

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO – TORACO –
VASCOLARI E SANITA' PUBBLICA
CORSO DI LAUREA IN ASSISTENZA SANITARIA**

TESI DI LAUREA

**IMPATTO DEL COVID-19 SULLA TUBERCOLOSI
ANALISI DELLA LETTERATURA**

**RELATORE: PROF. SSA TATJANA BALDOVIN
CORRELATORE: DR. DANIELE PETTA**

LAUREANDA: JEENA COCCHETTO

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO – TORACO –
VASCOLARI E SANITA' PUBBLICA
CORSO DI LAUREA IN ASSISTENZA SANITARIA**

TESI DI LAUREA

**IMPATTO DEL COVID-19 SULLA TUBERCOLOSI
ANALISI DELLA LETTERATURA**

**RELATORE: PROF. SSA TATJANA BALDOVIN
CORRELATORE: DR. DANIELE PETTA**

LAUREANDA: JEENA COCCHETTO

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

INDICE

CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE	Pag. 1
1.1 Generalità sulla Tubercolosi	
1.2 OMS e tubercolosi	
1.3 Impatto della pandemia COVID-19 sui servizi sanitari	
CAPITOLO 2 – SCOPO DELLA TESI	Pag. 17
2.1 Razionale	
2.2 Scopo dello studio	
CAPITOLO 3 - MATERIALI E METODI	Pag. 19
3.1 Ricerca bibliografica	
3.2 Criteri di selezione degli articoli	
CAPITOLO 4 – RISULTATI	Pag. 25
4.1 Impatto nei Paesi ad alto reddito	
4.2 Impatto nei Paesi a medio-alto reddito	
4.3 Impatto nei Paesi a medio-basso reddito	
4.4 Impatto nei Paesi a basso reddito	
CAPITOLO 5 – DISCUSSIONE E CONCLUSIONE	Pag. 45
BIBLIOGRAFIA	Pag. 55
SITOGRAFIA	Pag. 59
ELENCO GRAFICI	Pag. 61
ELENCO TABELLE	Pag. 61



**CORSO DI LAUREA
IN ASSISTENZA SANITARIA
POLO DIDATTICO DI CONEGLIANO**

1222-2022
**800
ANNI**



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

ABSTRACT

TITOLO IN ITALIANO: “L’IMPATTO DEL COVID-19 SULLA TUBERCOLOSI: ANALISI DELLA LETTERATURA”

TITOLO IN INGLESE: “IMPACT OF COVID-19 ON TUBERCULOSIS: A LITERATURE REVIEW”

RELATORE: Professoressa Tatjana Baldovin

CORRELATORE: Dottore Daniele Petta

INTRODUZIONE:

L’infezione da SARS-CoV-2 è stata segnalata per la prima volta nel dicembre 2019 a Wuhan, in Cina; in seguito, si è diffusa rapidamente in tutto il mondo, causando al 31 dicembre 2022 la morte di 6.693.473 persone a livello mondiale. Prima della diffusione della pandemia, la tubercolosi (TB) rappresentava la prima causa globale di morte da agenti infettivi. Tale infezione colpisce principalmente l’apparato respiratorio, ma può coinvolgere anche altri organi. La mortalità per tubercolosi, in assenza di trattamento, è di circa il 50%. L’Organizzazione Mondiale della Sanità, tra gli obiettivi da raggiungere entro il 2025, ha previsto per la tubercolosi la riduzione del 50% dell’incidenza, del 75% dei decessi e l’eliminazione dei costi sproporzionati per le persone infette. La diffusione di SARS-CoV-2, tuttavia, ha modificato le abitudini della popolazione e sovraccaricato i sistemi sanitari, causando una concentrazione di risorse per diagnosticare, trattare e prevenire i casi di COVID-19, sacrificando, almeno in parte, le attività di prevenzione, diagnosi e cura rivolte ad altre infezioni.

MATERIALI E METODI:

L’analisi della letteratura scientifica è stata condotta tramite una ricerca attraverso la piattaforma PubMed. Nella stringa di ricerca sono state inserite le parole “COVID-19” o “Sars-CoV-2” associate a “TB” o “Tuberculosis”. Per la scelta degli articoli, ci si è focalizzati sull’impatto di COVID-19 su diagnosi, incidenza, trattamento e prevenzione dell’infezione tubercolare utili per la trattazione del problema in un’ottica di Sanità Pubblica. Sono stati esclusi gli articoli riguardanti le coinfezioni di TBC e SARS-CoV-2. Sono stati analizzati gli articoli pubblicati negli anni 2020-2022. Gli articoli sono stati successivamente esaminati in modo organizzato per valutare le possibili correlazioni tra area geografica, risorse economiche, età, genere e risorse economico-sanitarie e l’impatto di COVID-19. Sono stati analizzati, inoltre, i dati di incidenza, trattamento e mortalità sia per i singoli Paesi che in forma aggregata presenti nei database nazionali e dell’OMS.

RISULTATI:

Dall’analisi è emersa una diminuzione sostanziale e generalizzata delle nuove diagnosi di infezione tubercolare. Parallelamente, è aumentata la mortalità e diminuita l’aderenza terapeutica. Inoltre, è emerso che vi sono differenze nell’impatto, che hanno colpito maggiormente i Paesi con scarse risorse economiche e sanitarie, spesso coincidenti con i Paesi ad alta endemia di tubercolosi, seppure con una notevole variabilità. In alcuni contesti si è rilevato un impatto maggiore per i soggetti in età pediatrica ed anziana.

DISCUSSIONE CONCLUSIONI:

Il COVID-19 ha segnato una svolta negativa nella campagna per la lotta alla tubercolosi promossa dall’OMS. Dall’analisi emerge che, a causa della concentrazione di risorse per rispondere all’improvviso propagarsi della pandemia e alla riduzione della maggior parte delle attività dei servizi sanitari, l’eradicazione della tubercolosi ha subito una battuta d’arresto. Si rende necessario, pertanto, porre nuovamente in rilievo tale problema per attuare strategie che permettano di aumentare l’efficienza diagnostica, l’accessibilità, l’aderenza alla terapia e diminuire conseguentemente la mortalità. Alcuni interventi si sono dimostrati promettenti in quanto ad efficacia e fattibilità ed andrebbero quindi attivamente promossi.

CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE

1.1 Generalità sulla Tuberculosis

La tubercolosi (TB) è una malattia infettiva e contagiosa, il cui agente eziologico principale è il *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), detto comunemente Bacillo di Koch o anche micobatterio tubercolare umano, classificato nella famiglia *Mycobacteriaceae*¹ Altri patogeni appartenenti alla stessa famiglia, occasionalmente, possono causare infezioni nell'uomo, ad esempio *Mycobacterium bovis*, che causa infezioni nei Paesi in cui si consuma latte non pastorizzato. Tutti i micobatteri sono aerobi obbligati e crescono lentamente; la complessa composizione della parete li rende scarsamente permeabili a numerose sostanze, tra cui gli antimicrobici.

La trasmissione del Mtb avviene per via aerea mediante l'emissione di secrezioni respiratorie aerosolizzate (*droplets*) da parte di un individuo con tubercolosi polmonare o delle vie respiratorie superiori, eliminate soprattutto con starnuti e colpi di tosse. Il batterio può sopravvivere all'esterno del corpo umano fino a 8-10 giorni in ambienti poco ventilati ed illuminati.

La contagiosità di un individuo si definisce in base alla quantità di bacilli espulsi nell'aria. In generale, si riduce se la positività dell'espettorato è dettata dal solo esame colturale (crescita su terreni adatti al micobatterio) con l'esame batterioscopico (presenza di micobatteri al microscopio) negativo ed è praticamente assente in presenza di coltura negativa². Le forme di tubercolosi extra polmonare generalmente non sono contagiose.

Entrando nelle vie aeree, i batteri si vanno a depositare nei polmoni dove possono cominciare a crescere e moltiplicarsi. Per poter far sì che la trasmissione avvenga devono esserci delle condizioni essenziali:

- il malato deve essere affetto da TB polmonare attiva (“aperta”);

- la carica batterica deve essere molto elevata;

¹ Barbuti S. Fara G.M., Giammanco G., “Igiene, Medicina Preventiva, Sanità Pubblica”, EdiSES UNIVERSITÀ, 2014

² Borgia G., Gaeta G.B., Gentile I., Coppola N., Malattie infettive e tropicali per Studenti e Medici di Medicina Generale, II edizione, EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI, 2020.

- il malato non deve essere in terapia;
- il ricambio d'aria deve essere scadente o assente.

Il rischio di sviluppare la malattia attiva è determinato da fattori come la suscettibilità individuale alla malattia e la funzione immunitaria cellulo-mediata. A maggior rischio di contrarre l'infezione sono anziani, bambini, diabetici, pazienti trattati con cortisonici ad alto dosaggio o altri farmaci immunosoppressori e persone con deficit immunitario in generale. I fattori di rischio per la trasmissione e la diffusione dell'infezione sono la povertà e il sovraffollamento, mentre i fattori predisponenti alla progressione dell'infezione verso la malattia sono la denutrizione e tutte le condizioni di immunodeficienza.

