoraggio, a supporto delle attività di implementazione della presente LG.

<i>Numeratore</i>	<i>Denominatore</i>	<i>Variabili di stratificazione</i>
N° Aziende sanitarie che utilizzano materiale informativo sull'accesso all'assistenza sanitaria da parte dei migranti	N° totale Aziende sanitarie	· Area geografica/Regione · Tipo di azienda: territoriale/ospedaliera
N° Aziende sanitarie nella cui offerta formativa sono presenti corsi sui temi della salute dei migranti	N° totale Aziende sanitarie	· Area geografica/Regione · Tipo di azienda: territoriale/ospedaliera
N° Aziende sanitarie nelle quali sono attivi interventi di mediazione linguistico-culturale	N° totale Aziende sanitarie	· Area geografica/Regione · Tipo di azienda: territoriale/ospedaliera
N° ASL che hanno attivato programmi di medicina di prossimità o percorsi a bassa soglia di accessibilità	N° totale ASL	· Area geografica/Regione
N° ASL che hanno avviato campagne di informazione rivolte ai migranti sulla prevenzione e cura della TB	N° totale ASL	· Area geografica/Regione
N° migranti presi in carico da un <i>case manager</i> nell'ambito del percorso terapeutico	N° migranti che hanno iniziato il trattamento	· Area geografica/Regione · Tipo di azienda: territoriale/ospedaliera · Variabili socio-demografiche: età, genere, paese di provenienza dei migranti
N° migranti che hanno completato il trattamento	N° migranti trattati	· Area geografica/Regione · Tipo di azienda: territoriale/ospedaliera · Variabili socio-demografiche: età, genere, paese di provenienza dei migranti · Presenza/assenza di <i>case manager</i>

Ambiti tematici

Accessibilità dei servizi sanitari

• Quesito 1 •

Quali strategie sono efficaci per migliorare l'accessibilità dei servizi sanitari da parte degli immigrati?

Totale documenti reperiti	445
Documenti valutati	24
Documenti inclusi	15
(13 revisioni sistematiche e 2 <i>consensus conference</i>)	

Sintesi delle evidenze

La revisione sistematica di Bellamy et al. (2015) [valutazione PRISMA: accettabile] ha l'obiettivo di valutare quali siano le barriere di accesso ai medicinali e ai servizi farmaceutici per i rifugiati, e di verificare quali strategie siano state adottate per superarle. Dall'analisi dei 9 studi inclusi, emerge che le maggiori barriere sono rappresentate dalle differenze linguistiche e da quelle culturali, in modo particolare per quanto riguarda le diverse tipologie di farmaci e il loro reperimento. Le strategie individuate includono: l'impiego di interpreti professionali appositamente formati, al fine di migliorare la comunicazione tra operatori sanitari e pazienti, e la costruzione di un rapporto fiduciario, anche mediante l'acquisizione di una prospettiva che tenga conto del punto di vista dei rifugiati e del loro *background* culturale.

La revisione sistematica di Hacker et al. (2015) [valutazione PRISMA: accettabile], che include 66 studi, ha lo scopo di reperire informazioni sulle barriere che incontrano i migranti irregolari per accedere alle cure e sulle strategie che sono state adottate o che potrebbero essere adottate per superarle. Le barriere variano da paese a paese e sono state suddivise dagli autori in tre categorie: quelle attribuibili alla legislazione dei singoli paesi, quelle proprie dei sistemi sanitari e quelle personali. Relativamente alle barriere dovute alla legislazione, gran parte della letteratura selezionata riporta il divieto di accesso totale o parziale all'assistenza sanitaria e la necessità di esibire i documenti per usufruire delle cure. Le barriere del sistema sanitario sono rappresentate da vincoli quali: mancanza di mezzi di trasporto, orari non conciliabili con il lavoro, competenze culturali limitate da parte degli operatori sanitari, discriminazione e burocrazia. Infine, le barriere individuali che impediscono ai migranti irregolari di accedere ai servizi sa-

nitari sono: paura di essere espulsi, difficoltà di comunicazione, scarse risorse finanziarie, vergogna/stigmatizzazione, mancanza di conoscenza del sistema sanitario e quindi delle modalità di utilizzo dei servizi. In molti degli articoli selezionati, vengono formulate delle raccomandazioni per abbattere queste barriere. In particolare, si raccomanda un'adeguata formazione degli operatori sanitari relativamente ai bisogni dei pazienti immigrati e all'uso dei servizi di interpretariato, e dei migranti irregolari rispetto alle possibilità di utilizzo dei servizi sanitari e alla conoscenza della normativa in merito. Alcuni studi raccomandano, altresì, l'utilizzo di facilitatori culturalmente orientati, per supportare i migranti negli adempimenti burocratici.

Nella revisione sistematica di Wafula e Snipes (2014) [valutazione PRISMA: bassa], gli autori analizzano 12 studi allo scopo di individuare le barriere che, negli Stati Uniti, ostacolano l'accesso alle cure da parte degli immigrati provenienti dall'Africa e dai Caraibi. Le barriere riscontrate nella letteratura sono le seguenti: lingua, condizione giuridica, discriminazione/stigmatizzazione, convinzioni e competenze culturali, conoscenza del sistema sanitario, difficoltà nel raggiungere i servizi. Al fine di superare tali ostacoli, gli studi suggeriscono che gli operatori siano formati a comprendere e valutare le differenze culturali e che, se necessario, siano disponibili a collaborare con i terapeuti delle cosiddette medicine tradizionali, anche al fine di creare un rapporto di fiducia con le comunità. Quanto ai problemi legati alla stigmatizzazione, raccomandano di coinvolgere i membri della comunità e i leader religiosi, in modo da facilitare lo scambio di informazioni e il confronto. Si sottolinea, inoltre, la necessità di disporre di interpreti che supportino gli immigrati nei contatti con il sistema sanitario, di distribuire materiale per sensibilizzare i membri delle comunità e di potenziare i servizi territoriali in modo da abbattere o ridurre i costi legati ai trasporti.

L'*Health Evidence Network Synthesis Report 46* del WHO (2016) [valutazione PRISMA: accettabile], a seguito di una revisione sistematica della letteratura, sottolinea come lo status giuridico dei migranti rappresenti uno dei fattori in grado di influire maggiormente sulla possibilità di accesso ai servizi sanitari. Per coloro che si trovano in condizioni di regolarità, giocano un ruolo significativo il tempo di permanenza nel paese ospitante e la tipologia di permesso di soggiorno. Il *report* raccomanda lo sviluppo di servizi sanitari culturalmente sensibili e gratuiti per la diagnosi e la cura delle malattie infettive, tanto per l'emergenza, quanto per la medicina di base. Sottolinea, inoltre, come sia essenziale tenere in considerazione le specifiche necessità sanitarie dei migranti in tutti gli ambiti del servizio sanitario, e garantire agli stranieri l'accesso alle cure a parità di trattamento con il resto della popolazione, indipendentemente da status legale e permesso di soggiorno. Il WHO raccomanda, infine, la messa a punto di sistemi di raccolta routinaria di dati per il monitoraggio dell'accesso alle cure da parte dei migranti, attraverso un set di variabili (comprese quelle relative ai determinanti sociali) concordate a livello dei sistemi informativi sanitari nazionali.

La revisione sistematica di Suphanchaimat et al. (2015) [valutazione PRISMA: accettabile] si concentra sui punti di vista e i comportamenti del personale sanitario nell'ambito della relazione terapeutica con i migranti, e sulle barriere che ostacolano l'accesso alle cure di questa categoria di pazienti. La revisione ha evidenziato come le principali

barriere, dal punto di vista degli utenti, siano costituite da fattori di natura culturale e linguistica che non consentono l'instaurarsi di un rapporto di fiducia con gli operatori sanitari, e dalla scarsa conoscenza del funzionamento del sistema sanitario del paese ospitante. Di contro, dal punto di vista degli operatori sanitari si evidenzia la mancanza di sensibilità alle differenze culturali e la ridotta disponibilità di tempo e risorse da dedicare a un approccio che vada oltre la mera valutazione della salute fisica. La revisione segnala anche come esistano barriere amministrative ed economiche che limitano il diritto all'accesso ai servizi da parte dei migranti (in particolare di quelli irregolari). Si conclude che le barriere linguistico-culturali non possono essere risolte unicamente con servizi di traduzione (faccia a faccia o telefonici), che pure devono essere garantiti in maniera qualitativamente accettabile. Viene suggerito di individuare, tra gli operatori dei servizi, persone in grado di esercitare la funzione di mediatori culturali che consentano una corretta comunicazione tra medici e pazienti migranti. Per quanto riguarda le barriere amministrative, infine, molti medici hanno utilizzato "reti informali", probabilmente perché le associazioni non governative e le agenzie filantropiche sono meno vincolate alle leggi rispetto alle autorità governative.

La revisione sistematica di Cheng et al. (2015) [valutazione PRISMA: accettabile] descrive e analizza le esperienze di rifugiati e richiedenti asilo riguardo al servizio di medicina generale, nei paesi di immigrazione. La revisione evidenzia come le principali barriere all'accesso ai servizi sanitari siano rappresentate da scarsa competenza linguistica degli immigrati, mancanza di conoscenza riguardo al funzionamento del sistema sanitario del paese ospitante, difficoltà di trasporto ed economiche (queste ultime soprattutto riguardo all'acquisto dei farmaci) e liste d'attesa. Le barriere linguistiche possono essere affrontate mediante l'impiego di interpreti professionisti (possibilmente dello stesso genere del paziente), benché le persone possano preferire familiari o amici. È inoltre necessario che il personale sanitario sia formato all'approccio interculturale e che vi sia continuità nella relazione terapeutica. Infine, i MMG dovrebbero offrire supporto psicologico e suggerire modalità utili a gestire il sentimento di frustrazione sovente riscontrato nei rifugiati, determinato dalle differenze nel sistema sanitario e negli approcci di cura tra paese ospite e paese di provenienza.

La revisione sistematica di Gushulak et al. (2011) [valutazione PRISMA: accettabile] sottolinea come gli immigrati di recente arrivo incontrino maggiori difficoltà nell'accesso ai servizi di cure primarie, rispetto a coloro che sono nati in Canada. Tale difficoltà è riconducibile principalmente alla limitata conoscenza della lingua. L'impiego di *team* multidisciplinari in grado di rispondere ai bisogni linguistici dei migranti può ridurre, in alcuni casi, le differenze nella fruizione. Alle difficoltà linguistiche si associano sovente quelle culturali, che possono costituire una barriera per i migranti alla comprensione e all'accettazione delle terapie e dei programmi di prevenzione (ad esempio dello screening). Il lavoro degli operatori sanitari e gli interventi di promozione della salute e di prevenzione possono trarre giovamento dalla disponibilità di linee guida e raccomandazioni basate sulle evidenze, da una comprensione maggiore di questioni sanitarie legate all'immigrazione e da una conoscenza delle dinamiche e della demografia pre- e postarrivo. Inoltre, la sensibilità e la reattività dei servizi sanitari di base

nei confronti della popolazione migrante devono migliorare, tenendo in conto che l'erogazione di servizi sanitari per tale utenza non si deve limitare all'individuazione della malattia, ma deve comprendere i determinanti sociali di salute. Più nello specifico, la creazione di centri specializzati nella salute dei migranti può consentire al sistema sanitario di rispondere in maniera efficace ai bisogni di questa popolazione. Le evidenze mostrano, infine, l'importanza di coinvolgere direttamente membri delle comunità di migranti, allo scopo di favorire l'accesso ai servizi sanitari di base.

La revisione sistematica di Perez-Escamilla et al. (2010) [valutazione PRISMA: bassa] esamina aspetti e fattori che hanno un impatto sull'accesso ai servizi sanitari tra gli immigrati ispanici negli Stati Uniti. Il documento evidenzia come la mancanza di cittadinanza sia il maggiore ostacolo all'accesso alle cure, a causa dell'ineleggibilità ai programmi sanitari e del timore dell'espulsione. Altre barriere sono costituite da: scarsa conoscenza della lingua inglese, stigmatizzazione e discriminazione associate soprattutto a patologie come HIV/AIDS e TB, scarsa alfabetizzazione, alienazione politica, economica e culturale. L'introduzione delle cosiddette "*promotoras de salud*", cioè operatrici sanitarie di comunità che operano all'interno di programmi di assistenza comunitaria culturalmente appropriati, ha determinato un miglioramento nell'accesso e nella qualità dei servizi. Gli autori suggeriscono, pertanto, politiche sanitarie e riforme che prevedano servizi sanitari integrati e multidisciplinari mirati al superamento delle disuguaglianze.

La revisione sistematica di Uiters et al. (2009) [valutazione PRISMA: accettabile] esamina la differenza nell'utilizzo dei servizi sanitari di base tra immigrati regolari provenienti da paesi non industrializzati e popolazione residente. I risultati della revisione mostrano che nel complesso la popolazione immigrata non ricorre ai servizi sanitari di base in misura maggiore rispetto alla popolazione autoctona, anche se vi sono differenze tra i diversi paesi. Gli studi condotti negli Stati Uniti, ad esempio, mostrano una maggiore differenza nell'utilizzo di tali servizi rispetto ad altri paesi e gli autori sostengono che questo potrebbe essere l'effetto di un sistema di *primary care* più debole rispetto a quelli esistenti in Canada o in Europa. L'ipotesi, dunque, è che un servizio sanitario di base forte contribuisca a garantire equità nell'accesso per gruppi potenzialmente vulnerabili, sebbene da alcuni studi emerge che caratteristiche psicologiche e culturali individuali influenzino maggiormente l'utilizzo dei servizi, rispetto alle caratteristiche del sistema sanitario in sé.