In seguito al contatto, tuttavia, la maggior parte dei soggetti non sviluppa un'infezione clinicamente manifesta; in una percentuale variabile a seconda dei fattori endogeni, invece, si verifica l'infezione primaria, che può evolvere rapidamente in malattia attiva. La malattia attiva interessa principalmente i polmoni, ma possono essere coinvolte altre parti del corpo ed è caratterizzata dalla formazione di granulomi nei tessuti infetti e da un'accentuata reazione di ipersensibilità cellulo-mediata. La sintomatologia è spesso sfumata e si manifesta con tosse, febbre, dimagrimento. La diagnosi si basa generalmente sullo striscio e sulla coltura dell'espettorato.

La diagnosi di TB polmonare si basa su criteri radiologici, batteriologici e immunologici. I segni e i sintomi della TB variano in funzione della localizzazione, dell'estensione della malattia e dello stadio evolutivo; per questo motivo il sospetto iniziale di TB polmonare deriva da un reperto radiografico anormale in un paziente con sintomatologia respiratoria. Per la conferma, sono raccomandati test microbiologici e molecolari su campioni biologici³, quali l'amplificazione genica real-time (NAAT). In assenza di trattamento efficace nelle fasi attive della TB, questa va incontro ad una cronica progressione e porta al decesso circa il 50% dei soggetti infetti.

Per lo screening della TB, si impiegano il test cutaneo con derivato proteico purificato (PPD) tramite l'intradermoreazione secondo *Mantoux* e il test di rilascio dell'interferone gamma (IGRA). Il test cutaneo sfrutta la reazione di ipersensibilità ritardata che si verifica come conseguenza dell'avvenuto contatto con *M. tuberculosis*; il test IGRA, al contrario, ricerca la

³ "Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica", Circolare n°4 del 13 marzo 1998, Protocollo 400.3/26/1189.

presenza di memoria immunologica verso due antigeni micobatterici specifici nel sangue. La positività del test va a documentare l'avvenuto contatto con il bacillo. La lettura del test cutaneo secondo *Mantoux* avviene dopo 48-72 ore dalla somministrazione.

Il periodo di incubazione del bacillo è di circa 4-12 settimane dal contatto. La rapidità della diagnosi è essenziale per poter iniziare quanto prima la terapia antibiotica e interrompere la catena di trasmissione dell'infezione dal malato alle persone sane. L'infezione può persistere per tutta la vita se in stato latente; il rischio che si verifichi un'evoluzione verso una forma di TB polmonare e/o extra polmonare è massimo nei primi due anni dopo la prima infezione. Il periodo di contagiosità permane fintanto che i bacilli tubercolari sono presenti nell'escreato e in altri fluidi biologici.

I sintomi delle TB polmonare sono tosse, dolore al torace, febbre e sudorazioni notturne. Altri sintomi che si possono manifestare sono stanchezza e debolezza, perdita di peso. I sintomi caratteristici della TB polmonare possono essere lievi per mesi e questo può ritardarne la diagnosi e aumentare la trasmissione dell'infezione.

I provvedimenti da adottare nei confronti del soggetto malato sono:

- l'isolamento respiratorio in stanze separate, dotate di sistemi di ventilazione a pressione negativa fino alla negativizzazione dell'escreato;
- le precauzioni per le secrezioni/drenaggi per le forme di TB extra polmonare;
- la sorveglianza sanitaria per almeno 6 mesi.

Nei confronti di conviventi e di contatti, i provvedimenti da seguire sono:

- sorveglianza sanitaria per i conviventi e i contatti stretti per la ricerca di altri casi di infezione o malattia;
- esecuzione di test alla tuberculina, seguiti da una successiva radiografia del torace per i casi positivi;
- in caso di negatività è necessario ripetere il test a distanza di 2-3 mesi dal momento della cessazione dell'esposizione.

La TB è una malattia prevenibile e trattabile. L'obiettivo del trattamento della TB è perseguire la guarigione del singolo paziente e rendere il paziente portatore non contagioso, giungere al controllo della malattia in un'ottica di salute pubblica ed evitare l'insorgenza di ceppi resistenti². Tra i farmaci di prima linea per l'infezione tubercolare farmaco sensibile si impiegano isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo per 2 mesi, seguiti da ulteriori 4 mesi di trattamento con isoniazide e rifampicina. Per i casi di infezione farmacoresistente, la durata della terapia necessita di un prolungamento fino a 24 mesi, con l'impiego di farmaci di seconda linea.

Per evitare l'insorgenza di ceppi resistenti ai farmaci è necessario effettuare un trattamento regolare e completo. È fondamentale, in tale ottica, migliorare l'aderenza terapeutica dei pazienti, fornendo supporto sociale e psicologico, nonché sorvegliando la corretta assunzione della terapia.

Si stima che, globalmente, 1,7 miliardi di persone siano infettate da *Mycobacterium tuberculosis* e per il 5-15% sviluppino la malattia attiva nel corso della propria vita. In questo modo le persone che presentano infezione tubercolare latente sono un grande "serbatoio umano" per la malattia.

Nell'ottica di una strategia preventiva, è indicato il trattamento di questa forma di infezione asintomatica. I protocolli terapeutici preventivi prevedono l'impiego di farmaci, tra i quali la isoniazide per 6-9 mesi nei casi di sensibilità al farmaco o una combinazione di altri farmaci per durate inferiori.

Per la sorveglianza è fondamentale monitorare gli indicatori di incidenza, prevalenza e mortalità della malattia. È necessario, inoltre, raccogliere i dati relativi alla farmacoresistenza per valutare la qualità del programma di controllo ed indirizzare le scelte terapeutiche nel modo più opportuno.

È inoltre disponibile il vaccino BCG, derivato da un ceppo attenuato di *M. Bovis*. La vaccinazione ha un'efficacia estremamente variabile, specie nell'adulto. Nei bambini, invece, conferisce una certa protezione dalle infezioni disseminate e severe nei primi 2-3 anni di vita: per tale ragione è raccomandato nei contesti ad alta endemia e in alcune popolazioni ad alto rischio nei Paesi a bassa incidenza.

Quando parliamo di tubercolosi, l'obbligo di notificare sia i casi polmonari che extra polmonari in fase contagiosa è estremamente importante, non solo ai fini epidemiologici, ma

anche a scopo preventivo per risalire alle sorgenti d'infezione ed estinguerle tempestivamente tramite isolamento e terapia mirata. In Italia, la segnalazione di un sospetto caso di TB (sia nuovi casi che sospette recidive) deve essere trasmessa dal medico notificatore al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica (SISP) della Zona Territoriale entro 2 giorni. Dalla notifica segue l'indagine epidemiologica che ha lo scopo di definire le caratteristiche del caso, in particolare la contagiosità, di ricercare la possibile fonte e di individuare i contatti ed eventuali casi secondari. L'inchiesta epidemiologica considera le caratteristiche del caso indice (età, forma di TB, risultati degli esami microbiologici e molecolari, sintomi, modalità di contatto) e le caratteristiche dei contatti, per differenziare i contatti stretti da quelli regolari ed occasionali. La notifica dei casi viene successivamente inserita nella piattaforma informativa delle malattie infettive SIRMI.

La prevenzione della TB si basa su misure di tipo igienico-sanitario e prevenendo la malnutrizione mediante regimi dietetici equilibrati; di conseguenza, la diffusione della patologia è diminuita nei Paesi più ricchi ed evoluti, ma rappresenta tuttora un enorme problema per le nazioni più povere e arretrate culturalmente. I successi maggiori e più rapidi nella lotta contro la TB si ottengono migliorando l'ambiente sociale tramite interventi legislativi e provvedimenti di sostegno sociale rivolti, soprattutto, alle fasce più deboli della popolazione e agli immigrati.

1.2 OMS e Tubercolosi

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è stata istituita nel 1948 ed ha sede a Ginevra. L'OMS è l'Agenzia delle Nazioni Unite con il ruolo di gestione delle questioni sanitarie e ad essa vi aderiscono 194 Stati Membri in tutto il mondo suddivisi in 6 regioni (Europa, Americhe, Africa, Mediterraneo Orientale, Pacifico Occidentale e Sud-Est Asiatico).

L'Italia vi ha aderito l'11 aprile 1947. Nel suo obiettivo principale, l'OMS definisce la salute come "uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non consiste soltanto in un'assenza di malattia o infermità". L'OMS è l'organismo che indirizza e coordina in materia di salute all'interno delle Nazioni Unite.

Un buon livello di salute è visto come un presupposto, un indicatore e un risultato di uno sviluppo sostenibile.

Il compito fondamentale dell'OMS è quello di gestire la cooperazione internazionale in ambito sanitario. L'OMS attua un approccio globale e sistemico e comprende la salute per tutto il ciclo di vita, il trattamento di malattie trasmissibili e non trasmissibili, piani di intervento, vigilanza e reazione. Nella pianificazione strategica 2019-2023, l'OMS ha formulato un obiettivo detto "obiettivo tre miliardi" che consiste nell'ottenere:

- un miliardo in più di persone, rispetto ad oggi, che dovrà avere un migliore accesso all'assistenza sanitaria;
- un miliardo in più di persone che dovrà essere protetto da minacce per la salute;
- un miliardo in più di persone che dovrà godere di una salute migliore.

Secondo il direttore generale dell'OMS, gli anni che portano al 2030 devono essere considerati come un "decennio di azione", che prevede soluzioni accelerate sostenibili per ogni sfida del mondo, dalla povertà e dal genere fino al cambiamento climatico, alla disuguaglianza e alla riduzione del divario finanziario.

Gli obiettivi principali sono complessivamente tredici:

1. Elevare l'attenzione sulla salute nel dibattito climatico, poiché la crisi climatica viene considerata una crisi sanitaria. Circa 7 milioni di persone muoiono all'anno a causa dell'inquinamento atmosferico. I cambiamenti climatici causano eventi meteorologici estremi, aggravano la malnutrizione e alimentano la diffusione delle malattie infettive;
2. Garantire salute in occasione di conflitti e crisi. Nel 2019, nei Paesi con conflitti protratti si sono registrati il maggior numero di focolai di malattie che richiedevano il più alto livello di risposta dall'OMS. Sono stati registrati, infatti, nello stesso anno 978 attacchi all'assistenza sanitaria in 11 Paesi, con 193 decessi
3. Rendere più equa l'assistenza sanitaria. Nella qualità di salute vi sono notevoli discrepanze causate da divari socioeconomici persistenti e in crescita. Nell'aspettativa di vita tra Paesi ricchi e poveri vi è una differenza di 18 anni. L'aumento globale delle malattie non trasmissibili, come il cancro, il diabete, le malattie respiratorie croniche ha un onere elevato nei Paesi a basso medio reddito. Una delle soluzioni migliori per

ridurre le disuguaglianze è tramite l'assistenza sanitaria di base, che affronta la maggior parte delle esigenze di salute di una persona;

4. Ampliare l'accesso ai medicinali. Un terzo della popolazione non ha accesso ai medicinali, ai vaccini, a strumenti diagnostici e altri prodotti sanitari essenziali. Questa difficoltà di accesso a prodotti sanitari di qualità minaccia la salute e la vita e questo può mettere in pericolo i pazienti e alimentare la resistenza ai farmaci;
5. Fermare le malattie infettive. Le cause che sono alla base dell'insorgenza delle malattie infettive, e tra queste la TB, sono i livelli insufficienti di finanziamento e la debolezza dei sistemi sanitari nei Paesi endemici, assieme alla mancanza di impegno da parte dei Paesi ricchi. Sono necessari una maggiore volontà politica e maggiori finanziamenti per i servizi sanitari essenziali; rafforzare l'immunizzazione di routine; migliorare qualità e disponibilità dei dati per informare la pianificazione e maggiore impegno per mitigare gli effetti della resistenza ai farmaci. Inoltre, è necessario investire nella ricerca e nello sviluppo di nuovi sistemi diagnostici, di medicinali e vaccini;
6. Prepararsi alle epidemie. L'OMS fornisce consulenza ai Paesi sugli investimenti basati sull'evidenza per rafforzare i sistemi e le infrastrutture sanitarie per proteggere le popolazioni in caso di emergenza sanitaria;
7. Proteggere le persone da prodotti e stili di vita pericolosi. Quasi un terzo del carico globale di malattie presenti oggi è causato dalla mancanza di cibo, alimenti non sicuri e diete non salutari. Con il consumo di cibi e bevande ricchi di zucchero, grassi saturi e sale, sovrappeso e obesità e malattie legate all'alimentazione sono in aumento a livello globale;
8. Investire negli operatori che difendono la salute;
9. Mantenere gli adolescenti al sicuro. La fascia più colpita per mortalità tra i ragazzi è quella 10-19 anni. Le cause principali sono lesioni stradali, HIV, suicidio, infezioni respiratorie inferiori e violenza interpersonale. I rischi per cause di morte aumentano

con l'abuso di alcol, droghe, tabacco, mancanza di attività fisica, sesso non protetto ed esposizione al maltrattamento sui minori;

10. Guadagnare la fiducia del pubblico, poiché aiuta a stabilire se è probabile che i pazienti facciano affidamento sui servizi sanitari e seguano i consigli di un operatore sanitario. La diffusione incontrollata della disinformazione sui social media e la mancanza di fiducia nelle istituzioni pubbliche compromettono la salute pubblica. Il movimento anti-vaccinazione è stato un fattore decisivo nell'aumento delle morti per malattie prevenibili. L'educazione alla salute è vitale;
11. Sfruttare le nuove tecnologie, fra le quali l'impiego dell'Intelligenza Artificiale per migliorare l'imaging medico anche per la rilevazione accurata della TB;
12. Proteggere le medicine che proteggono. L'OMS mira a ridurre la minaccia della resistenza antimicrobica affrontando le sue cause dalla radice, sostenendo contemporaneamente la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici;
13. Mantenere "pulita" l'assistenza sanitaria. L'obiettivo globale è che tutti i Paesi includano i servizi WASH (servizi di acqua e igiene) nei loro piani, nei budget e negli sforzi di implementazione entro il 2023 ed entro il 2030 di tutte le strutture sanitarie a livello globale che dovrebbero avere servizi WASH di base.

L'OMS ha pubblicato l'ultima serie completa delle statistiche sanitarie mondiali fino al 2020, primo anno di pandemia di COVID-19, che ha causato circa 4,5 milioni di morti. Queste statistiche rivelano fino a che livello la pandemia ha colpito i sistemi sanitari di tutto il mondo, in alcuni casi limitando l'accesso ai servizi vitali. L'aspettativa di vita globale alla nascita è aumentata da 66 anni nel 2000 a 73 anni nel 2019; mentre l'aspettativa di vita in buona salute è aumentata da 58 anni a 63 anni. Questo è dovuto ai miglioramenti nella salute materna e infantile e agli importanti investimenti e miglioramenti nei programmi per le malattie trasmissibili come TB, malaria e HIV. I dati del 2020, tuttavia, evidenziano come le interruzioni dei servizi, a causa della pandemia, abbiano contribuito anche ad un aumento dei decessi per TB e malaria tra il 2019 e il 2020.

REGIONI OMS	CASI SUL TOTALE (%)	CASI PER 100.000 ABITANTI
Africa	25	237
Americhe	3	28
Mediterraneo Orientale	8	113
Europa	2	30
Sud-Est Asiatico	44	226
Pacifico Occidentale	18	94
Globale	100	133

Tabella 1. Stime di incidenza tubercolosi, 2017.

La TB è una malattia antica che ha accompagnato l'umanità per migliaia di anni e si ritiene che proprio l'infezione tubercolare abbia determinato direttamente la morte di più persone rispetto a qualsiasi altra malattia infettiva. Questa malattia colpisce preferenzialmente le fasce più svantaggiate. Tra la fine del 1800 e l'inizio del 1900, la TB era la principale causa di morte in Europa e negli Stati Uniti. Grazie al miglioramento delle condizioni di vita e alla scoperta dei farmaci antitubercolari, dal dopoguerra fino ai primi anni '80 si è verificato un rapido e costante declino del numero di nuovi casi nei Paesi industrializzati, riducendo la diffusione e la pericolosità della malattia nel mondo occidentale. Dalla metà degli anni '80 questa tendenza si è invertita in Europa e Stati Uniti a causa della diffusione dell'infezione da HIV, dell'incremento dei flussi migratori da Paesi ad alta prevalenza di TB, dell'emergenza di forme di TB resistenti ai farmaci, oltre all'acuirsi di problemi sociali come la povertà, dell'aumento di soggetti senza fissa dimora, dell'abuso di stupefacenti e dello smantellamento dei servizi di cura della TB. Nel 2017, l'OMS ha stimato che circa un terzo della popolazione mondiale sia infettata (Africa e Asia sono i Paesi più colpiti) e che 10 milioni di persone nel mondo abbiano sviluppato la malattia. La maggior parte dei casi si concentra nei Paesi a reddito medio e basso, dove il problema è drammatico a causa dell'inadeguatezza delle cure, troppo costose rispetto al reddito locale e per l'associazione della TB con l'AIDS.

La mortalità per TB si mantiene elevata con una stima di un 1.600.000 persone decedute per l'infezione solo nel 2017; tra queste, 330.000 persone erano HIV positive. La diffusione della tubercolosi viene abitualmente misurata mediante il tasso di incidenza per 100.000 abitanti, molto variabile tra Paesi

In Italia, fino agli anni '30 del secolo scorso, l'endemia è stata alta e con elevata letalità e mortalità. Grazie agli interventi di ordine sociale rivolti ai malati e alle loro famiglie e all'istituzione di una rete di presidi di prevenzione, l'endemia ha iniziato a declinare. Nei primi anni Cinquanta però si registravano quasi 20.000 morti l'anno di TB, ridotti a circa 1000 l'anno negli anni '80 del secolo scorso e a meno di 400 negli ultimi anni; l'85% dei decessi interessa la fascia d'età superiore ai 65 anni.