La revisione sistematica di De Vito et al. (2016) [valutazione PRISMA: bassa] offre una ricognizione delle evidenze esistenti riguardo alle barriere all'accesso ai servizi sanitari da parte degli immigrati irregolari, al fine di definire quali interventi e quali politiche possano risultare efficaci nell'UE per migliorare la fruizione dei servizi e l'erogazione delle prestazioni. Una delle principali barriere è rappresentata dall'obbligo vigente in alcuni paesi di denunciare gli irregolari alle autorità. Gli operatori sanitari devono inoltre fronteggiare problemi quali le differenze linguistiche, le false identità, la mancanza di conoscenza della legislazione e le difficoltà burocratiche. Ulteriori barriere per gli immigrati sono la mancanza di conoscenze sul diritto alla salute e sul sistema sanitario, il senso di vergogna e il timore della stigmatizzazione, i problemi associati alla lingua, alla cultura, alla religione e la mancanza di reti sociali e sanitarie formali e informali. Alla luce delle evidenze reperite, gli autori formulano le seguen-

ti raccomandazioni: garantire agli immigrati irregolari gli stessi diritti di accesso alle cure degli altri cittadini e definire direttive politiche nazionali per non fare ricadere la responsabilità dei controlli direttamente sul personale sanitario (laddove necessario); creare una collaborazione europea atta a identificare strategie per superare le barriere di accesso e per sviluppare sistemi sanitari che tengano conto delle differenze culturali e linguistiche e puntino alla comunicazione transculturale; pianificare nuovi programmi di formazione per i medici, con moduli specifici sulla salute dei migranti, e organizzare servizi di interpretariato e mediazione culturale. Sarebbe, inoltre, necessario potenziare l'offerta di informazioni ai migranti sui problemi di salute, anche attraverso programmi di educazione sanitaria. Altri interventi raccomandati negli studi inclusi sono: il potenziamento dei servizi sanitari e degli ambulatori in modo da garantire una maggiore flessibilità e personalizzazione dell'offerta; la creazione di reti con le famiglie e i servizi sociali; il rafforzamento di collaborazioni interdisciplinari; l'implementazione di unità sanitarie mobili; il supporto di organismi del privato sociale; la formazione dei medici rispetto ai diritti dei migranti alle cure, e la predisposizione di materiale informativo per i migranti sul funzionamento del sistema sanitario.

La revisione sistematica di Shommu et al. (2016) [valutazione PRISMA: accettabile] valuta l'utilizzo dei *community navigator* per supportare le popolazioni migranti e le minoranze etniche nella gestione delle malattie croniche. I *community navigator* sono operatori appositamente formati, culturalmente orientati, che svolgono il ruolo di intermediari tra pazienti e operatori sanitari; non forniscono direttamente servizi sanitari, ma offrono ai pazienti un supporto formativo, facilitano la comunicazione tra medico e paziente e aiutano le persone a superare le barriere per ottenere servizi sanitari appropriati. Il servizio, nato negli USA per supportare soprattutto popolazioni vulnerabili come migranti e minoranze etniche, è stato adottato anche in Canada. In quasi tutti gli studi inclusi (n=30), il ricorso ai *community navigator* ha determinato significativi miglioramenti dei seguenti *outcome* primari: gestione delle malattie croniche (diabete, malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, asma) e potenziamento dell'accesso all'assistenza sanitaria nell'ambito di programmi di screening per il cancro della cervice, del seno e del colon-retto. Sebbene siano state descritte diverse esperienze, è stato riportato (in 5 studi) un solo modello predefinito, utilizzato nelle comunità latine: quello dei *promotores de salud*. I *navigator* sono stati reclutati tra popolazioni latine e formati mediante un programma di sensibilizzazione ("*Salud Para Su Corazon*") sviluppato dal *National Heart, Lung, and Blood Institute* per il controllo e la prevenzione dei rischi cardiovascolari. In tutti gli studi è stato osservato un miglioramento nei fattori di rischio cardiovascolare.

La revisione sistematica di Martinez et al. (2015) [valutazione PRISMA: accettabile] valuta l'associazione tra politiche di immigrazione, accesso ai servizi sanitari e stato di salute degli immigrati irregolari, con particolare riferimento agli esiti di salute mentale quali depressione, ansia e sindrome da stress post-traumatico. In particolare, si analizza in che modo le differenti politiche migratorie dei Paesi europei garantiscano diversi livelli di diritto alle cure. La revisione sottolinea come l'accesso ai servizi sanitari per i migranti sia una questione di salute globale e, al tempo stesso, nazionale da affrontare attraverso politiche mirate. A livello locale, il riconoscimento dei rischi sanitari asso-

ciati all'esclusione dalle cure degli immigrati irregolari dovrebbe portare a un maggiore accesso alla medicina di base e ai servizi per la salute materno-infantile e per le malattie croniche, in modo da ridurre il carico sui servizi di emergenza. Le politiche nazionali di immigrazione, inoltre, dovrebbero consentire l'inclusione degli immigrati (regolari e non) nei programmi vaccinali e di screening per le malattie infettive prevalenti. Un'altra misura per migliorare l'accesso alle cure da parte degli immigrati è quella di rafforzare l'offerta dei servizi sanitari attraverso servizi di interpretariato volontario e programmi linguisticamente e culturalmente orientati. Infine, i paesi dovrebbero fornire dei servizi specifici per gruppi vulnerabili (non assicurati, irregolari, economicamente disagiati ecc.). Tutti i pazienti dovrebbero avere accesso a servizi ambulatoriali, ricoveri ospedalieri e servizi di emergenza.

La revisione di Gil-Gonzalez et al. (2015) [valutazione PRISMA: alta] prende in considerazione le revisioni sistematiche disponibili in merito alle barriere all'accesso ai servizi sanitari da parte dei migranti economici, degli irregolari, dei rifugiati e dei richiedenti asilo. La revisione intende individuare le migliori evidenze disponibili sul tema, al fine di fornire indicazioni alle politiche sanitarie. La revisione individua due tipi di barriere: individuali e strutturali. Tra le prime ricadono quelle di tipo culturale e linguistico, strettamente connesse alla formazione e alle competenze del personale sanitario. Le barriere strutturali sono, invece, associate ai problemi economici e gestionali dei servizi sanitari. La revisione sottolinea come vi siano ancora pochi studi tesi a valutare l'impatto di interventi volti a migliorare l'accesso ai servizi sanitari, benché appaiano efficaci le azioni mirate ad aumentare la partecipazione dei migranti, con il supporto del personale e delle comunità. Inoltre, per contrastare le differenze culturali e le difficoltà di comunicazione tra pazienti e operatori sanitari, alcuni esperti raccomandano il potenziamento dell'educazione alla salute dei pazienti e delle competenze degli operatori stessi. I risultati delle revisioni incluse comunque non sono conclusivi e non mostrano prove di efficacia degli interventi considerati.

La *consensus conference* italiana sul contrasto della tubercolosi negli immigrati, realizzata nel 2008 e recepita nel 2010 dal Ministero della Salute, dedica una sezione alle strategie per migliorare l'accessibilità dei servizi sanitari. Le raccomandazioni proposte vertono su due temi principali: l'informazione sui percorsi assistenziali e sulle strategie di prevenzione, e il riorientamento di tutto il sistema sanitario in un'ottica di maggiore interdisciplinarietà, trasparenza e flessibilità culturale. Per quanto riguarda il primo tema, si raccomanda l'individuazione di messaggi oggettivi irrinunciabili (*core*) per favorire la conoscenza del SSN e la sua accessibilità; il coinvolgimento diretto e partecipato degli immigrati anche attraverso figure quali i "promotori di salute", individuati all'interno delle varie comunità; la pianificazione di strategie efficaci per raggiungere gli immigrati e svolgere attività di informazione e orientamento; l'offerta attiva delle informazioni nei luoghi di aggregazione dei migranti; la formazione degli operatori di *front office*. Per quanto riguarda il secondo tema, un ruolo fondamentale è svolto dalla formazione del personale sanitario, sociale e amministrativo in merito al diritto all'assistenza sanitaria degli stranieri e all'approccio transculturale, anche mediante il coinvolgimento degli immigrati stessi; e dall'individuazione di un referente aziendale che coordini le

varie attività nei differenti ambiti assistenziali, supportato da un gruppo intra-aziendale multidisciplinare, in rete con altre realtà territoriali. A tali attività, si aggiungono: il monitoraggio di alcuni indicatori sull'utilizzo dei servizi sanitari e sulle condizioni di salute degli immigrati nel territorio; la modulazione dei percorsi assistenziali in maniera maggiormente flessibile così da andare incontro ai bisogni specifici della popolazione immigrata (in termini di orari di apertura e di localizzazione dei servizi); la valorizzazione del ruolo dei MMG e dei PLS nella presa in carico di immigrati con specifici bisogni; la realizzazione di iniziative che aumentino la sensibilità culturale dei servizi e del sistema nel suo complesso (ad esempio, indicazioni in lingua e utilizzo di mediatori culturali).

Nel *Policy and Position Statement* del *Royal Australasian College of Physicians* (2015) l'obiettivo delle raccomandazioni è garantire l'equità e promuovere l'accesso ai servizi sanitari per i rifugiati e i richiedenti asilo, attraverso strategie mirate. Particolare enfasi viene posta sull'importanza di una comunicazione efficace, per garantire la quale è necessaria la presenza di interpreti professionali che svolgano attività di mediazione in tutte le occasioni di contatto degli immigrati con il sistema sanitario. Sono, inoltre, suggerite strategie per l'accesso ai servizi sanitari e per la minimizzazione delle inefficienze burocratiche: gestione assistita del caso per rifugiati e richiedenti asilo nel periodo immediatamente successivo all'arrivo (per minori non accompagnati, famiglie e individui vulnerabili, anche per tempi più lunghi); riduzione della complessità dei percorsi sanitari per i richiedenti asilo; realizzazione di un sistema di cure culturalmente orientato. I richiedenti asilo dovrebbero avere accesso continuo ai servizi sanitari e farmaceutici. Le barriere all'immunizzazione, in particolare, richiedono un investimento nel recupero dei soggetti non vaccinati di tutte le età, attraverso registri centralizzati di vaccinazione, e l'inclusione di rifugiati e richiedenti asilo nei programmi pubblici di vaccinazione.

Raccomandazioni

R1.1 – Si raccomanda di offrire agli immigrati, alla prima occasione di contatto con le istituzioni pubbliche e con le organizzazioni del privato sociale, e comunque al momento della richiesta del permesso di soggiorno o all'atto dell'iscrizione anagrafica, informazioni sul diritto alla tutela della salute e sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria in Italia*.

(Hacker et al. 2015; Ministero Salute 2010)

I messaggi chiave devono essere formulati in termini comprensibili, nelle lingue maggiormente parlate dagli immigrati, e resi facilmente accessibili anche per gli stranieri non in regola con le norme relative al soggiorno in Italia.

(De Vito et al. 2016; Hacker et al. 2015; Wafula e Snipes 2014; Ministero Salute 2010) **Grado B**

R1.2 – È opportuno promuovere, nelle comunità di immigrati, l'acquisizione di conoscenze relative ai percorsi di accesso all'assistenza sanitaria, anche attraverso il coinvolgimento di figure di riferimento in grado di svolgere attività di orientamento ai servizi e di educazione alla salute.

(Shommu et al. 2016, Wafula e Snipes 2014; Gushulak et al. 2011; Ministero Salute 2010; Perez-Escamilla et al. 2010)

Grado B

* Si fa riferimento, in particolare, all'Accordo tra Governo, Regioni e Province autonome sul Documento: "Indicazioni per la corretta applicazione della normativa per l'assistenza sanitaria alla popolazione straniera da parte delle Regioni e Province autonome" (Atti n. 255/CSR 20.12.2012). Gazzetta Ufficiale S.O. n. 32 del 7 febbraio 2013.

R1.3 – È raccomandata la formazione del personale sanitario, amministrativo e sociale sui temi della salute degli immigrati, con particolare riferimento a: informazioni di base sul fenomeno migratorio in ambito nazionale e locale, diritto all'assistenza e percorsi sanitari, strategie di comunicazione ed *health literacy*, approccio transculturale.

(De Vito et al. 2016; Cheng et al. 2015; Hacker et al. 2015; Wafula e Snipes 2014; Gushulak et al. 2011; Ministero Salute 2010)

Grado A

R1.4 – È necessario che i servizi socio-sanitari adottino modalità organizzative flessibili (apertura pomeridiana o serale, servizi decentrati, sistema di interpretariato/mediazione culturale) e promuovano forme di collaborazione tra gli operatori sociali e sanitari, anche appartenenti a istituzioni differenti, per favorire la presa in carico.

(De Vito et al. 2016; Martinez et al. 2015; Royal Australasian College of Physicians 2015; Suphanchaimat et al. 2015; Wafula e Snipes 2014; Ministero Salute 2010) **Grado B**

R1.5 – È raccomandata l'implementazione di percorsi socio-sanitari a bassa soglia di accesso a beneficio di gruppi in condizioni di marginalità sociale, nell'ambito di interventi di medicina di prossimità, promossi dalle istituzioni sanitarie pubbliche in rete con associazioni del privato sociale.