Ogni anno dal 1997, l'OMS pubblica un rapporto globale sulla TB, con lo scopo di fornire una valutazione aggiornata dello stato dell'epidemia e rendere noti i progressi nella risposta a livello globale, regionale e nazionale. Nel 2014 e nel 2015 gli Stati Membri dell'OMS e le Nazioni Unite (ONU) si sono mobilitati per il contenimento dell'epidemia di TB tramite la strategia End-TB e il raggiungimento degli obiettivi dello sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite. Questa manovra include obiettivi basati su forti riduzioni del tasso di incidenza della TB, del numero assoluto dei decessi per TB e dei costi per il trattamento dell'infezione tubercolare affrontati dai pazienti infetti e dalle loro famiglie. Il raggiungimento di tali obiettivi richiede un calo annuale del tasso di incidenza della TB del 4-5% all'anno previsto entro il 2020, del 10% annuo entro il 2025 e, successivamente, una media del 17% all'anno, dal 2025 al 2035.

A livello globale, rispetto al 2019, nel 2020 si è verificato un calo sostanziale (-18%) del numero delle persone che presentavano una nuova diagnosi di TB segnalate alle autorità nazionali. Questa percentuale è in netto contrasto con i dati riscontrati tra il 2017 e il 2019. Una parziale ripresa delle nuove diagnosi, tuttavia, si è verificata nel 2021. L'OMS, tra gli obiettivi da raggiungere entro il 2025, ha previsto per la TB la riduzione del 50% dell'incidenza, del 75% dei decessi e l'eliminazione dei costi sproporzionati per le persone infette.

Sia la ricerca che l'innovazione sulla TB sono essenziali per raggiungere gli obiettivi globali posti dall'OMS per la TB, allo scopo di ridurre l'incidenza e la mortalità correlate.

L'OMS continua a promuovere e monitorare i progressi nello sviluppo di nuovi vaccini, nella diagnostica e in nuovi farmaci contro la TB. Tra gli interventi promossi, sono inclusi anche test molecolari per il rilevamento della malattia tubercolare e la resistenza ai farmaci, test di rilascio dell'interferone gamma (IGRA) per rilevare l'infezione tubercolare, test basati su biomarcatori per il rilevamento della malattia tubercolare, il rilevamento assistito da computer (CAD) per lo screening della TB tramite radiografia del torace⁴.

1.3 Impatto della pandemia COVID-19 sui servizi sanitari

L'infezione da SARS-CoV-2 è stata segnalata per la prima volta nel dicembre 2019 a Wuhan, in Cina; in seguito, si è diffusa rapidamente in tutto il mondo, causando al 31 dicembre 2022 il decesso di 6.693.473 persone a livello mondiale. Durante la pandemia di COVID-19, la diagnosi, il trattamento e la prevenzione di molte patologie hanno risentito di un accesso limitato ai servizi sanitari, a causa dell'impiego di risorse, sia tecniche che finanziarie, principalmente convogliato per far fronte ai pazienti risultati positivi al COVID-19.

La pandemia di COVID-19 ha causato enormi difficoltà a livello sanitario, sociale ed economico nel 2020. Conseguentemente, essa ha avuto anche un importante impatto sulla fornitura e sull'accesso ai servizi essenziali per la diagnosi e il trattamento della TB. Il ridotto accesso alle strutture ospedaliere ha ridotto, inoltre, la diagnosi e le terapie per molteplici malattie, non solo infettive, ma anche con eziologia diversa, ad esempio le neoplasie.

Uno degli indicatori che possono essere utilizzati, per poter valutare l'impatto delle interruzioni legate al COVID-19 sui servizi essenziali per la TB a livello globale, regionale e nazionale è il numero di notifiche di persone con diagnosi di TB. Questo indicatore permette di valutare l'impatto sulla capacità di garantire l'accesso alla diagnosi e al trattamento dal lato dell'offerta e l'influenza sulla domanda dei pazienti, ovvero la capacità di recarsi in strutture sanitarie durante la pandemia nonostante lo stigma associato alle somiglianze dei sintomi correlati a COVID-19. Il calcolo dell'impatto reale della pandemia di COVID-19 è complicato poiché i metodi utilizzati per stimare la mortalità per TB sono basati su stime indirette e perché il peso della notifica dei casi è debole nei Paesi con un elevato carico di TB. Inoltre, se si considera in questo contesto l'elevata percentuale di decessi per TB senza diagnosi confermata, anche al di fuori della pandemia, è probabile che le interruzioni dei

⁴ Global Tuberculosis Report 2022, in World Health Organization, 2022.

servizi di diagnosi e prevenzione della TB, con la conseguente riduzione dei test per la TB, si traducono in una ulteriore sottostima dei decessi per tubercolosi⁵.

Durante la pandemia, in Inghilterra, per esempio, così come nella maggior parte dei Paesi, sono stati introdotti alcuni interventi non farmacologici, indicati nelle linee guida, in relazione all'assistenza sanitaria, all'aumento del lavaggio delle mani e al distanziamento sociale. Questi interventi potrebbero aver influito sull'incidenza di condizioni anche non COVID-19 e sulla ricerca di assistenza sanitaria. Restrizioni graduali ai ritrovi sociali e alla vita quotidiana sono state introdotte fino a quando è stato annunciato il primo lockdown nazionale che ha inasprito ulteriormente le restrizioni stesse. I servizi di ambulanza e i dipartimenti di emergenza hanno continuato a funzionare; tuttavia, la ricerca di assistenza sanitaria non urgente si è ridotta a causa della maggiore cautela da parte della popolazione. In Inghilterra, come in molti Paesi, il *Public Health England* pubblica i rapporti settimanali di sorveglianza, li rende disponibili alla consultazione da parte del pubblico, per il monitoraggio della pandemia di COVID-19. Queste attività di sorveglianza COVID-19 vengono eseguite su più fonti di dati, tra cui i casi confermati in laboratorio, i ricoveri, i sondaggi in Internet e attività di ricerca, mortalità. Le attività di sorveglianza vengono integrate anche dalla sorveglianza sindromica dell'utilizzo dell'assistenza sanitaria nelle cinque diverse aree del National Health Service (NHS), ovvero il sistema sanitario nazionale del Regno Unito. Le cinque aree sono: chiamate e valutazioni online; consulenze mediche (programmate e non); chiamate in ambulanza; chiamate nei reparti di emergenza.

Con sorveglianza “sindromica” si intende “il processo di raccolta, analisi e interpretazione dei dati” relativi alla salute con lo scopo di fornire un tempestivo allarme delle minacce alla salute pubblica che richiedono un intervento di sanità pubblica. La sorveglianza sindromica è utile per rilevare cambiamenti nei sintomi aspecifici o nelle informazioni raccolte durante l'assistenza sanitaria di routine; questo permette di fornire, quasi in tempo reale, allerte precoci, migliorare la consapevolezza situazionale e monitorare l'emergenza e la diffusione delle malattie infettive comuni e l'impatto sulla salute pubblica delle malattie non infettive tramite la popolazione.

Comprendere i cambiamenti nella domanda di assistenza sanitaria è essenziale per interpretare le informazioni di sorveglianza. Gli indicatori sindromici hanno lo scopo di esplorare

⁵ Sanduzzi Zamparelli S. (16 novembre 2022), Clinical impact of COVID-19 on tuberculosis, in “Le Infezioni in Medicina, n. 4, 495-500”.

l'impatto delle misure di mitigazione come l'aumento del lavaggio delle mani, il distanziamento sociale e il blocco sull'utilizzo dell'assistenza sanitaria. I cinque sistemi nazionali di sorveglianza sindromica valutano 5 ambiti: le chiamate di consulenza sanitaria a distanza e le valutazioni online; le consulenze dei medici di famiglia (GP) nelle ore giornaliere; le consulenze GP fuori orario; le presenze in Pronto Soccorso; le chiamate al numero di emergenza per le richieste di intervento. Le tendenze giornaliere dell'attività totale in tutti e cinque i sistemi di sorveglianza sindromica hanno evidenziato variazioni significative durante la pandemia di COVID-19 in Inghilterra rispetto ai mesi equivalenti nel 2019.

La vasta gamma di dati presenti nei cinque sistemi di sorveglianza sindromica è stata utile a dimostrare i cambiamenti che si sono verificati nell'utilizzo dell'assistenza sanitaria in tutti i sistemi sanitari e a rilevare un'elevata quantità di malattie. Il monitoraggio degli indicatori sindromici di malattia in tempo reale fornisce una maggiore comprensione delle tendenze nel settore sanitario, in particolar modo per le malattie infettive.

Il COVID-19 ha generato diverse sfide per i sistemi di sorveglianza sindromica, come ad esempio l'impatto dei resoconti dei media e delle misure di allontanamento sociale sul comportamento di ricerca sanitaria, i cambiamenti nell'erogazione del sistema sanitario e una maggiore domanda di analisi rapida e diffusione dei risultati. L'analisi descrittiva dei dati del sistema di sorveglianza sindromica dimostra l'impatto significativo del COVID-19 sulla salute e sul servizio sanitario nazionale. Le restrizioni anti-COVID-19 introdotte per contenere e ritardare la diffusione e allentare la pressione sul servizio sanitario hanno portato a una combinazione di una probabile diminuzione dell'incidenza e un cambiamento nel comportamento di ricerca di assistenza sanitaria per determinate condizioni⁶.