(WHO 2016; Martinez et al. 2015; Ministero Salute 2010) **Grado B**

Bibliografia

Bellini K, Ostini R et al. 2015. Access to medication and pharmacy services for resettled refugees: A systematic review. *Australian Journal of Primary Health*; 21(3):273-278.

Cheng HI, Schattner P et al. 2015. Refugee experiences of general practice in countries of resettlement: A literature review. *British Journal of General Practice*; 65(632):e171-e176.

De Vito E, De Waure C et al. 2016. Are undocumented migrants' entitlements and barriers to healthcare a public health challenge for the European Union? *Public Health Reviews*; 37:13.

Gil-Gonzalez D, Carrasco-Portino M et al. 2015. Is health a right for all? An umbrella review of the barriers to health care access faced by migrants. *Ethnicity Health*; 20(5):523-41.

Gushulak BD, Pottie K et al. 2011. Migration and health in Canada: Health in the global village. *CMAJ*; 183(12):E952-E958.

Hacker K, Anies M et al. 2015. Barriers to health care for undocumented immigrants: a literature review. *Risk Management and Healthcare Policy*; 8:175-83.

Martinez O, Wu E et al. 2015. Evaluating the impact of immigration policies on health status among undocumented immigrants: a systematic review. *Journal of Immigrant and Minority Health*; 17(3):947-70.

Ministero della Salute 2010. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi. Politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata.

Perez-Escamilla R, Garcia J et al. 2010. Health care access among hispanic immigrants: ¿alguien está escuchando? [is anybody listening?]. *NAPA Bull*; 34(1):47-67.

Shommu NS, Ahmed S et al. 2016. What is the scope of improving immigrant and ethnic minority healthcare using community navigators: A systematic scoping review. *International Journal for Equity in Health*; 15:6.

Suphanchaimat R, Putthasri W et al. 2015. Challenges in the provision of healthcare services for migrants: a systematic review through providers' lens. *BMC Health Services Research*; 15:390.

The Royal Australasian College of Physicians 2015. Refugee and Asylum Seeker Health. Policy/Position Statement.

Wafula EG, Snipes SA 2014. Barriers to Health Care Access Faced by Black Immigrants in the US: Theoretical Considerations and Recommendations. *J Immigrant Minority Health*; 16:689-98.

WHO 2016. Health Evidence Network Synthesis Report 46. How do variations in definitions of "migrant" and their application influence the access of migrants to health care services? Geneva: World Health Organization.

Uiters E, Devillé W et al. 2009. Differences between immigrant and non-immigrant groups in the use of primary medical care: a systematic review. *BMC Health Services Research*; 9:76.

Identificazione precoce della malattia tubercolare

• Quesito 2 •

Quali strategie sono indicate per l'identificazione precoce della malattia tubercolare nella popolazione immigrata?

Totale documenti reperiti	168
Documenti valutati	21
Documenti inclusi	8

(3 revisioni sistematiche, 4 linee guida e 1 *consensus conference*)

Sintesi delle evidenze

La revisione di Sanneh e Al-Shareef (2014) [valutazione PRISMA: alta] confronta l'efficacia dello screening all'arrivo (*Port of Arrival screening-PoA*) rispetto allo "screening passivo" (visite effettuate in diversi *setting* clinici, su richiesta del paziente, anche per condizioni di salute non correlate alla TB) nell'identificare la malattia e l'infezione tubercolare latente (ITL), e nel ridurre il periodo di contagiosità e il tasso di ospedalizzazione. Sulla base dei risultati degli studi di coorte inclusi nella revisione sistematica, lo screening passivo risulta essere più efficace e costo-efficace nell'identificare i casi di malattia tubercolare. Per contro, gli autori sottolineano come lo screening all'arrivo sia più efficace nel ridurre il periodo di contagiosità e il rischio di ospedalizzazione dei soggetti malati. La revisione, peraltro, non fornisce indicazioni specifiche sugli strumenti più appropriati per la realizzazione degli screening (ad esempio, questionari o RX).

La revisione di Zenner et al. (2013) [valutazione PRISMA: accettabile], relativa all'efficacia del *case finding* attivo per l'identificazione e il trattamento della malattia tubercolare in gruppi ad alto rischio, prende in considerazione diversi approcci e strumenti utilizzati sui migranti provenienti da paesi ad alta endemia di TB (questionari per la rilevazione di sintomi, RX torace, test rapido, analisi dell'escreato ecc.). Dalla revisione emerge come le diverse modalità di *case finding* attivo non siano costo-efficaci e abbiano scarso impatto sui trend epidemiologici della TB. In diversi paesi, i controlli *post-entry* sono destinati a migranti risultati a maggior rischio di TB in occasione di screening *pre-entry* (ad esempio, soggetti con segni radiologici aspecifici). La resa di questi controlli *post-entry* (*yield*: casi di TB diagnosticati/numero di persone testate) rimane bassa: dallo 0,3% stimato per i programmi nazionali allo 0,4% riportato in studi più recenti. La revisione prende anche in considerazione la validità degli strumenti disponibili per la ricerca attiva della malattia tubercolare. La sensibilità della radiografia del torace è stimata, a seconda degli studi considerati, tra il 59% e l'82%, mentre la sua specificità è tra il 52% e il 99%. I questionari standardizzati volti ad accertare la presenza di sintomi suggestivi di TB, quali tosse persistente da più di 2-3 settimane, emoftoe/emottisi, febbre, calo ponderale e sudorazione notturna, presentano una specificità medio-bassa quando i sintomi vengono utilizzati in combinazione (30-68%), mentre la sensibilità varia dal 65% al 90%. I test molecolari rapidi (ad esempio LPA

e *Xpert MTB/RIF*), seppure caratterizzati da elevata sensibilità e specificità (stimate in media pari a 93% e 83%, rispettivamente), presentano una ridotta costo-efficacia in contesti a bassa incidenza, per via dei costi elevati.

La revisione sistematica di Abarca et al. (2013) [valutazione PRISMA: accettabile] indaga le conoscenze, gli atteggiamenti e i comportamenti degli immigrati nei confronti della tubercolosi, sulla base di studi qualitativi. Emergono barriere che possono ritardare o comunque ostacolare la tempestiva diagnosi: la non conoscenza dei servizi dedicati; la scarsa conoscenza della lingua; la paura di eventuali conseguenze sociali derivanti dalla malattia (stigma); il doversi assentare dal lavoro per recarsi alla visita; la difficoltà nel raggiungere i servizi; le liste di attesa; la condizione di irregolarità; i costi della consultazione medica; l'insoddisfazione e le differenze culturali nella relazione con gli operatori. A fronte di tali barriere, si sottolinea la necessità di fornire ai migranti, contestualmente alla somministrazione di test diagnostici e all'offerta di assistenza sanitaria, anche informazioni adeguate sull'eziologia e sulle modalità di trasmissione della malattia, adattandole ai sistemi culturali di riferimento e ai valori, con particolare attenzione alle difficoltà di comprensione della lingua, al fine di aumentare la *compliance* dei pazienti.

La LG dell'ECDC (2016) [valutazione AGREE: 6/7] sul controllo della tubercolosi tra le popolazioni vulnerabili e *hard-to-reach* sottolinea come le evidenze a supporto delle diverse strategie per l'identificazione precoce della malattia tubercolare siano molto limitate. Con particolare riferimento alla popolazione immigrata, la LG identifica nella ricerca e nella valutazione dei contatti di caso un principio generale e un pilastro della prevenzione e del controllo della malattia, soprattutto quando vengono coinvolti operatori sanitari di comunità o membri appartenenti alla stessa comunità dei pazienti. Attività di *outreach* (con impiego di unità mobili per l'effettuazione di radiografie del torace) si sono dimostrate efficaci nell'aumentare la copertura di diversi programmi di diagnosi precoce in molte popolazioni vulnerabili; tali programmi devono essere adattati alla situazione epidemiologica locale e agli specifici bisogni della popolazione *target*. Inoltre, considerando l'alto rischio di co-infezioni nelle popolazioni vulnerabili, l'accorpamento dei programmi di diagnosi precoce della tubercolosi con altri programmi di sanità pubblica (ad esempio, quelli relativi all'HIV, all'epatite B, C o le campagne di vaccinazione) può essere utile per massimizzare l'impatto sulla salute negli individui raggiunti, migliorando al contempo la costo-efficacia degli interventi. Infine, incentivi di tipo economico e non (biglietti per il trasporto pubblico locale, buoni pasto, ricariche telefoniche, vestiti e alloggi temporanei) possono aumentare l'aderenza ai programmi di diagnosi precoce, motivando o aiutando i pazienti a presentarsi ai test diagnostici e a ritornare per ricevere i risultati dei test, purché tali incentivi siano adattati alle diverse esigenze della popolazione *target*.

La LG irlandese prodotta dall'HPSC (2015) [valutazione AGREE: 5/7] raccomanda di sottoporre a specifica valutazione clinica, nei centri di accoglienza per richiedenti asilo o in altri *setting* clinici, tutti i migranti che siano arrivati o tornati di recente da paesi a elevata prevalenza di TB (≥ 40 casi per 100.000). La valutazione clinica dovrebbe includere la raccolta di un'anamnesi su pregressa infezione tubercolare, vaccinazione

pregressa con BCG, sintomi e recenti contatti con soggetti con malattia tubercolare. Gli individui sintomatici devono essere inviati a centri specialistici per ulteriori accertamenti clinici (RX torace); per quanto riguarda i soggetti asintomatici, la LG prevede la ricerca attiva di malattia tubercolare mediante effettuazione di RX del torace sui migranti di età ≥ 16 anni, mentre al di sotto dei 16 anni e nelle donne in gravidanza viene raccomandato il TST di *routine* (vedi quesito 3).

La LG sulla tubercolosi della PHAC (2014) [valutazione AGREE: 4/7] dedica un capitolo alle popolazioni ad alto rischio, tra cui i cittadini stranieri e i rifugiati. In Canada, è stato sviluppato un programma di sorveglianza sanitaria *post-landing* per gli immigrati che, in occasione di screening *pre-entry*, abbiano riportato precedenti trattamenti per TB attiva o mostrino segni di TB polmonare inattiva (quadro radiologico suggestivo di TB ma stabile nel tempo, e negatività al colturale). Questa popolazione *target* ammonta a circa il 2% di quelli valutati prima dell'ingresso. Secondo tale programma di sorveglianza, gli immigrati vengono sottoposti a valutazione medica iniziale per identificare sintomi e segni di TB attiva (la *compliance* è del 67%). Nei soggetti sintomatici o con segni di malattia, si raccomanda di effettuare la radiografia del torace accompagnata da una diagnosi microbiologica (esame microscopico dell'escreato ed esame colturale). La LG sottolinea comunque una bassa resa del programma: solo una piccola quota (dal 2 al 15%) di tutti i casi di TB attiva, diagnosticati dopo l'arrivo nel Paese, è identificata nell'ambito della sorveglianza *post-landing*. Alcune strategie che si sono rivelate efficaci per migliorare l'adesione al programma includono:

- materiale informativo sulla sorveglianza medica tradotto nella lingua dell'immigrato;
- cliniche centralizzate per la valutazione dei casi, al fine di consentire al personale di acquisire esperienza ed efficienza;
- flessibilità negli orari di apertura delle cliniche;
- servizi di assistenza facilmente accessibili e culturalmente sensibili.

Il programma *post-landing* non prevede controlli di *routine* per la ricerca dell'ITL.

La LG prodotta dal WHO (2013) [valutazione AGREE: 5/7] fornisce indicazioni sullo sviluppo di strategie per lo screening/*case finding* della malattia tubercolare attiva in gruppi ad alto rischio, tra cui i migranti, considerando ad alto rischio i *setting* con una prevalenza di TB nella popolazione generale $\geq 100/100.000$. In tali *setting*, oltre al *case finding* passivo (inteso come ricerca della malattia nei soggetti che si rivolgono spontaneamente ai servizi sanitari), è raccomandata anche l'implementazione di strategie di ricerca attiva per l'identificazione di persone con sospetta malattia tubercolare. Ai fini di orientare lo sviluppo di tali strategie, la LG fornisce possibili algoritmi di screening e diagnosi, basati su una combinazione di sintomi iniziali ed esami clinici (RX torace, test rapido e/o esame dell'escreato), di cui indica gli specifici valori predittivi positivi (VVP) e negativi (VPN) per diversi livelli di prevalenza della malattia tubercolare. Ogni algoritmo include anche la possibilità di identificare persone HIV positive come parte iniziale dello screening, ai fini di una specifica valutazione. Nella **Tabella 1**, si riportano gli algoritmi e i corrispondenti VPP e VPN, relativamente a contesti in cui la malattia ha una prevalenza pari a <0,5%, 1% o 2%.

Tabella 1. Algoritmi di screening e diagnosi per la ricerca di TB attiva. VPP e VPN per valori di prevalenza (p) pari a 0,5%, 1% o 2%.

Algoritmo	I step	II step	III step	VPP (%)			VPN (%)			
				p=0,5%	p=1%	p=2%	p=0,5%	p=1%	p=2%	
1a	tosse >2 settimane	esame escreato	-	50	67	80	98,7	97,4	94,9	
1b		test rapido	-	75	86	93	99,7	99,5	98,9	
1c		RX torace	esame escreato		67	81	89	97,4	94,8	90,0
1d		RX torace	test rapido		86	93	96	99,5	98,9	97,9
2a	qualsiasi sintomo*	esame escreato	-	27	42	60	99,5	99,1	98,1	
2b		test rapido	-	52	69	82	99,9	99,8	99,6	
2c		RX torace	esame escreato		43	60	75	99,0	98,1	96,2
2d		RX torace	test rapido		69	82	90	99,8	99,6	99,2
3a	RX (segni tipici)	esame escreato	-	56	72	84	98,4	96,8	93,8	
	RX (qualsiasi segno)	esame escreato	-	38	55	75	99,2	98,4	96,9	
3b	RX (segni tipici)	test rapido	-	79	88	94	99,7	99,4	98,7	
	RX (qualsiasi segno)	test rapido	-	65	79	88	99,8	99,7	99,4	

Fonte: WHO (2013).

* Sintomi: tosse (qualsiasi durata), emoftoe/emottisi, calo ponderale, febbre, sudorazione notturna.

Per quanto riguarda l'Italia, la *consensus conference* sul contrasto della tubercolosi negli immigrati provenienti da paesi a elevata endemia tubercolare, realizzata nel 2008 e recepita dal Ministero della Salute nel 2010, raccomanda la ricerca della malattia tubercolare in tutte le occasioni di contatto degli immigrati provenienti da un paese ad alto rischio (incidenza stimata dall'OMS >100 casi/100.000) con il servizio sanitario. In particolare, raccomanda ai MMG e ai PLS di informare sui rischi e sui sintomi iniziali della malattia tubercolare, raccogliere l'anamnesi tubercolare (vaccinazione con BCG, presenza di casi in famiglia o contatti con casi accertati di TB) e accertare l'eventuale presenza di sintomi suggestivi di TB, proponendo una radiografia del torace ai soggetti sintomatici. Viene, inoltre, raccomandata come attività prioritaria la ricerca dei contatti di caso di tubercolosi nelle persone immigrate.

Raccomandazioni

R2.1 – Al fine di favorire una tempestiva identificazione dei casi di tubercolosi attiva, si raccomanda alle istituzioni sanitarie di promuovere campagne di educazione alla salute presso le comunità di immigrati, nell'ambito di programmi di offerta attiva di assistenza sanitaria, da sviluppare anche in collaborazione con le associazioni del privato sociale e con la partecipazione di persone di riferimento delle comunità stesse.

(ECDC 2016; Abarca et al. 2013; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

R2.2 – Si raccomanda di utilizzare tutte le occasioni di contatto degli immigrati con personale sanitario per fornire informazioni sulla malattia tubercolare, sui sintomi d'esordio e sulle modalità di contagio dell'infezione, anche attraverso la distribuzione di materiale multilingue.

(PHAC 2014, Abarca et al. 2013; Ministero della Salute 2010) **Grado B**

R2.3 – Gli operatori sanitari, e in particolare i MMG e i PLS, per ogni nuovo assistito proveniente da un paese ad alta endemia (incidenza stimata di TB >100/100.000*), devono raccogliere l'anamnesi tubercolare (con particolare riferimento ai recenti contatti con malati di TB**) e accertare l'eventuale presenza di sintomi/segni suggestivi di tubercolosi attiva.

(HPSC 2015, PHAC 2014; Sanneh et al. 2014; WHO 2013; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

R2.4 – In caso di sospetta malattia tubercolare, si raccomanda di avviare tempestivamente l'iter diagnostico che prevede una radiografia del torace e un esame microbiologico.

(HPSC 2015; PHAC 2014; Sanneh et al. 2014; WHO 2013; Zenner et al. 2013; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

* Limite superiore dell'intervallo di confidenza (vedi Allegato).

** Rispetto alle modalità di gestione dei contatti di caso, si rimanda alle specifiche linee guida del Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1221_allegato.pdf.

Bibliografia

Abarca TB, Pell C et al. 2013. Tuberculosis in migrant populations. A systematic review of the qualitative literature. *PloS one*; 8(12):e82440.

ECDC – European Centre for Diseases Control and Prevention 2016. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations.

HPSC – Migrant Health Assessment, Sub-committee of Health Protection Surveillance Centre, Scientific Advisory Committee 2015. Infectious Disease. Assessment for Migrants.

Ministero della Salute 2010. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi. Politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata.

PHAC – Public Health Agency of Canada 2014. Canadian Tuberculosis Standards (7th edition). *Can Med Assoc J*.

Sanneh AF, Al-Shareef AM 2014. Effectiveness and cost effectiveness of screening immigrants schemes for tuberculosis (TB) on arrival from high TB endemic countries to low TB prevalent countries. *Afr Health Sci*; 14(3):663-71.

WHO 2013. Systematic screening for active tuberculosis. Principles and recommendations. Geneva: World Health Organization.

Zenner D, Southern J et al. 2013. Active case finding for tuberculosis among high-risk groups in low-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis*; 5:573-82.

Identificazione dell'infezione tubercolare latente

• Quesito 3 •

Quali strategie sono indicate per l'identificazione dell'infezione tubercolare latente nella popolazione immigrata (screening)¹?

Totale documenti reperiti	159
Documenti valutati	31
Documenti inclusi	12

(4 revisioni sistematiche, 7 linee guida e 1 *consensus conference*)

Sintesi delle evidenze

La revisione sistematica di Campbell, Sasitharan et al. (2015) [valutazione PRISMA: accettabile] valuta il rapporto costo-efficacia (in termini di QALY) dello screening per ITL in popolazioni adulte ad alto rischio, tra cui i migranti. Dalla revisione risulta che lo screening con TST è costo-efficace nei migranti presenti da meno di 5 anni, mentre in quelli presenti da più tempo è moderatamente costo-efficace lo screening con IGRA. Inoltre, nei soggetti con HIV, è altamente costo-efficace lo screening con TST, e moderatamente costo-efficace quello con IGRA. Non è invece costo-efficace lo screening per TB in soggetti affetti da malattie renali e diabete. I risultati di questa revisione devono comunque essere utilizzati con cautela a causa della scarsa confrontabilità degli studi inclusi.

Un'altra revisione sistematica di Campbell, Krot et al. (2015) [valutazione PRISMA: alta] e la metanalisi di Campbell, Chen et al. (2015) [valutazione PRISMA: accettabile] hanno evidenziato come gli immigrati screenati per ITL provenienti da paesi ad alta endemia risultino positivi al TST in misura significativamente maggiore rispetto all'IGRA (OR 1,46; IC95% 1,07–2,01). Ciò nonostante, secondo gli autori, la mancanza di studi longitudinali sulla riattivazione della TB nei migranti non permette di stabilire quale sia il test di screening più appropriato per la diagnosi di TB latente in questa popolazione, né di valutare se la ricerca di infezione latente contribuisca effettivamente a ridurre l'incidenza di malattia tubercolare.

La revisione sistematica di Nienhaus et al. (2011) [valutazione PRISMA: accettabile] sulla costo-efficacia dello screening per ITL in gruppi ad alto rischio (contatti di caso, immigrati da paesi ad alta endemia e operatori sanitari) presenta una forte evidenza a favore dell'utilizzo dell'IGRA (da solo), rispetto al TST o alla combinazione di TST e IGRA (utilizzando quest'ultimo come test di conferma). Il maggiore costo unitario dell'IGRA è compensato, secondo le analisi di costo-efficacia, da un impiego più razionale dell'RX torace e della chemiopprofilassi della ITL, a seguito dell'utilizzo di questo test. Sulla base dei modelli utilizzati nelle valutazioni economiche, se si confermassero le evidenze sulla maggiore capacità dell'IGRA di predire la progressione da ITL a TB attiva, lo screening basato solo sull'IGRA risulterebbe ancor più costo-efficace. Tuttavia, gli autori raccoman-

¹ Per screening si intende un intervento di prevenzione, per lo più secondaria, rivolto a una popolazione senza manifestazioni cliniche della patologia in questione (soggetti asintomatici), con l'obiettivo di identificare precocemente la malattia/infezione. Tale intervento è finalizzato a trattamenti la cui efficacia si suppone sia dipendente dalla tempestività.

dano cautela nell'utilizzare le indicazioni fornite, fino a quando le evidenze disponibili per la realizzazione di analisi economiche non saranno ampliate (ad esempio, con la realizzazione di studi di *follow up* a lungo termine sull'utilizzo dell'IGRA).

La LG prodotta dal NICE (2016) [valutazione AGREE: 6/7] raccomanda agli operatori sanitari, anche nell'ambito delle cure primarie (ad esempio MMG), di offrire un test per la ITL a tutti i migranti non precedentemente valutati che si rivolgono ai servizi, indipendentemente dal momento dell'arrivo nel Paese. L'offerta del test deve avvenire in modo prioritario per i migranti di recente arrivo, provenienti da paesi ad alta incidenza (>150 casi per 100.000), utilizzando come test di scelta il TST, con un valore soglia di diametro dell'infiltrato ≥ 5 mm. Nel caso di indisponibilità del TST, è indicata l'offerta dell'IGRA. Si raccomanda, inoltre, di offrire la chemioprophilassi ai soggetti di età < 65 anni e positivi al test, nei quali sia stata esclusa la malattia attiva, e di fornire informazioni e consigli sulla TB ai soggetti negativi. L'offerta del TST è raccomandata anche per i contatti stretti con pazienti affetti da TB polmonare o laringea. Infine, la LG invita a considerare la possibilità di un test IGRA per confermare una positività al TST, prima di decidere in merito all'inizio del trattamento.

La recente LG australiana dell'ASID (2016) [valutazione AGREE: 6/7], in merito alla valutazione sanitaria di persone con *background* assimilabile a quello dei rifugiati successivamente al loro arrivo, raccomanda di offrire il test per l'infezione tubercolare latente a tutti i soggetti di età ≤ 35 anni, e il trattamento seguito da *follow up*. I bambini dai 2 ai 10 anni potrebbero avere effettuato il test per ITL come parte dello screening prepartenza. Lo screening dei soggetti di età ≥ 35 anni deve essere invece valutato sulla base dei fattori di rischio individuali e della giurisdizione dei singoli stati e territori. I test raccomandati per lo screening sono il TST o l'IGRA: in particolare, il TST è preferito nei bambini di età <5anni, mentre l'IGRA nei soggetti precedentemente vaccinati. Viene considerato positivo un infiltrato di diametro ≥ 10 mm, in persone provenienti da paesi a elevata prevalenza di TB; oppure un infiltrato di diametro ≥ 5 mm, nei casi di infezione da HIV, immunosoppressione, grave malnutrizione, o nei bambini che sono stati recentemente a contatto con casi di tubercolosi attiva. Gli individui positivi al test devono essere indirizzati ai servizi specialistici per la conferma diagnostica e il trattamento.

La LG della USPSTF (2016) [valutazione AGREE: 6/7] ha come obiettivo la valutazione della validità di misure preventive nei confronti della tubercolosi, in soggetti senza segni e sintomi di malattia. La popolazione *target* è costituita da soggetti adulti (≥ 18 anni) ad alto rischio di TB, tra cui gli immigrati provenienti da paesi a elevata endemia. Su tali gruppi, la LG raccomanda lo screening per l'ITL mediante TST o IGRA, con preferenza per l'IGRA quando è poco probabile che il soggetto ritorni per la lettura del TST. Rispetto all'intervallo per la ripetizione degli screening, è sufficiente una singola valutazione per le persone che sono a basso rischio di esposizione futura, mentre lo screening potrebbe essere annuale per le persone esposte a un rischio continuo.

La LG del WHO (2015) [valutazione AGREE: 6/7], sulla gestione dell'infezione tubercolare latente in soggetti ad alto rischio, raccomanda di effettuare il test per l'ITL sugli immigrati provenienti da paesi ad elevata incidenza di tubercolosi, nonché su soggetti con HIV, contatti di casi di TB polmonare, carcerati, persone senza dimora e tossicodi-

pendenti. Nei paesi ad alto e medio reddito, con incidenza di TB <100/100.000, possono essere utilizzati sia il TST che l'IGRA, mentre nei paesi a reddito medio-basso il TST non deve essere sostituito dall'IGRA.

La LG irlandese prodotta dall'HPSC (2015) [valutazione AGREE: 5/7] raccomanda di offrire una valutazione clinica per la ricerca della TB a tutti i migranti provenienti o rientrati di recente da paesi a elevata incidenza di TB (≥ 40 casi per 100.000). In particolare, sui migranti asintomatici di età ≥ 16 anni, risultati negativi al controllo di *routine* con RX del torace, si raccomanda di offrire il TST in alcuni gruppi selezionati (migranti tra i 16 e i 35 anni provenienti dall'Africa sub-sahariana e da paesi con incidenza di TB >500 casi per 100.000), mentre nei minori asintomatici di età <16 anni viene raccomandato il TST di *routine*. I soggetti con TST positivo (diametro dell'infiltrato ≥ 10 mm) devono essere inviati ai centri specialistici per valutare l'avvio di una chemioprophilassi. Nei bambini non vaccinati di età inferiore ai 5 anni la terapia per ITL è raccomandata in caso di positività al TST con un diametro dell'infiltrato >6mm (previa esclusione della TB attiva con RX del torace). Un risultato dubbio del TST dovrebbe essere confermato con IGRA. Ai soggetti negativi sia all'RX torace che alla valutazione per ITL, la LG raccomanda di fornire informazioni su segni e sintomi della malattia tubercolare, incoraggiandoli a richiedere assistenza sanitaria qualora questi dovessero presentarsi.