L'impatto della pandemia di COVID-19 sui servizi per la TB è stato studiato in vari Paesi, confrontando l'andamento nel corso del 2020 rispetto all'anno precedente. Viene evidenziato che, il numero complessivo di pazienti affetti da TB e TB farmaco-resistente identificati, è notevolmente diminuito nel primo anno di pandemia di COVID-19 rispetto al 2019. Questo probabilmente è avvenuto a causa del difficile accesso alle cure per la TB, delle misure di

⁶ Ferraro C.F.(2021), Describing the indirect impact of COVID-19 on healthcare utilisation using syndromic surveillance systems, in "BMC Public Health".

blocco e dei ritardi nelle segnalazioni. Una tendenza simile si è verificata nella maggior parte dei Paesi, principalmente in quelli con un carico di TB più elevato⁷.

La TB è prevenibile e curabile e, nel mondo, è la principale causa di morte da singolo agente infettivo, la principale responsabile del decesso di persone affette da HIV e una delle principali cause di morte correlate alla resistenza antimicrobica. Le risposte nazionali intensificate hanno condotto a importanti traguardi nella lotta contro la TB negli ultimi due decenni, con il numero annuo di decessi per TB a livello globale in calo del 45% tra il 2000 e il 2019. Con la diffusione della pandemia di COVID-19, i progressi raggiunti nell'ambito dei servizi che operano per ridurre il carico della malattia tubercolare sono stati messi a rischio. L'impatto della pandemia si è evidenziato nella grande riduzione del numero di nuove diagnosi e casi segnalati di TB: da 7,1 milioni nel 2019 a 5,8 milioni nel 2020, molto inferiore ai circa 10 milioni che hanno sviluppato la TB nel 2020⁸.

Nonostante nel 2020 vi sia stata una riduzione complessiva delle notifiche di casi di TB, sono 16 i Paesi responsabili del 93% del calo di 1,3 milioni di notifiche di casi di TB, in particolare l'India (41%), l'Indonesia (14%), le Filippine (12%) e la Cina (8%). La riduzione è stata modesta nella Regione africana (2,5%). Secondo i modelli di previsione dell'incidenza e della mortalità della TB fino al 2025, si ritiene che questo impatto sia stato molto elevato nel 2022 e oltre, in particolare sulla mortalità per TB nel 2022. Inoltre, nel 2023, oltre alla mortalità aumenteranno anche i dati sull'incidenza della TB. Vale la pena notare che questi modelli potrebbero sottostimare i dati effettivi perché le proiezioni non considerano l'impatto che il COVID-19 ha avuto sui determinanti complessivi della TB, come ad esempio i livelli di povertà e denutrizione, entrambe responsabili della riduzione di comportamenti di ricerca di assistenza sanitaria, portando a ritardi nella diagnosi e nel trattamento della TB.

Per sviluppare la sintomatologia della TB è necessario un lungo periodo di tempo (solitamente tra l'infezione e la malattia intercorre un periodo variabile da alcuni mesi a qualche anno). Questo comporta un ritardo nella diagnosi e una conseguente diminuzione dell'incidenza della TB. L'accesso limitato alle strutture sanitarie, invece, colpisce soprattutto il bacino dei malati di TB già contagiati e comporta un aumento del numero di decessi.

⁷ Migliori G.B. (29 luglio 2021), Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study, in "EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL".

⁸ World Health Statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., in World Health Organization, 2022.

Prove recenti suggeriscono che la soppressione dell'immunità cellulo-mediata causata da SARS-CoV-2 induce l'attivazione della tubercolosi latente, conducendo a un possibile, grave ostacolo alla eradicazione della TB entro il 2035.

Tuttavia, l'incidenza della TB può anche essere un indicatore di variabili come la povertà e la malnutrizione. Nonostante l'isolamento sociale e l'uso della mascherina, responsabili della riduzione anche di altre malattie infettive respiratorie come l'influenza, possano aver ridotto la trasmissione della TB all'esterno, la permanenza prolungata in luoghi chiusi potrebbe, al contrario, aver aumentato la trasmissione indoor.

La drastica riduzione dell'incidenza della TB è stata notata soprattutto nei Paesi con un carico di TB più elevato. L'interruzione dell'assistenza sanitaria e le restrizioni legate alla pandemia, hanno causato, inoltre, un grave impatto anche sul trattamento della TB; infatti, la riduzione dell'erogazione delle terapie ha avuto ripercussioni, soprattutto sulle forme di TB resistente e multi-resistente ai farmaci, con una diminuzione riportata del 19% e del 37%.

CAPITOLO 2 – SCOPO DELLA TESI

2.1 Razionale

Il 31 dicembre del 2019, la Cina comunica all'OMS un “*cluster*” di polmoniti ad eziologia ignota nella città di Wuhan. Nel mese di gennaio, viene identificata la sequenza dell'RNA virale e si conferma la trasmissione interumana dell'infezione. Il 21 febbraio 2020 viene registrato il primo caso di coronavirus in Italia, a Vo' Euganeo (PD), ed in tre giorni si registrano 325 casi confermati. L'11 marzo del 2020 l'OMS dichiara ufficialmente lo stato di pandemia e pochi giorni dopo prendono il via le sperimentazioni dei primi vaccini. Nell'ottobre 2020 ha inizio la seconda ondata pandemica in Europa e il 14 dicembre dello stesso anno viene approvato il primo vaccino contro il COVID-19, con tecnologia a mRNA.¹⁹

La pandemia di COVID-19 ha avuto un impatto notevole sulla rete dei servizi sanitari essenziali. Sono stati limitati gli accessi ai luoghi di cura e, inoltre, i pazienti potevano accedervi senza la possibilità di accompagnatori, per tentare di arginare la propagazione dei contagi. Con la diffusione della pandemia hanno subito un rallentamento l'identificazione e la notifica delle altre malattie infettive, fra le quali la TB. La TB è una malattia infettiva che, nella forma di malattia attiva, si presenta principalmente con una sintomatologia di tipo respiratorio, ma può provocare anche l'insorgenza di febbre, tosse e dimagrimento. Prima della pandemia di COVID-19, l'infezione tubercolare era la prima causa di morte nel mondo. L'insorgenza di tale infezione colpisce principalmente i Paesi meno sviluppati, dove povertà e malnutrizione sono largamente diffuse; non risparmia, tuttavia, i Paesi a medio e alto reddito. Uno degli elementi essenziali per ridurre la mortalità per TB è la presenza di un alto livello di assistenza sanitaria. Il livello di assistenza, nei Paesi in cui malnutrizione, povertà e scarsa educazione sanitaria nella popolazione sono largamente diffuse, spesso non è adeguato. La povertà rende i pazienti e le loro famiglie impossibilitati a pagare i farmaci per le terapie necessarie. Inoltre, pregiudica l'acquisto di farmaci con lo scopo di interrompere la diffusione dell'infezione da parte dei contatti stretti e dei conviventi. Un altro aspetto correlato alla povertà è la mancanza di opportunità di istruzione e formazione, anche per i professionisti sanitari, spesso in numero insufficiente per garantire un adeguato livello di salute alla popolazione. L'insieme delle circostanze sfavorevoli spesso riscontrate nei Paesi più poveri comporta, tra le altre conseguenze, un aumento di decessi in tutte le fasce d'età.

2.2 Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è valutare l'impatto che il COVID-19 ha avuto sui sistemi sanitari a livello mondiale nella gestione dell'infezione tubercolare.

In particolare, sono stati valutati alcuni indicatori principali quali numero di notifiche, incidenza, adesione alla terapia e mortalità, confrontando l'impatto tra i diversi Paesi e ricercando eventuali correlazioni con età, sesso o altri fattori. Infine, si evidenziano alcune delle azioni in atto per agevolare il raggiungimento degli obiettivi di sanità pubblica posti dall'OMS nella lotta alla tubercolosi e ritardato nella fase pandemica.

Gli obiettivi specifici dell'analisi sono:

- a) Descrivere che impatto ha avuto la pandemia sulla gestione della tubercolosi tramite un'analisi degli indicatori principali;
- b) Descrivere l'impatto nei vari Paesi in base alla classificazione effettuata sulla base del livello di reddito nazionale;
- c) Descrivere l'impatto prendendo in considerazione i diversi gruppi di popolazione, basandosi su genere, età, sesso o altri fattori;
- d) Valutare le possibili azioni che possono essere messe in pratica al fine di raggiungere gli obiettivi di Sanità Pubblica posti dall'OMS nell'eradicazione della TB.