La LG canadese della PHAC (2014) [valutazione AGREE: 4/7] suggerisce di non utilizzare TST e IGRA per testare popolazioni a basso rischio di infezione o di progressione verso la malattia attiva. Per quanto riguarda la popolazione immigrata, l'agenzia canadese raccomanda di non utilizzare i predetti test per effettuare screening di massa, anche in considerazione del fatto che molti stranieri effettuano già i controlli sanitari (inclusa la radiografia del torace) prima di entrare nel Paese. Pertanto, al fine di individuare la popolazione *target* per lo screening, occorre considerare il rischio di esposizione/riattivazione, a fronte di una valutazione dei benefici e dei costi in termini di sicurezza dei pazienti (legati soprattutto all'epatotossicità). Lo screening è dunque raccomandato per gli immigrati provenienti da paesi ad alta incidenza di TB (>30 casi per 100.000), e in particolare:

- bambini e adolescenti fino a 20 anni, il prima possibile dopo l'arrivo;
- rifugiati di età compresa tra i 20 e i 50 anni;
- immigrati e rifugiati con presenza di condizioni che determinano un alto rischio di riattivazione (ad esempio, HIV, tumori testa-collo, silicosi), senza limiti di età;
- immigrati affetti da comorbidità che determinano un moderato rischio di riattivazione (ad esempio, diabete e trattamento con glucocorticoidi), fino ai 65 anni.

Test accettabili per la diagnosi di ITL sono il TST e l'IGRA. Lo screening e il trattamento della ITL dovrebbero essere intrapresi solo se già attivi dei programmi di gestione dei casi di TB e dei contatti, in presenza di strutture per il monitoraggio e il supporto al completamento del trattamento.

Una precedente LG canadese di Pottie et al. (2011) [valutazione AGREE: 6/7] aveva fornito indicazioni analoghe a quelle contenute nel documento del PHAC (2014) sullo screening per l'ITL, adottando però un differente *cut-off* per individuare i paesi ad alta incidenza di TB (>15 casi su 100.000).

La *consensus conference* italiana sul contrasto della tubercolosi negli immigrati, recepita dal Ministero della Salute nel 2010, raccomanda la ricerca dell'ITL in ogni occasione di contatto con il servizio sanitario nei soggetti asintomatici provenienti da paesi a incidenza di TB >100/100.000 e residenti in Italia da meno di 5 anni; o che vivono in condizioni marginalità, indipendentemente dal periodo di permanenza; o dopo un soggiorno prolungato (3-6 mesi) nei paesi di origine se ad alta endemia tubercolare. In particolare, i MMG e i PLS dovrebbero raccogliere l'anamnesi tubercolare e proporre il test per ITL a ogni nuovo iscritto proveniente da (o nato in) un paese ad alto rischio. Per la diagnosi di ITL si raccomanda di utilizzare il TST, da considerare positivo con infiltrato ≥ 10 mm a 48-72 ore dall'inoculazione, oppure con infiltrato ≥ 5 mm nei soggetti immunodepressi. Se possibile, può essere opportuno confermare la positività al TST con IGRA, soprattutto prima di somministrare la chemioterapia preventiva. In caso di positività al test tubercolinico, dopo aver escluso la malattia attiva tramite radiografia del torace ed eventuali altre indagini diagnostiche, si raccomanda la terapia per l'infezione tubercolare latente nelle persone di età ≤ 35 anni e nelle persone di qualsiasi età con coinfezione da HIV.

Raccomandazioni

R3.1 – È raccomandata la ricerca dell'ITL nei soggetti asintomatici provenienti da paesi ad alta endemia (incidenza stimata di TB >100/100.000*), presenti in Italia da meno di 5 anni, nell'ambito dell'assistenza primaria garantita dai MMG/PLS o attraverso gli ambulatori dedicati.

(ASID 2016; NICE 2016; USPSTF 2016; HPSC 2015; WHO 2015; PHAC 2014; Pottie et al. 2011; Ministero della Salute 2010)

Grado A

R3.2 – Test di riferimento per la ricerca dell'ITL è il TST o l'IGRA, quest'ultimo indicato in particolare nei casi di pregressa vaccinazione e nei soggetti immunodepressi. Entrambi i test, usati singolarmente, sono idonei per identificare i soggetti eleggibili per la terapia.

(ASID 2016; NICE 2016; USPSTF 2016; HPSC 2015; WHO 2015; PHAC 2014; Pottie et al. 2011; Ministero della Salute 2010)

Può anche essere considerato l'uso sequenziale dei due test: primo screening con TST e conferma della positività al TST con IGRA, considerando eleggibili per la terapia i soggetti positivi a entrambi i test.

(NICE 2016; Ministero della Salute 2010)

Nei bambini di età <5 anni, la ricerca deve essere effettuata mediante il TST.

(ASID 2016) **Grado A**

R3.3 – È da considerarsi positivo un TST con diametro dell'infiltrato ≥ 10 mm. Nei casi di grave malnutrizione e di sieropositività all'HIV, e nei recenti contatti con malati di TB**, si considera clinicamente significativo un diametro ≥ 5 mm.

(ASID 2016; HPSC 2015; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

R3.4 – La terapia per l'ITL deve essere offerta a tutte le persone positive allo screening, dopo aver escluso la malattia attiva, ed effettuata nell'ambito di programmi per il monitoraggio e il supporto al completamento del *follow up*.

(ASID 2016; NICE 2016; HPSC 2015; PHAC 2014; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

* Limite superiore dell'intervallo di confidenza (vedi Allegato).

** Rispetto alle modalità di gestione dei contatti di caso, si rimanda alle specifiche linee guida del Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1221_allegato.pdf.

Bibliografia

ASID – Australasian Society for Infectious Disease, RHeaNA – Refugee Health Network of Australia 2016. Recommendations for comprehensive post-arrival health assessment for people from refugee-like backgrounds.

Campbell JR, Krot J et al. 2015. A systematic review on TST and IGRA tests used for diagnosis of LTBI in immigrants. *Mol Diagn Ther*; 19(1):9-24.

Campbell JR, Chen W et al. 2015. Latent tuberculosis infection screening in immigrants to low-incidence countries: a meta-analysis. *Mol Diagn Ther*; 19(2):107-17.

Campbell JR, Sasitharan T et al. 2015. A systematic review of studies evaluating the cost utility of screening high-risk populations for latent tuberculosis infection. *Appl Health Econ Health Policy*; 13:325-40.

HPSC – Migrant Health Assessment, Sub-committee of Health Protection Surveillance Centre, Scientific Advisory Committee 2015. Infectious Disease. Assessment for Migrants.

Ministero della Salute 2010. Aggiornamento delle raccoman-

dazioni per le attività di controllo della tubercolosi. Politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence 2016. Tuberculosis. Prevention, diagnosis, management and service organization.

Nienhaus A, Schablon A et al. 2011. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Services Research*; 11:247.

PHAC – Public Health Agency of Canada 2014. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition.

Pottie K, Greenaway C et al. 2011. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugee. *Can Med Assoc J*; 183(12):E824-925

US Preventive Services Task Force 2016. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*; 316(9):962-9.

WHO 2015. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization.

Aderenza al trattamento e completamento del *follow up*

• Quesito 4a •

Quali strategie sono indicate per incrementare l'aderenza al trattamento e il completamento del *follow up* per la malattia tubercolare nella popolazione immigrata?

Totale documenti reperiti	91
Documenti valutati	15
Documenti inclusi	9
(5 revisioni sistematiche, 3 linee guida e 1 <i>consensus conference</i>)	

• Quesito 4b •

Quale strategia è indicata per incrementare l'aderenza al trattamento e il completamento del *follow up* per l'infezione tubercolare latente nella popolazione immigrata?

Totale documenti reperiti	46
Documenti valutati	11
Documenti inclusi	8
(2 revisioni sistematiche, 5 linee guida e 1 <i>consensus conference</i>)	

Sintesi delle evidenze

Malattia tubercolare

La revisione sistematica di de Vries et al. (2017) [valutazione PRISMA: alta], basata su 37 studi, ha l'obiettivo di identificare barriere e facilitazioni all'utilizzo dei servizi di diagnosi e cura della tubercolosi da parte delle popolazioni *hard-to-reach*, come i migranti e i rifugiati. La revisione individua nello stigma associato alla malattia tubercolare una delle principali barriere presenti in quasi tutte le popolazioni migranti. Altri ostacoli sono rappresentati dalla bassa percezione della propria suscettibilità alla tubercolosi – il non considerarsi a rischio di malattia tubercolare può infatti ritardare l'accesso ai servizi di assistenza in caso di insorgenza di sintomi – e da impedimenti strutturali e clinico-organizzativi. Tra questi ultimi, si annoverano la bassa disponibilità di servizi sanitari, gli errori diagnostici, la scarsa formazione degli operatori sanitari, la gestione carente del *follow up* e la mancanza di coordinamento durante il percorso assistenziale; per le popolazioni migranti, infine, devono essere considerate anche le barriere culturali e linguistiche. La revisione non ha riscontrato, invece, forti evidenze su eventuali elementi percepiti come facilitazioni rispetto alla diagnosi e all'aderenza al trattamento. Nonostante ciò, i fattori che si dimostrano in grado di contribuire al miglioramento dell'accesso all'assistenza sanitaria sono: l'esistenza di reti di supporto sociale; l'utilizzo di *team* multidisciplinari; la disponibilità di servizi gratuiti di cura e trasporto; le attività di offerta attiva mediante *équipe* itineranti; il ricorso ai cosiddetti *peer educator* ("educatori alla pari", ossia persone appartenenti alla stessa comunità dei pazienti, che hanno vissuto analoghe situazioni di difficoltà) e la presenza di operatori sanitari adeguatamente formati, anche in relazione al diverso *background* culturale e alle differenze di genere. In generale, un approccio centrato sul paziente si dimostra efficace nel migliorare l'adesione al trattamento, così come l'utilizzo di interpreti o personale bilingue nella presa in carico di pazienti immigrati. Infine, la revisione individua nel supporto fornito da infermieri, familiari e amici, uno dei principali fattori per una migliore adesione al trattamento.

La revisione sistematica di Lin e Melendez-Torres (2016) [valutazione PRISMA: alta], il cui obiettivo è valutare i determinanti della bassa aderenza alla terapia antitubercolare nella popolazione migrante, ha evidenziato come principali fattori di rischio l'età avanzata, la condizione di irregolarità e alcuni fattori sociali, quali la reclusione in carcere (attuale o pregressa) – anche se con evidenze non consistenti in tutti gli studi inclusi nella revisione – e l'aver vissuto senza una fissa dimora. In particolare, la condizione di irregolarità giuridica è il fattore maggiormente riportato in letteratura, su cui focalizzare gli interventi a sostegno di una migliore adesione al trattamento. La revisione sistematica, peraltro, non riporta evidenze sull'efficacia degli interventi per aumentare la *compliance*.

L'*Health Evidence Network Synthesis Report 46* del WHO (2016) [valutazione PRISMA: accettabile], a seguito di una revisione sistematica della letteratura, raccomanda, oltre allo sviluppo di servizi sanitari culturalmente sensibili, anche la raccolta routinaria di dati sui migranti in base a un set di variabili concordate a livello dei sistemi informa-

tivi sanitari nazionali, e l'analisi dei dati di accesso ed erogazione di cure ai migranti. Si consiglia, inoltre, l'offerta di servizi gratuiti per la diagnosi e la cura delle malattie infettive, tanto per l'emergenza, quanto per la medicina di base.

La revisione di Tankimovich (2013) [valutazione PRISMA: accettabile] ha come obiettivo l'identificazione delle principali barriere nell'accesso al trattamento e gli interventi efficaci per migliorare la diagnosi e il trattamento della TB tra i migranti e le persone senza fissa dimora. Secondo quanto emerge dalla revisione di 22 studi, le barriere sono riconducibili a una "dinamica complessa" in cui giocano un ruolo determinante non solo le condizioni socio-economiche, ma anche fattori culturali e di status giuridico della popolazione *target*. In particolare, vengono segnalate difficoltà nel contattare i pazienti per la loro accentuata mobilità e per la condizione di irregolarità, bassa raggiungibilità dei servizi sanitari, inadeguate conoscenze sulla TB, presenza di barriere culturali ed eventuali comorbidità (ad esempio, HIV). Tra gli approcci suggeriti per migliorare l'accesso al trattamento, la revisione riporta: incentivi di tipo economico e non (ad esempio, sussidi per terapie); maggiore accessibilità dei servizi sanitari, sia in termini di dislocazione territoriale che di costi; implementazione di interventi di tipo bio-psico-sociale che tengano conto dei valori culturali espressi dalla popolazione *target*. La revisione sottolinea l'importanza di integrare i tre approcci sopra descritti – incentivi, accessibilità, sensibilità culturale – attraverso il coordinamento di diversi attori (governi, istituzioni accademiche, organizzazioni comunitarie e private).

Abarca et al. (2013), in una revisione sistematica di studi qualitativi sulla percezione, la conoscenza, gli atteggiamenti e i comportamenti dei migranti nei confronti della TB [valutazione PRISMA: accettabile], evidenziano che i fattori fondamentali per facilitare l'aderenza al trattamento sono il supporto familiare e l'instaurarsi di una relazione positiva con il personale sanitario. In particolare, la comprensione degli aspetti culturali, l'empatia da parte del personale e la fiducia dei migranti nel professionista sanitario sono fattori chiave per favorire la diagnosi e l'aderenza alle terapie. La revisione identifica come barriere per l'aderenza al trattamento l'eccessiva durata della terapia anti-tubercolare, gli effetti collaterali, l'eventuale assenza di sintomi di malattia, la stigmatizzazione, la difficoltà di raggiungere i centri medici e di rispettare orari rigidi.

La LG dell'ECDC (2016) [valutazione AGREE: 6/7] sul controllo della tubercolosi in popolazioni vulnerabili e *hard-to-reach*, relativamente all'aderenza al trattamento e al *follow up* in queste popolazioni, raccomanda come migliore procedura un *case-management* "potenziato" (*enhanced case management*), ossia in grado di tener conto delle caratteristiche e dei bisogni della popolazione *target*. In alcuni contesti, l'impiego di *équipe* itineranti che svolgono attività di *outreach* può essere utile per raggiungere i pazienti. Anche il coinvolgimento di assistenti sociali e altri professionisti non clinici è risultato efficace per migliorare il completamento del trattamento. L'ECDC, inoltre, suggerisce il rafforzamento della comunicazione tra pazienti e servizi di assistenza, così come la collaborazione tra i servizi sanitari stessi. Per migliorare il completamento del trattamento possono essere previsti incentivi, sia monetari che materiali, che sembrano avere effetti positivi a breve termine sull'aderenza clinica in popolazioni vulnerabili, anche se non è chiaro il loro ruolo nell'aderenza a lungo termine. Pur in assenza di evidenze

in letteratura, la LG sottolinea l'importanza di assicurare ai pazienti senza dimora un adeguato alloggio durante il periodo della terapia. Inoltre, l'uso di telefoni cellulari e computer può rappresentare un valido strumento per consentire un contatto regolare con i pazienti e migliorare l'aderenza e l'esito del trattamento. Questi dispositivi possono anche essere efficaci se utilizzati per la videosorveglianza diretta del trattamento (*Video Observed Therapy*, VOT) e per sistemi di promemoria. Secondo la LG, la terapia direttamente osservata (*Direct Observed Therapy*, DOT) rappresenta lo standard per tutti i pazienti che necessitino di un *enhanced case management*. Sebbene le evidenze sull'efficacia della DOT siano controverse, i membri del panel si sono espressi all'unanimità sull'importanza di questo strumento per il successo del trattamento. La DOT risulta ancora più efficace quando è in grado di adattarsi con flessibilità alle esigenze specifiche del paziente. Può essere offerta in modo efficace al di fuori delle strutture sanitarie e nei luoghi più accessibili ai pazienti, e può prevedere anche la formazione di un *case manager*, delegando così ad altri professionisti competenti la responsabilità di osservare direttamente l'assunzione dei farmaci da parte dei pazienti. La LG, inoltre, si focalizza sull'educazione sanitaria e sull'aumento della consapevolezza da parte dei pazienti. Alcune barriere (ad esempio, percezioni personali e stigmatizzazione) possono ostacolare l'accesso ai servizi da parte degli individui appartenenti a popolazioni vulnerabili, o possono anche rendere difficile l'avvio o l'adesione al trattamento. L'educazione sanitaria e la sensibilizzazione possono essere supportate da informazioni *evidence-based* sulla tubercolosi in diverse lingue e diversi formati: i media digitali *online* possono includere contenuti video, applicazioni *smartphone* e moduli di apprendimento sul *web*, e stanno via via sostituendo i supporti cartacei più tradizionali, oramai spesso di secondaria importanza rispetto ai messaggi verbali. L'efficacia delle risorse digitali dipende però dall'accesso alle tecnologie da parte dei pazienti. L'ECDC, infine, evidenzia come persone appartenenti alle popolazioni *target*, come gli ex pazienti, possano essere strettamente coinvolti nello sviluppo e nella diffusione della comunicazione e delle risorse didattiche (*peer educator*). I servizi locali potrebbero reclutare, formare e sostenere i *peer educator* e altri rappresentanti delle comunità dei pazienti per lavorare in qualità di "esperti" di tubercolosi.

La LG prodotta dal NICE (2016) [valutazione AGREE: 6/7] riporta raccomandazioni rivolte prevalentemente alla popolazione generale, ma in alcuni passaggi si fa riferimento a specifici gruppi a rischio, tra cui i migranti. La LG raccomanda di offrire la DOT soprattutto alle persone che mostrano (o hanno mostrato in passato) una bassa aderenza al trattamento. Si raccomanda di identificare tempestivamente un *case manager* dopo la diagnosi di TB attiva, che sia in grado di valutare le cause della bassa aderenza al piano terapeutico, ponendo attenzione particolare ad alcuni aspetti, quali la paura da parte del paziente di essere stigmatizzato, le credenze culturali e alcuni bisogni specifici. Si raccomanda di raccogliere informazioni di tipo socio-demografico (luogo di nascita, tempo di permanenza nel Paese, situazione abitativa, condizione di irregolarità), di valutare le capacità comunicative (conoscenza della lingua e alfabetizzazione) e le capacità di spostamento e di accesso ai servizi. La LG raccomanda la costituzione di *team* multidisciplinari/multiprofessionali per la gestione della TB, che identifichino

i persi al *follow up* o coloro che interrompono l'iter diagnostico. Tali *équipe* dovrebbero anche adottare strategie per incoraggiare le persone a completare il trattamento, quali: l'invio di lettere o messaggi, telefonate o utilizzo di *app* per inviare dei promemoria, il *counselling* per l'educazione sanitaria, la distribuzione di materiale informativo di qualità, la realizzazione di visite domiciliari, l'adozione di strategie di monitoraggio della *compliance* (quali test delle urine a campione o la conta delle pillole) e il supporto sociale e psicologico anche per i familiari. Si raccomanda, inoltre, che i *team* contribuiscano alla diffusione, nei gruppi a maggior rischio, di conoscenze sulla TB, incluse informazioni sul trattamento, attraverso la collaborazione con organizzazioni sociali e di volontariato che supportino i pazienti durante la terapia. La LG raccomanda che gli organismi preposti al controllo della TB tengano conto delle barriere nell'accesso al trattamento, in particolare stigmatizzazione, difficoltà di utilizzo dei servizi (sia in termini di dislocazione geografica che di orario d'apertura) e difficoltà linguistiche e culturali. Sono, inoltre, presenti delle raccomandazioni specifiche per garantire l'aderenza al trattamento nei centri di espulsione: in particolare, si raccomanda di valutare se al momento dell'arrivo il paziente sia in terapia antitubercolare, e di identificare un *case manager* con cui il personale sanitario dei centri deve coordinarsi per garantire la continuità del trattamento.

La LG prodotta dall'HPSC (2014) sulla gestione e il controllo della TB in Irlanda [valutazione AGREE: 3/7] raccomanda una gestione incentrata sul paziente, che tenga conto di tutte le sue esigenze. Ad esempio, i centri dovrebbero disporre per i pazienti stranieri di interpreti qualificati per fornire informazioni rilevanti nella lingua madre. Si raccomanda di prevedere un *case management* attivo dei pazienti con TB, individuando un operatore sanitario per la presa in carico e il *follow up* del paziente per tutta la durata del trattamento, in modo da monitorarne l'aderenza. La LG raccomanda, inoltre, di dare priorità alla strutturazione di un programma nazionale di DOT, per garantire una gestione e un controllo più efficaci dei casi di malattia tubercolare. Sebbene tali raccomandazioni valgano per tutta la popolazione, gli autori della LG sottolineano che l'istituzione di un programma nazionale di DOT è di cruciale importanza per il controllo della TB tra i migranti.

Nella *consensus conference* italiana sul contrasto della tubercolosi negli immigrati provenienti da paesi ad alta endemia tubercolare, recepita dal Ministero della Salute nel 2010, le raccomandazioni relative al quesito specifico riguardano: la presa in carico del paziente (*case-holding*), il coinvolgimento di figure dedicate alla gestione del caso, compresi i mediatori culturali, e interventi per migliorare l'adesione. Relativamente alla presa in carico del paziente, gli autori della *consensus* raccomandano ai responsabili delle politiche sociali e sanitarie di considerare il *case-holding* come una misura centrale di salute pubblica. È infatti essenziale che ciascun paziente venga seguito per tutta la durata del trattamento (incluso il *follow up*), in caso di trasferimento ad altro servizio, anche fuori regione, per assicurare un'elevata adesione al trattamento. Laddove necessario, è inoltre essenziale che i servizi sociali contribuiscano alla presa in carico dei pazienti con TB, anche prevedendo, in fase di trattamento, forme di accoglienza e accompagnamento sociale. Per quanto concerne la gestione del caso, si raccomanda ai

responsabili del trattamento della TB di assicurare modalità che tengano conto delle specificità culturali, avvalendosi di servizi di traduzione e soprattutto di mediazione culturale o, ove opportuno, coinvolgendo persone significative per il paziente. Deve essere assicurato, inoltre, il collegamento fra le diverse strutture, i servizi e gli operatori coinvolti nell'assistenza al paziente con TB, per garantirne la gestione unitaria durante il trattamento. Viene sottolineata anche l'importanza strategica del coinvolgimento delle organizzazioni e delle strutture non governative e di volontariato. Si raccomanda, infine, un'adeguata formazione del personale sanitario e sociale coinvolto nei programmi di sorveglianza e controllo della TB. Per quanto riguarda gli interventi di miglioramento dell'adesione, si sottolinea l'importanza di coinvolgere i pazienti nelle decisioni terapeutiche già all'inizio del trattamento e di individuare un operatore sanitario di riferimento. Si raccomanda che i servizi che si occupano della cura della tubercolosi prendano in considerazione i seguenti interventi per migliorare l'aderenza al trattamento: accessibilità dei servizi sanitari interessati; semplificazione della terapia attraverso l'uso di associazioni di farmaci; gratuità, consegna diretta dei farmaci e definizione di piani terapeutici; pianificazione delle modalità di *follow up* del paziente per le visite successive, realizzata attraverso l'integrazione tra tutti i professionisti e i servizi interessati (medici ospedalieri, medici del territorio, dipartimento di sanità pubblica, centri di volontariato, ecc.); definizione delle azioni da intraprendere in caso di mancata adesione (chiamata telefonica, lettere di richiamo, visita domiciliare, coinvolgendo se necessario il mediatore culturale); offerta di un'azione di *counselling*; predisposizione e consegna di materiale informativo in lingua; promozione della gestione di un diario da parte del paziente; utilizzo di sistemi di monitoraggio dell'assunzione dei farmaci (ad esempio, il conteggio delle pillole mancanti, l'esame delle urine, ecc.). In particolari gruppi di pazienti (scarsa aderenza dimostrata in un precedente trattamento, soggetti senza fissa dimora, tubercolosi multiresistente) o qualora non siano stati efficaci gli interventi sopra elencati, è raccomandata la DOT, da effettuare presso il domicilio del paziente o comunque in luoghi facilmente accessibili, da parte di operatori sanitari o di altre figure, ad esempio i familiari. Nei pazienti già trattati o con TB multiresistente, è indispensabile che la DOT sia attuata da un operatore sanitario.

Infezione tubercolare latente

La revisione sistematica di Stuurman et al. (2016) [valutazione PRISMA: alta] ha come obiettivo la valutazione degli interventi in grado di facilitare l'inizio del trattamento per l'infezione tubercolare latente (ITL) e di migliorare l'aderenza al piano terapeutico e il completamento del *follow up*. La revisione non è incentrata in maniera specifica sui migranti, ma li ricomprende tra i gruppi a rischio. Viene sottolineato come alcuni interventi, in particolare l'adozione di regimi terapeutici brevi e le attività in ambito sociale (formazione, *peer counselling* e interventi culturali), abbiano un effetto positivo sull'aderenza e il completamento. L'efficacia di altri interventi, quali gli incentivi economici e la DOT, è invece dipendente dalla popolazione *target* e dal *setting* di utilizzo.

La revisione sistematica di Hirsch-Moverman et al. (2008) [valutazione PRISMA: accettabile] ha esaminato 78 studi con l'obiettivo di misurare l'aderenza e il tasso di

completamento del piano terapeutico per l'ITL, e individuare strategie per migliorare l'aderenza stessa. La revisione non riguarda una specifica popolazione, ma molti studi inclusi sono stati condotti su migranti, rifugiati e altre popolazioni a rischio. Non emergono evidenze conclusive rispetto alle diverse strategie adottate per migliorare l'aderenza al trattamento, quanto piuttosto indicazioni a sostegno di interventi che, in alcuni contesti, si sono rivelati efficaci, ma che necessitano di ulteriori verifiche in ordine all'applicabilità e all'affidabilità in ambiti differenti. Secondo la revisione, il beneficio in termini di *compliance* ottenuto con l'utilizzo di regimi terapeutici più brevi non compensa il maggior rischio di epatotossicità. Anche la DOT, tradizionalmente utilizzata per promuovere l'aderenza a regimi multifarmaco per la malattia tubercolare, è stata valutata molto meno in riferimento alla monoterapia per ITL e oltretutto con risultati variabili. In generale, nonostante la tendenza a osservare una maggiore *compliance* con la DOT rispetto alla terapia autosomministrata, i tassi di completamento del *follow up*, valutati nell'ambito di studi comparativi, rimangono subottimali (da un minimo di 44% a un massimo di 80%). Secondo gli autori, alcuni incentivi (monetari e non) possono facilitare l'inizio e il completamento del trattamento, così come gli interventi educazionali che mostrano un'efficacia uguale, se non superiore, a quella ottenuta con gli incentivi. Entrambe queste strategie necessitano però di ulteriori conferme. Altri interventi, come le valutazioni del contesto e delle circostanze in cui si trovano i pazienti e i servizi di *counselling*, si sono rivelati efficaci in alcuni *setting*, ma necessitano anch'essi di ulteriori conferme. Infine, il *peer support*, spesso selezionato in base all'etnia o all'orientamento sessuale del paziente, potrebbe essere utile, ma anche in questo caso i risultati nei diversi studi non si sono rivelati omogenei.