CAPITOLO 3 - MATERIALI E METODI

In questo capitolo vengono presentati e descritti gli strumenti utilizzati nella ricerca degli articoli scientifici e dei dati, indicando le modalità di scelta sul tema dell'impatto della pandemia COVID-19 su diagnosi, incidenza, trattamento e prevenzione dell'infezione tubercolare utili per la trattazione del problema in un'ottica di Sanità Pubblica. Dall'analisi sono stati esclusi gli articoli riguardanti la coinfezione di TB e SARS-CoV-2. Gli articoli presi in analisi sono stati pubblicati negli anni 2020, 2021 e 2022. Successivamente, gli articoli sono stati esaminati in modo organizzato per valutare alcune possibili correlazioni tra area geografica, risorse economiche, età, genere e impatto di COVID-19.

3.1 Ricerca bibliografica

La ricerca della letteratura scientifica è stata condotta principalmente attraverso la piattaforma Pubmed.

Le *Keywords* utilizzate sono state: *Tuberculosis*; COVID-19 pandemic; Impact; SARS-CoV-2.

La stringa di ricerca utilizzata è stata la seguente:

Tuberculosis [All Fields] AND ("COVID-19 pandemic"[MeSH Terms] OR ("SARS-CoV-2"[All Fields] AND "impact"[All Fields]) OR "TB"[All Fields]) AND ("COVID-19 impact"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[All Fields])

Inoltre, sono state consultati siti web italiani e internazionali scientificamente riconosciuti dalle seguenti Associazioni, Enti e Istituzioni quali:

- *WHO*
- *OMS*
- *Epicentro*
- *Ministero della Salute*

I testi consultati per la ricerca delle informazioni per trascrivere la panoramica sulla TB sono stati: S. Barbuti, G.M. Fara, G. Giammanco (2014) "Igiene Medicina Preventiva Sanità

Pubblica”. G. Borgia, G.B. Gaeta, I. Gentile, N. Coppola (II edizione, 2020) “Malattie Infettive e Tropicali”.

3.2 Criteri di selezione degli articoli

La ricerca su Pubmed, impiegando la parola chiave “*Tuberculosis*”, ha fornito 285.593 articoli. Di questi articoli sono stati presi in considerazione, in primo luogo, gli articoli riguardanti le caratteristiche della tubercolosi e i dati inerenti la gestione dei casi di TB nel mondo fino al periodo precedente alla pandemia di COVID-19. Oltre a questa tipologia di articoli, per integrare le informazioni già ottenute, sono stati consultati anche alcuni libri inerenti le Malattie Infettive e la Medicina Preventiva; è stato consultato anche il sito del Ministero della Salute. Sono stati ricercati, successivamente, articoli inerenti a “*Impact of COVID-19 pandemic on tuberculosis*”, ottenendo 477 articoli.

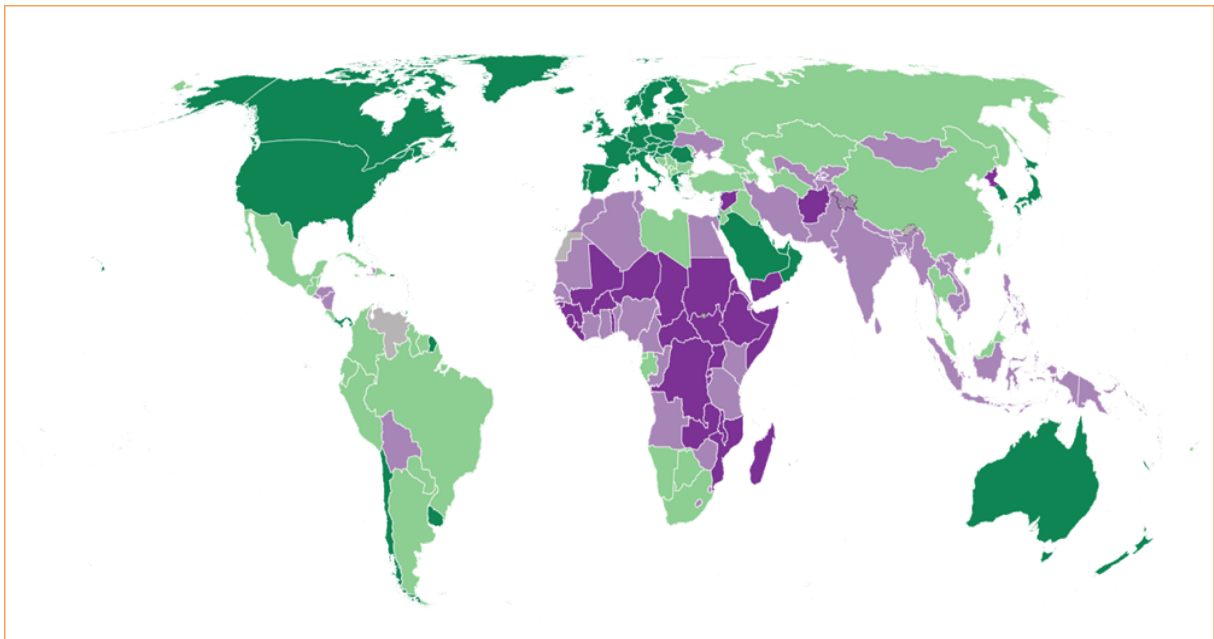


Figura 1. Nell’immagine sono riportati i Paesi a seconda dei livelli di reddito.

Legenda: **BASSO REDDITO**; **MEDIO BASSO REDDITO**; **MEDIO-ALTO REDDITO**; **ALTO REDDITO**.

Per quanto riguarda l’impatto che la pandemia di COVID-19 ha avuto sulle notifiche di TB nei Paesi sono stati selezionati gli articoli che hanno analizzato almeno uno dei principali parametri di interesse per la valutazione, tra cui incidenza e/o mortalità, confrontati tra i periodi pre-pandemico e pandemico. Gli articoli selezionati sono stati valutati sulla base della classificazione dei Paesi a seconda del reddito pro-capite.

AUTORI e ANNO	TITOLO	PAESE e CATEGORIA	INDICATORI CONSIDERATI
Komiya K. et al, 2020	The COVID-19 pandemic and the true incidence of tuberculosis in Japan	Giappone, alto reddito	Incidenza Notifiche
Jonas A.J. et al., 2022	Impact of COVID-19 in diagnosis and testing for TB in a high-resource, low-burden setting	USA, alto reddito	Test diagnostici RX torace TC toraciche Coltura positiva
Ruiz-Bastián M. et al., 2022	Impact on tuberculosis diagnostic during COVID-19 pandemic in a tertiary care hospital	Spagna, alto reddito	Test diagnostici TB Test molecolari COVID-19 notifiche
Lewer D. et al, 2022	Why has the incidence of tuberculosis not reduced in London during COVID-19 pandemic?	Regno Unito (Londra), alto reddito	Incidenza Notifiche
DiGennaro F et al, 2021	Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 Pandemic: Data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital	Italia, alto reddito	aspetti socioeconomici caratteristiche cliniche esiti delle indagini microbiologiche e radiologiche dei pazienti ricoverati per TB
Garcia J.M et al, 2022	COVID-19 Hampered Diagnosis of TB Infection in France, Italy, Spain and the United Kingdom	Italia, Francia, Spagna, Regno Unito Alto reddito	Notifiche Test diagnostici TB
Ortiz-Martinez Y et al, 2022	Decreased notification of TB cases during the COVID-19 pandemic	Colombia, medio-alto reddito	Incidenza Notifiche N° visite mediche N° contatti con servizi N° contatti per paziente
Pavlovic J.M et al, 2021	Influence of the COVID-19 pandemic on the	Serbia, medio-alto reddito	Incidenza Notifiche

	incidence of tuberculosis and influenza		
Do Rosario Souza M et al, 2022	Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB strategy at risk?	Brasile, medio-alto reddito	Notifiche Incidenza
Hasan T. et al, 2022	Retrospective Cohort study of effects of the COVID-19 pandemic on tuberculosis notifications	Vietnam, medio-basso reddito	Notifiche
Arentz M. et al, 2022	The impact of the COVID-19 pandemic and associated suppression measures on the burden of tuberculosis in India	India, medio-basso reddito	Notifiche Incidenza
Victory Masina H. et al, 2022	The impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis case notification and treatment outcomes in Eswatini	Eswatini, medio-basso reddito	Notifiche Tasso di mortalità Incidenza Perdita durante follow-up Pazienti guariti
Zamani S. et al, 2021	Decline in TB incidence during the COVID-19 pandemic	Iran, medio-basso reddito	Incidenza

Tabella 2. Panoramica degli articoli analizzati.

Per quanto riguarda l’impatto che la pandemia di COVID-19 ha avuto sulle notifiche di TB nei Paesi sono stati selezionati gli articoli che hanno analizzato almeno uno dei principali parametri di interesse per la valutazione, tra cui incidenza e/o mortalità, confrontati tra i periodi pre-pandemico e pandemico. Gli articoli selezionati sono stati valutati sulla base della classificazione dei Paesi a seconda del reddito pro-capite. I Paesi sono stati classificati in base al reddito nazionale lordo (RNL) pro capite riferito all’anno 2021.