La LG australiana pubblicata dall'ASID e dal RHeaNA (2016) [valutazione AGREE: 6/7] fornisce indicazioni sulla valutazione sanitaria dei rifugiati arrivati in territorio australiano. Si sottolinea la necessità che i pazienti sottoposti a terapia per ITL comprendano la differenza tra lo stato di infezione e la malattia in fase attiva, nonché i vantaggi, gli effetti collaterali e la durata del trattamento. Occorre fornire informazioni in una lingua comprensibile al paziente e/o informazioni visive sul trattamento e gli effetti secondari, e controllare ove possibile attraverso il *teach-back* (tecnica che permette di accertare la comprensione di concetti da parte dei pazienti, chiedendo loro di descrivere quello che hanno appena sentito o visto). L'ASID suggerisce il trattamento dell'infezione latente, sottolineando che questo dovrebbe essere incoraggiato ma non è obbligatorio; peraltro, i pazienti devono essere assicurati sul fatto che la loro decisione di sottoporsi alle cure non pregiudicherà in alcun modo il rinnovo del permesso di soggiorno o la richiesta di asilo. Si raccomanda, inoltre, di sottoporre le persone trattate per ITL a controlli periodici, al fine di verificare la corretta assunzione del trattamento e incoraggiare l'adesione. Occorre informare i pazienti rispetto alla necessità di contattare gli operatori sanitari alla comparsa dei primi effetti collaterali (ad esempio, rash, anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, astenia persistente e urine ipercromiche), in modo da interrompere tempestivamente il trattamento. Allo scopo di migliorare l'aderenza nei bambini, la LG suggerisce che sia lo stesso servizio a farsi carico dell'intero nucleo familiare e a gestire i contatti di caso.

La LG prodotta dal NICE (2016) [valutazione AGREE: 6/7] prende in considerazione la gestione della TB attiva e della ITL nella popolazione generale, includendo anche alcune raccomandazioni di una precedente LG che valutava la tubercolosi nelle popolazioni vulnerabili, tra cui migranti e rifugiati. La LG raccomanda di coinvolgere attivamente fin dall'inizio i pazienti nelle scelte terapeutiche, sottolineando l'importanza della continuità delle terapie. Si raccomanda, inoltre, la costituzione di *team* multidisciplinari/multiprofessionali per la gestione della TB, che identifichino i persi al *follow up* o coloro che interrompono l'iter diagnostico. Tali *équipe* dovrebbero anche implementare strategie volte a incoraggiare le persone a completare il trattamento; alcuni esempi includono l'invio di lettere o messaggi, telefonate o l'utilizzo di *app* per l'invio di promemoria, il *counselling* per l'educazione sanitaria, la distribuzione di materiale informativo di qualità, l'effettuazione di visite domiciliari, strategie di monitoraggio della *compliance* (quali test delle urine a campione o conta delle pillole), e infine il supporto sociale e psicologico anche per i familiari. Per quanto riguarda i migranti, la LG raccomanda specificamente che gli organismi preposti al controllo della TB tengano conto delle barriere che i migranti incontrano nell'accesso al trattamento, in particolare la stigmatizzazione, delle difficoltà nell'utilizzo dei servizi (sia in termini di dislocazione geografica che di orario d'apertura) e delle esigenze linguistiche e culturali dei pazienti.

Nella LG del WHO (2015) [valutazione AGREE: 6/7] sul *management* dell'infezione tubercolare latente, la revisione sistematica condotta per valutare l'aderenza e il tasso di completamento del piano terapeutico ha prodotto risultati eterogenei e non definitivi. Per alcuni interventi vengono riportate evidenze di efficacia: l'utilizzo di *peer-support* sia tra gli adolescenti che tra gli adulti e un approccio orientato alle esigenze culturali dei singoli pazienti (*cultural case management*). Il *panel* sottolinea quindi l'importanza di programmi nazionali che siano adattati agli specifici contesti e alle caratteristiche della popolazione *target*, al fine di raggiungere un tasso accettabile di aderenza e completamento della terapia.

La LG prodotta dall'HPSC (2014) sulla gestione e il controllo della TB in Irlanda [valutazione AGREE: 3/7] raccomanda di offrire la DOT per promuovere l'aderenza al trattamento della ITL in alcuni gruppi vulnerabili della popolazione, fra cui i migranti provenienti da paesi con un'incidenza di TB ≥ 40 casi per 100.000, persone senza fissa dimora o che fanno uso di droghe per via iniettiva. La LG raccomanda anche attività di *audit* sulla *compliance* alla terapia. Vengono anche suggerite alcune strategie per migliorare l'aderenza al trattamento: distribuzione di informazioni scritte sui possibili effetti collaterali della terapia, prima del suo inizio; telefonate o invio di promemoria ai pazienti prima degli appuntamenti; richiamo immediato dei pazienti che hanno mancato un appuntamento, per evitare l'interruzione della terapia; riduzione dei tempi di attesa in ospedale. È inoltre necessario, durante i controlli mensili, chiedere ai pazienti informazioni sul numero di pillole dimenticate nella settimana precedente, ricordare ai pazienti di portare con sé la confezione dei farmaci e contare le pillole mancanti (non in loro presenza), stressare l'importanza dell'aderenza al trattamento e informare sui possibili effetti collaterali. Viene inoltre sottolineata la necessità di stabilire un rapporto tra paziente e operatore sanitario basato sulla fiducia.

La LG canadese di Pottie et al. (2011) [valutazione AGREE: 6/7] non fornisce raccomandazioni specifiche sulle strategie per migliorare l'aderenza al trattamento della ITL; tuttavia, nel testo si sottolinea l'importanza di realizzare interventi che siano culturalmente orientati. Possibili misure, riportate in alcuni studi, sono: promemoria per i pazienti (lettere, chiamate, DOT); impiego di personale dedicato (*adherence coach*) che parli la stessa lingua dei pazienti; formazione continua dei pazienti e degli operatori sanitari; *case management* culturalmente orientato.

Nella *consensus conference* italiana sul contrasto della tubercolosi negli immigrati provenienti da paesi ad alta endemia tubercolare, recepita dal Ministero della Salute nel 2010, le raccomandazioni sull'aderenza al trattamento per l'ITL sono assimilate a quelle per la TB attiva.

Raccomandazioni

R4.1 – Per migliorare l'aderenza al trattamento, è necessario garantire una gestione del caso integrata e incentrata sulla persona, che assicuri una presa in carico dei pazienti con TB attiva o ITL da parte di un *team* multiprofessionale di operatori sanitari e sociali (ivi compresi i mediatori linguistico-culturali esperti in sanità) e che preveda, ove necessario, forme di accompagnamento sociale.

(de Vries et al. 2017; ECDC 2016; NICE 2016; Stuurman et al. 2016; Tankimovich et al. 2013; Ministero della Salute 2010; WHO 2015) **Grado A**

R4.2 – Al momento della presa in carico, deve essere individuato un operatore sanitario di riferimento per il paziente in tutte le fasi del percorso diagnostico-terapeutico (*case manager*).

(ECDC 2016; NICE 2016; HPSC_4_1; Pottie et al. 2011; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

R4.3 – Si raccomanda agli operatori socio-sanitari di offrire un *counselling* culturalmente orientato (anche attraverso la predisposizione di materiale informativo multilingue), per aumentare la consapevolezza dei pazienti in merito alla malattia attiva e all'ITL, e all'importanza di seguire le indicazioni terapeutiche.

(ASID 2016; ECDC 2016; NICE 2016; Stuurman et al. 2016; WHO 2015; HPSC 2014; Pottie et al. 2011; Ministero della Salute 2010; Hirsch-Moverman et al. 2008) **Grado A**

R4.4 – Al fine di garantire un supporto nel *follow up*, può essere utile coinvolgere persone significative per il paziente o membri della comunità di appartenenza, adeguatamente formati (*peer educator*).

(de Vries et al. 2017; ECDC 2016; Stuurman et al. 2016; Abarca et al. 2013; WHO 2015; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

R4.5 – Le strategie da prendere in considerazione per il miglioramento dell'aderenza al trattamento includono:

- il ricorso, ove possibile, a regimi di trattamento semplificati attraverso l'uso di combinazioni di farmaci a dosi fisse;
- i contatti frequenti con il paziente per incoraggiarlo a seguire il trattamento e a presentarsi con regolarità ai controlli (chiamate telefoniche, lettere promemoria ed eventuali visite domiciliari);
- l'erogazione diretta e gratuita dei farmaci;
- il monitoraggio dell'assunzione dei farmaci, mediante l'utilizzo di diari della terapia.

(ASID 2016; ECDC 2016; NICE 2016; WHO 2016; HPSC_4_1; Pottie et al. 2011; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

R4.6 – La terapia direttamente osservata (DOT) è raccomandata nei casi di fallimento terapeutico e ritrattamento, o in soggetti a rischio per bassa aderenza (ad esempio, persone con disturbi psichiatrici, senza dimora o tossicodipendenti), soprattutto in presenza di TB multiresistente o HIV-associata. La DOT può essere effettuata da operatori sanitari o *caregiver* opportunamente formati, ove possibile presso il domicilio del paziente, o comunque in luoghi a lui facilmente accessibili.

(ECDC 2016; NICE 2016; HPSC_4_1; Pottie et al. 2011; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

R4.7 – È da preferire l'utilizzo di regimi terapeutici brevi per aumentare l'aderenza al trattamento dell'ITL, prestando comunque particolare attenzione al rischio di epatotossicità.

(Stuurman et al. 2016) **Grado A**

R4.8 – Per assicurare la continuità assistenziale, si raccomanda l'integrazione dei diversi servizi di diagnosi e cura, ospedalieri e territoriali, anche a livello interregionale e tra paesi, attraverso l'uso di strumenti informativi per la registrazione e la condivisione dei dati sanitari, fatte salve le esigenze di tutela della *privacy* del paziente.

(WHO 2016; Ministero della Salute 2010) **Grado B**

Bibliografia

Abarca TB, Pell C et al. 2013. Tuberculosis in migrant populations. A systematic review of the qualitative literature. *PloS one*; 8(12):e82440.

ASID – Australasian Society for Infectious Disease, RHeaNA – Refugee Health Network of Australia 2016. Recommendations for comprehensive post-arrival health assessment for people from refugee-like backgrounds.

De Vries SG, Cremers AL et al. 2017. Barriers and facilitators to the uptake of tuberculosis diagnostic and treatment services by hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: a systematic review of qualitative literature. *Lancet Infect Dis*; 17(5):e128-e143.

ECDC – European Centre for Diseases Control and Prevention 2016. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations.

Hirsch-Moverman Y, Daftary A et al. 2008. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis*; 12(11):1235-54.

HPSC – Health Protection Surveillance Centre, National TB Advisory Committee 2014. Guidelines on the Prevention and Control of Tuberculosis in Ireland 2010 (Amended 2014).

Lin S, Melendez-Torres GJ 2016. Systematic review of risk factors for nonadherence to TB treatment in immigrant populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 110(5):268-80.

Ministero della Salute 2010. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi. Politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence 2016. Tuberculosis. Prevention, diagnosis, management and service organization.

Pottie K, Greenaway C et al. 2011. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugee. *Can Med Assoc J*; 183(12):E824-925.

Stuurman AL, Noordegraaf-Schouten MV et al. 2016. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*; 16:257.

Tankimovich M 2013. Barriers to and interventions for improved tuberculosis detection and treatment among homeless and immigrant populations: a literature review. *J Community Health Nurs*; 30(2):83-95.

WHO – World Health Organization 2015. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization.

WHO – World Health Organization 2016. Health Evidence Network Synthesis Report 46. How do variations in definitions of “migrant” and their application influence the access of migrants to health care services? Geneva: World Health Organization.

Vaccinazione antitubercolare nei minori immigrati

• Quesito 5 •

In quali condizioni è indicata l'offerta della vaccinazione antitubercolare ai minori immigrati?

Totale documenti reperiti	33
Documenti valutati	14
Documenti inclusi	10

(8 linee guida e 2 *consensus conference*)

Sintesi delle evidenze

La LG dell'ASID (2017) [valutazione AGREE: 6/7], relativa alla valutazione sanitaria da effettuare su persone con *background* assimilabile a quello dei rifugiati, raccomanda la vaccinazione per la tubercolosi con BCG nei bambini di età inferiore a 5 anni che si recano in paesi a elevata prevalenza di TB (>40 casi/100.000) per periodi superiori a 3 mesi, e nei neonati con storia familiare di lebbra. Inoltre, la vaccinazione deve essere presa in considerazione nei seguenti casi:

- bambini di età <5 anni con genitori o persone presenti in casa che provengano da paesi a elevata prevalenza;
- bambini e adolescenti di età <16 anni, esposti a tubercolosi polmonare attiva, quando la terapia preventiva non sia possibile o sia stata completata, se il TST rimane negativo;
- bambini di età <5 anni che si recano in aree a elevata prevalenza per periodi superiori a 6 settimane, o superiori a 3 mesi nel caso di bambini/adolescenti di età 5-16 anni;
- bambini e adolescenti di età <16 anni che viaggiano regolarmente in aree a elevata prevalenza.