Il reddito nazionale lordo (RNL) pro-capite è un indicatore che considera tutti i redditi di coloro che danno il contributo a una specifica economia. È un valore risultante dalla somma del prodotto interno lordo e dei redditi ricevuti dai residenti in un certo Stato che si trovano

nel resto del mondo, ridotto dei flussi di denaro in senso opposto, cioè quelli in uscita dal Paese considerato.

Il RNL si esprime in standard di potere d'acquisto (*purchasing power standard*, Pps), con lo scopo di uniformare le differenze tra valute e livelli dei prezzi. Nel 2021, il reddito nazionale lordo pro capite nei 27 Paesi membri dell'Unione Europea, ad esempio, era pari a 32.617 Pps. In Italia il reddito nazionale lordo pro capite era pari nello stesso anno a 31.493 Pps.

La Banca Mondiale classifica le economie in quattro gruppi di reddito: a reddito basso (pari o inferiore a 1.085 dollari nel 2021), medio-basso (compreso tra 1.086 e 4.255 dollari), medio-alto (compreso tra 4.256 e 13.205 dollari) e alto (pari o più alto di 13.205 dollari). I Paesi vengono classificati ogni anno il 1° luglio, sulla base della stima del loro RNL pro capite per l'anno solare precedente. I raggruppamenti di reddito rimangono fissi per l'intero anno fiscale della Banca Mondiale.

CAPITOLO 4 – RISULTATI

4.1 Impatto nei Paesi ad alto reddito

Nella classificazione considerata, i Paesi si definiscono ad alto reddito se il RNL pro-capite è pari o superiore a 13.205 dollari annui. Tra questi, vengono analizzati il Giappone, gli Stati Uniti d’America ed alcuni Paesi europei al fine di verificare l’impatto negativo della pandemia di COVID-19 ha avuto sul controllo della tubercolosi.

In Giappone, il numero di pazienti con TB di nuova diagnosi è diminuito notevolmente durante il periodo di COVID-19. La rilevazione condotta da *Komiya K. et al.*⁹ nel 2020, in particolare, ha riportato una diminuzione statisticamente significativa dei nuovi casi di infezione rispetto al 2017, al 2018 e ai mesi da febbraio ad aprile del 2019, nonostante non sia disponibile il dato di incidenza. Un simile andamento è stato riportato anche considerando il solo mese di aprile 2020 rispetto allo stesso mese dei tre anni precedenti.

È stato, inoltre, analizzato il numero delle colture per la ricerca di batteri acido-alcool resistenti inviate al laboratorio, confrontando i cambiamenti avvenuti da gennaio a maggio 2020 con lo stesso periodo degli anni 2017, 2018 e 2019. I risultati hanno rilevato che il numero dei test è diminuito a partire da aprile 2020 e che il numero degli stessi, nei mesi di aprile e maggio del 2020, è stato significativamente inferiore rispetto agli stessi mesi dei tre anni precedenti.

Negli Stati Uniti, nel 2020 viene riportata una diminuzione del 19,4% dell’incidenza di TB, con un tasso pari al 2,2 per 100.000 abitanti rispetto al 2,7 per 100.000 abitanti registrato nel 2019. Nello stato della California, che aveva avuto il maggior numero di casi di TB nel 2019 (N. 2.112 con un tasso di incidenza pari a 5,4 casi per 100.000), si è registrata una diminuzione del 19,3% nel 2020 (N. 1.705, con un tasso di 4,3 per 100.000), simile al dato globale USA.

L’analisi retrospettiva di *A.J. Jones et al. (2022)*¹⁰ ha valutato alcuni dati raccolti nell’ospedale pubblico di Los Angeles e nel centro medico dell’Università della Carolina del

⁹ Komiya K. (2020), The COVID-19 pandemic and the true incidence of tuberculosis in Japan, in “Journal of Infection 81”.

¹⁰ A.J.Jonas (4 maggio 2022), Impact of COVID-19 in diagnosis and testing for TB in a high-resource, low-burden setting, in “The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease”.

Sud, prendendo in esame il numero di test diagnostici per bacilli acido-alcol resistenti e/o la positività ai test nel corso della pandemia, i dati relativi alle radiografie (RX) e tomografie computerizzate (TC) toraciche nel periodo compreso tra gennaio 2019 e dicembre 2020. I referti delle indagini radiografiche del torace sono stati impiegati per valutare la gravità della tubercolosi polmonare.

Su un totale di 4.437 campioni di escreato raccolti per le analisi microbiologiche, è stata rilevata una diminuzione del 37% nel 2020 rispetto al 2019. La percentuale di esami colturali positivi è risultata simile nei due anni confrontati (1,6% nel 2020 e 1,5% nel 2019).

Tra i pazienti con diagnosi di tubercolosi polmonare (N. 41) è stata rilevata una proporzione maggiore, significativa, di pazienti con lesioni moderate ed estese all’RX toracico nel periodo COVID (N. 19/28, pari al 67,8%) rispetto al periodo pre-COVID (N. 18/41, pari al 43,9%).

Per la presenza di lesioni cavitari all’RX e TC toracico e un coinvolgimento moderato/esteso alla TC toracica, invece, non sono emerse differenze statisticamente significative confrontando il 2019 e il 2020 (Grafico 1).

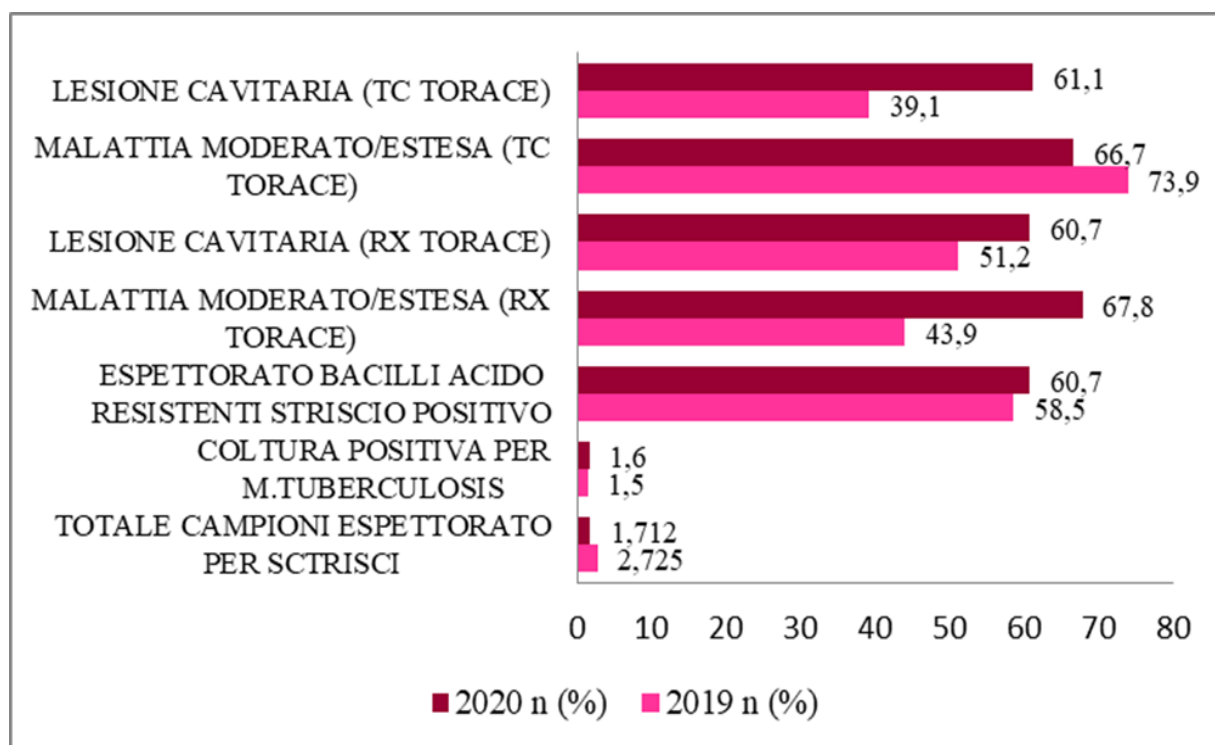


Grafico 1. Percentuale dei risultati con diagnosi di tubercolosi polmonare dal 1° gennaio 2019 al 31 dicembre 2020.

Nonostante la percentuale dei pazienti ai quali è stata diagnosticata la tubercolosi polmonare non sia cambiata, attraverso l'analisi dell'RX torace si può notare che gli stessi pazienti erano già affetti da una forma tubercolare più grave. Questo perché i pazienti stessi potrebbero aver ritardato le cure a causa della pandemia, portando di conseguenza la malattia a uno stadio più grave.

In Europa, in particolare in Spagna, l'impatto del COVID-19 sul controllo della tubercolosi ha determinato un calo delle notifiche a causa delle interruzioni dei servizi provocate dalla pandemia; di conseguenza la mortalità per TB è aumentata, come viene riportato dal rapporto globale sulla tubercolosi dell'OMS 2021¹¹.