In ogni caso, il vaccino non deve essere somministrato qualora vi siano evidenze (o cicatrici) di pregressa vaccinazione antitubercolare, o siano presenti condizioni di immunosoppressione, segni di infezione tubercolare (TST ≥ 5 mm) o altre controindicazioni. Trattandosi di un vaccino vivo attenuato, bisogna sempre valutare attentamente eventuali gravidanze in corso. I neonati con più di 6 mesi dovrebbero essere sottoposti al TST prima di procedere con la vaccinazione.

Un'altra LG australiana, pubblicata dall'AUGOV (2015) [valutazione AGREE: 5,5/7], non raccomanda la vaccinazione antitubercolare nella popolazione generale, ma identifica alcuni gruppi maggiormente a rischio di tubercolosi, per i quali la vaccinazione dovrebbe essere presa in considerazione. Tra questi rientrano i bambini nati in Australia da genitori immigrati provenienti da paesi ad alta incidenza di TB (>40 casi/100.000/anno) e i bambini (in particolare quelli di età <5 anni) che devono recarsi per lunghi periodi in paesi ad alta incidenza di TB.

Il *report* australiano del *National Tuberculosis Advisory Committee* (2013) [valutazione

AGREE: 3/7] fornisce un aggiornamento sul ruolo della vaccinazione antitubercolare nella popolazione generale, con un focus sui gruppi a maggior rischio, tra cui i migranti. Il *report* non raccomanda la vaccinazione BCG di *routine* in neonati e bambini figli di immigrati, ma rimanda a specifiche situazioni di rischio. Ad esempio, la vaccinazione viene raccomandata nei neonati e nei bambini di età ≤ 5 anni, che si recano per periodi prolungati nei paesi di origine dei genitori. Inoltre, la vaccinazione può essere considerata nei bambini di età > 5 anni che si recano per lunghi periodi in aree endemiche. In ogni caso, la vaccinazione dovrebbe avvenire sempre previa esecuzione del test TST, tranne che nei neonati minori di 6 mesi che non abbiano storia di contatti con tubercolosi. La vaccinazione non dovrebbe infatti essere somministrata a persone con TST ≥ 5 mm. La rivaccinazione, inoltre, non è mai raccomandata, indipendentemente dall'esito del TST.

La LG della PHAC (2014) [valutazione **AGREE: 4/7]** raccomanda, nelle comunità ad alta incidenza, la vaccinazione antitubercolare in neonati che non presentino segni di infezione da HIV o condizioni di immunodeficienza. Se la vaccinazione è ritardata oltre il 6° mese di vita, è necessario accertarsi che i soggetti siano negativi al TST. Per i bambini di età compresa tra 2 e 6 mesi, viene suggerita una valutazione individuale sull'opportunità di effettuare il TST prima della vaccinazione BCG. Inoltre, l'agenzia canadese raccomanda la vaccinazione anche nei neonati che soggiornano per periodi prolungati in aree con elevata incidenza di TB o con evidenze epidemiologiche di TB multiresistente.

La LG per le vaccinazioni del Ministero della Salute neozelandese (2017) [valutazione **AGREE: 3/7]** raccomanda la vaccinazione con BCG nei bambini a maggior rischio di TB, e in particolare:

- neonati che sono in contatto con persone (genitori o altri parenti o persone addette alla cura) che negli ultimi 5 anni hanno trascorso un periodo di almeno 6 mesi in un paese con incidenza di TB $\geq 40/100.000$;
- neonati che vivono con persone che abbiano una TB attiva o un'anamnesi positiva per TB;
- neonati e bambini di età inferiore o uguale a 5 anni che trascorreranno un periodo di almeno 3 mesi in un paese ad alta incidenza.

Qualora questi bambini non siano stati vaccinati in età neonatale, la vaccinazione può essere procrastinata a partire dai 6 mesi di età fino ai 5 anni, previa valutazione con TST per escludere l'infezione.

La LG elaborata dal NICE (2016) sulla gestione della TB nel Regno Unito [valutazione **AGREE: 6/7]** raccomanda di offrire la vaccinazione antitubercolare a tutti i migranti di età < 16 anni provenienti da paesi con incidenza di TB $\geq 40/100.000$ o a quelli di età compresa fra 16 e 35 anni provenienti da paesi con incidenza $\geq 500/100.000$. In entrambi i casi, è necessario accertarsi che i soggetti siano negativi al TST e non abbiano né documentazione vaccinale, né prova di pregressa vaccinazione (cicatrice sul braccio). La LG raccomanda, inoltre, di offrire la vaccinazione con BCG a persone ≤ 35 anni, non vaccinate precedentemente e negative al TST, che devono trascorrere un periodo superiore a 3 mesi in un paese ad alta incidenza.

La LG dell' HPSC irlandese (2015) [valutazione **AGREE: 5/7]** raccomanda di offrire

la vaccinazione antitubercolare ai bambini immigrati di recente arrivo (anche a basso rischio di TB), di età <16 anni e negativi allo screening con TST (<6mm), tenendo anche conto del loro eventuale stato di sieropositività all'HIV (il vaccino BCG è controindicato in tutti i soggetti sieropositivi). La LG inoltre raccomanda la vaccinazione degli adulti fino a 35 anni, se appartenenti a specifici gruppi ad alto rischio, nel caso in cui risultino negativi a TST o a IGRA, o non possiedano né documentazione certa attestante la vaccinazione antitubercolare, né cicatrice vaccinale.

La LG per lo sviluppo di programmi nazionali per il controllo della tubercolosi prodotta dalla WHO (2008) [valutazione AGREE: 4,5/7] raccomanda l'offerta della vaccinazione antitubercolare a neonati e bambini entro il primo anno di vita, appartenenti a gruppi ad alto rischio di malattia tubercolare, o a bambini di età >1 anno se negativi al TST.

La *consensus conference* italiana sul contrasto della tubercolosi negli immigrati provenienti da paesi ad alta endemia tubercolare, recepita dal Ministero della Salute nel 2010, a proposito della vaccinazione antitubercolare nei bambini, raccomanda di vaccinare neonati e bambini di età <5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora ogni altra misura (incluso l'allontanamento del caso) sia fallita o impossibile da attuare. La *consensus* raccomanda, inoltre, la vaccinazione in neonati e bambini di età <5 anni nati in Italia che si recano per periodi superiori a 6 mesi in un paese con incidenza di TB >100 casi/100.000, o in neonati di età <5 anni, se appartenenti a una comunità a elevato rischio di tubercolosi.

La *consensus conference* di Montagnani et al. (2016) descrive le raccomandazioni di un gruppo di società scientifiche italiane riguardo all'uso pediatrico del vaccino BCG in Italia, alla sua interferenza con il test TST e alla popolazione *target* della vaccinazione. Il documento raccomanda la vaccinazione per tutti i bambini di età <5 anni, provenienti da aree ad alta endemia per TB, o i cui genitori provengono da un'area endemica. La vaccinazione è raccomandata anche per i bambini di età <5 anni che siano stati in contatto con un caso familiare di TB. Per i bambini di età >6 mesi, è raccomandata l'esecuzione del test TST prima dell'effettuazione della vaccinazione, che non va somministrata in caso di positività.

Raccomandazioni

R5.1* – La vaccinazione è raccomandata in neonati e bambini di età <5 anni, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora ogni altra misura (inclusi l'allontanamento del caso e la terapia per ITL) sia impossibile da attuare.

(New Zealand Gov/MoH 2017; ASID 2016; Montagnani et al. 2016; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

R5.2 – Si raccomanda di offrire la vaccinazione antitubercolare a neonati e bambini di età <5 anni che si recano in aree endemiche (incidenza stimata di TB>100/100.000**) per periodi >3 mesi.

(Ministero NZ 2017; ASID 2016; Montagnani et al. 2016; NICE 2016; AUGOV 2015; PHAC 2014; AU_NTAC 2013; Ministero della Salute 2010) **Grado A**

* La presente raccomandazione è in linea con il DPR 465/2001 "Regolamento che stabilisce le condizioni nelle quali è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare".

** Limite superiore dell'intervallo di confidenza (vedi Allegato).

R5.3 – Nei bambini di età >6 mesi, prima di procedere con la vaccinazione antitubercolare si raccomanda di eseguire il TST. In presenza di un diametro dell'infiltrato ≥ 5 mm, la vaccinazione non deve essere effettuata.

(Ministero NZ 2017; ASID 2016; Montagnani et al. 2016; NICE 2016; HPSC 2015; PHAC 2014; AU_NTAC 2013; Ministero della Salute 2010; WHO 2008) **Grado A**

R5.4 – La vaccinazione è controindicata nei casi di:

- **pregressa vaccinazione antitubercolare, confermata da certificazione o evidenza di cicatrice vaccinale; (ASID 2016; NICE 2016; HPSC 2015)**
- **infezione da HIV o altre condizioni di immunosoppressione.**

(ASID 2016; HPSC 2015) **Grado A**

Bibliografia

ASID – Australasian Society for Infectious Disease, RHeaNA – Refugee Health Network of Australia 2016. Recommendations for comprehensive post-arrival health assessment for people from refugee-like backgrounds.

Australian Government – Department of Health 2015. The Australian Immunization Handbook. 10th ed.

HPSC – Health Protection Surveillance Centre 2015. Infectious disease assessment for migrant.

Ministero della Salute 2010. Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi. Politiche efficaci a contrastare la tubercolosi nella popolazione immigrata.

Montagnani C, Esposito S et al. for the Italian Pediatric TB Study Group 2016. Recommendations for pediatric tuberculosis vaccination in Italy. Hum Vaccin Immunother; 12(3):644–650.

NTAC – National Tuberculosis Advisory Committee 2013. The BCG vaccine: information and recommendations for use in Australia. Commun Dis Intell Q Rep; 37(1):E65-72.

New Zealand Government – Minister of Health 2017. Immunization Handbook.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence 2016. Tuberculosis. Prevention, diagnosis, management and service organization.

PHAC – Public Health Agency of Canada 2014. Canadian Tuberculosis Standards (7th edition). Canadian Medical Association Journal.

WHO – World Health Organization 2008. Implementing the WHO STOP TB strategy. A handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva: World Health Organization.

Allegato

Paesi con incidenza stimata di tubercolosi >100/100.000 (assumendo come riferimento il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95%).

Paesi	Tasso di incidenza (x 100.000)	IC 95%	
		Limite inferiore	Limite superiore
Sud Africa	834	539	1190
Lesotho	788	510	1125
Swaziland	565	366	807
Corea del Nord	561	432	706
Kiribati	551	425	695
Mozambico	551	356	787
Timor Est	498	322	712
Namibia	489	376	616
Gabon	465	344	604
Papua Nuova Guinea	432	352	521
Mongolia	428	220	703
Indonesia	395	255	564
Centrafricana, Repubblica	391	253	558
Zambia	391	253	558
Cambogia	380	246	543
Congo	379	246	542
Gibuti	378	291	476
Guinea Bissau	373	241	533
Angola	370	240	529
Myanmar	365	267	479
Botswana	356	230	508
Marshall	344	281	413
Congo, Repubblica Democratica	324	210	463
Nigeria	322	189	488
Filippine	322	277	370
Liberia	308	199	440
Sierra Leone	307	198	438
Tanzania	306	146	525
Somalia	274	177	391
Pakistan	270	175	386
Zimbabwe	242	179	314
Madagascar	236	153	337
Kenya	233	189	281
Tuvalu	232	199	267
Bangladesh	225	146	321
India	217	112	355
Camerun	212	137	303
Uganda	202	120	304
Haiti	194	156	235

Paesi	Tasso di incidenza (x 100.000)	IC 95%	
		Limite inferiore	Limite superiore
Malawi	193	104	310
Etiopia	192	142	250
Afghanistan	189	122	270
Laos	182	118	260
Guinea	177	114	252
Gambia	174	131	223
Guinea Equatoriale	172	150	194
Thailandia	172	102	259
Ghana	160	77	273
Costa d'Avorio	159	103	227
Nepal	156	137	176
Bhutan	155	120	196
Ciad	152	98	217
Moldova	152	98	217
Sudan del Sud	146	95	209
Kirghizistan	144	120	170
Capo Verde	139	90	198
Senegal	139	90	198
Vietnam	137	110	166
Micronesia	124	96	157
Burundi	122	79	174
Perù	119	92	150
Bolivia	117	76	167
Nauru	113	97	130
Mauritania	107	69	152
Marocco	107	98	117
Georgia	99	80	120
Sao Tomé e Principe	97	94	100
Niger	95	62	136
Guyana	93	72	117
Ucraina	91	59	130
Malesia	89	77	103
Salomone	89	69	112
Sudan	88	52	133
Tagikistan	87	67	109
Uzbekistan	79	57	105
Eritrea	65	30	113

Fonte: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.57040ALL?lang=en>

L'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà (INMP), in qualità di centro di riferimento della Rete nazionale per le problematiche di assistenza in campo sociosanitario legate alle popolazioni migranti e alla povertà, ha avviato uno specifico programma finalizzato alla produzione di linee guida clinico-organizzative sulla tutela della salute e l'assistenza sociosanitaria alle popolazioni migranti.

Tale programma si incardina all'interno di un Accordo quadro di collaborazione che l'INMP ha siglato con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), a partire dall'esperienza maturata nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), e con la Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM), in quanto unico network scientifico specificamente volto alla tutela della salute degli immigrati e impegnato a sostenere le buone pratiche nell'assistenza sia a livello nazionale che locale, attraverso i propri Gruppi Immigrazione e Salute (GrIS).