Nello studio retrospettivo di *Ruiz-Bastián M. et al. (2022)*¹², si esamina in che modo le prime tre ondate di COVID-19 abbiano influenzato la diagnosi di infezione tubercolare in un centro ospedaliero di terzo livello a Madrid. L'intervallo di tempo valutato è compreso tra gennaio 2019 e febbraio 2021. Sono stati messi a confronto il numero di test diagnostici per l'infezione da Mtb e i risultati positivi dei test molecolari per COVID-19 durante i primi 26 mesi della pandemia. In media sono stati raccolti 33,97 campioni a settimana per il rilevamento della TB, mentre prima della comparsa di COVID-19, da gennaio 2019 a febbraio 2020, la media era di 44 campioni a settimana. Lo studio evidenzia una diminuzione dalla prima alla terza ondata fino al 47,5% (per la prima ondata) e fino al 19,5% (durante il secondo e terzo picco) rispetto al periodo pre-pandemico. Il medesimo studio riporta inoltre che, durante il periodo pre-pandemico, si sono diagnosticati 96 casi di TB polmonare, rispetto ai 65 casi diagnosticati nel periodo di studio, con una diminuzione del 32,3%. Per la malattia extra polmonare, in pre-pandemia sono stati diagnosticati 21 pazienti, rispetto ai 28 diagnosticati durante le prime tre ondate, registrando un lieve aumento dei casi.

Anche il Regno Unito, similmente alla Spagna, è un Paese considerato a bassa incidenza di TB, con 8.4 casi per 100.000 abitanti all'anno nel 2019 e un trend in costante diminuzione a partire dal 2011, invertitosi solo nel 2019. Nel 2020, l'incidenza è diminuita in media del 13,2% rispetto all'anno precedente, con alcune differenze osservate a livello locale¹³.

¹¹ Baddeley A., Global Tuberculosis Report 2022, World Health Organization, 2022.

¹² Ruiz-Bastián M. (6 novembre 2022), Impact on tuberculosis diagnostic during COVID-19 pandemic in a tertiary care hospital, in "Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica".

¹³ Tuberculosis in England - report 2021, in UK Health Security Agency, marzo 2022, pdf.

A Londra, ad esempio, l'incidenza risultava di 16 casi per 100.000 abitanti nel 2020, con picchi di 43 casi per 100.000 residenti registrati in uno dei quartieri più svantaggiati della città. Nella rilevazione di *Dan Lewer et al. (2022)*¹⁴, tuttavia, si evidenzia un calo non significativo delle notifiche di TB durante il COVID-19, con nuove diagnosi durante la prima ondata passate da una media di 4,7 a 4,1 al giorno.

Tra i Paesi ad alto reddito rientra anche l'Italia, che è stato il primo Paese europeo ad essere colpito dal COVID-19 ed il primo ad attuare una misura di blocco nazionale, insieme a una forte riorganizzazione dei servizi sanitari. Inoltre, il servizio sanitario nazionale (SSN) è stato riorganizzato, con la conversione della maggior parte dei reparti ospedalieri in unità COVID-19, il personale sanitario è stato riassegnato e la maggior parte dei servizi non urgenti è stata sospesa. Anche la maggior parte dei reparti e dei servizi ambulatoriali dedicati alla gestione e alla cura della TB negli ospedali italiani sono stati interrotti nelle loro attività di routine.

Nello studio retrospettivo di *Di Gennaro F. et al. (2021)*¹⁵, sono stati valutati gli aspetti socioeconomici, le caratteristiche cliniche, gli esiti delle indagini microbiologiche e radiologiche dei pazienti ricoverati per tubercolosi presso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" (INMI) di Roma nel corso del 2019 e 2020. Nel periodo marzo-agosto 2019 sono stati ricoverati 201 pazienti con diagnosi di TB, mentre nello stesso periodo dell'anno successivo 115 pazienti, con una riduzione del 43%. I ricoveri sono risultati inferiori durante i mesi di marzo e aprile 2020, periodo di prima ondata, rispetto agli stessi mesi del 2019; questa differenza si è poi ridotta nei mesi di maggio, giugno e luglio, per riaumentare successivamente durante il mese di agosto.

Nel periodo pandemico, rispetto al 2019, si sono presentati più frequentemente al ricovero sintomi quali dispnea (23% vs. 8%), perdita di peso (46% vs. 28%), insufficienza respiratoria acuta (30% vs. 8%) e concomitante tubercolosi extra polmonare (32% vs. 15%). È stato anche evidenziato un aumento del ritardo diagnostico totale, inteso come intervallo di tempo compreso tra l'insorgenza dei sintomi e l'inizio del trattamento, risultato pari a 90 giorni nel 2020, contro i 38 nel 2019.

A livello globale, gli effetti della pandemia di COVID-19 sulla TB sono stati valutati anche in altri contesti europei a bassa incidenza. Una riduzione dei casi notificati di malattia

¹⁴ Lewer D, (12 gennaio 2022), Why has the incidence of tuberculosis not reduced in London during COVID-19 pandemic?, in "Lancet Respir Med".

¹⁵DiGennaro F. (2021), Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 Pandemic: Data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital, in "Antibiotics, 2021, 10, 272".

tubercolare è stata osservata anche nei Paesi a bassa incidenza di TB (ad esempio Italia, Francia e Spagna), che sono stati notevolmente colpiti dalla pandemia di COVID-19¹⁶.

Lo studio di *José-Maria G. et al (2022)*¹⁷, ad esempio, ha confrontato il numero di individui con diagnosi di TB e il numero di test diagnostici eseguiti nel 2020 rispetto al 2019, in 4 Paesi europei a bassa incidenza di TB: Francia, Italia, Spagna e Regno Unito. Gli inviti sono stati inviati ai centri di riferimento del Global Tuberculosis Network (GTN), nello specifico 8 in Spagna, 5 in Italia e uno ciascuno per Francia e Regno Unito. I dati sono stati raccolti dal 1° gennaio 2019 al 31 dicembre 2020 utilizzando un modulo standardizzato.

Complessivamente, sono stati diagnosticati, nei centri partecipanti alla rilevazione, 2397 casi nel 2019, diminuiti a 1484 nel 2020. Le nuove diagnosi sono diminuite nel 2020, rispetto al 2019, in tutti e 4 i Paesi a bassa incidenza considerati, in particolare in Francia da 213 a 106, in Italia da 1649 a 1023, in Spagna da 278 a 164, e nel Regno Unito da 257 a 191 (Grafico 2).

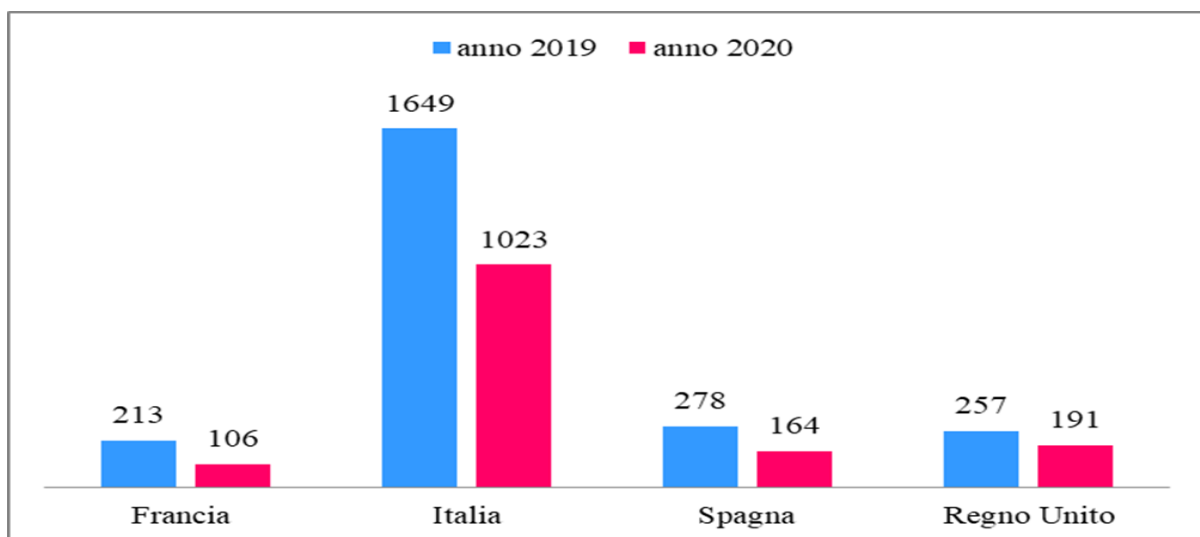


Grafico 2. Persone con diagnosi di tubercolosi, 2019-2020.

Il numero totale di test diagnostici TB somministrati nei Paesi considerati è stato di 16.154 nel 2019 e 12.168 nel 2020. I dati, esaminati per singolo Paese, evidenziano una diminuzione: in Francia da 553 a 341, in Italia da 7263 a 5587, in Spagna da 1323 a 708, e nel Regno Unito da 7015 a 5533, rispettivamente (Grafico 3).

¹⁶ Migliori G.B. (29 luglio 2021), Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study, in "EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL".

¹⁷ Garcia J.M. (2022), COVID-19 Hampered Diagnosis of TB Infection in France, Italy, Spain and the United Kingdom, in "Archivos de Bronconeumología 58".

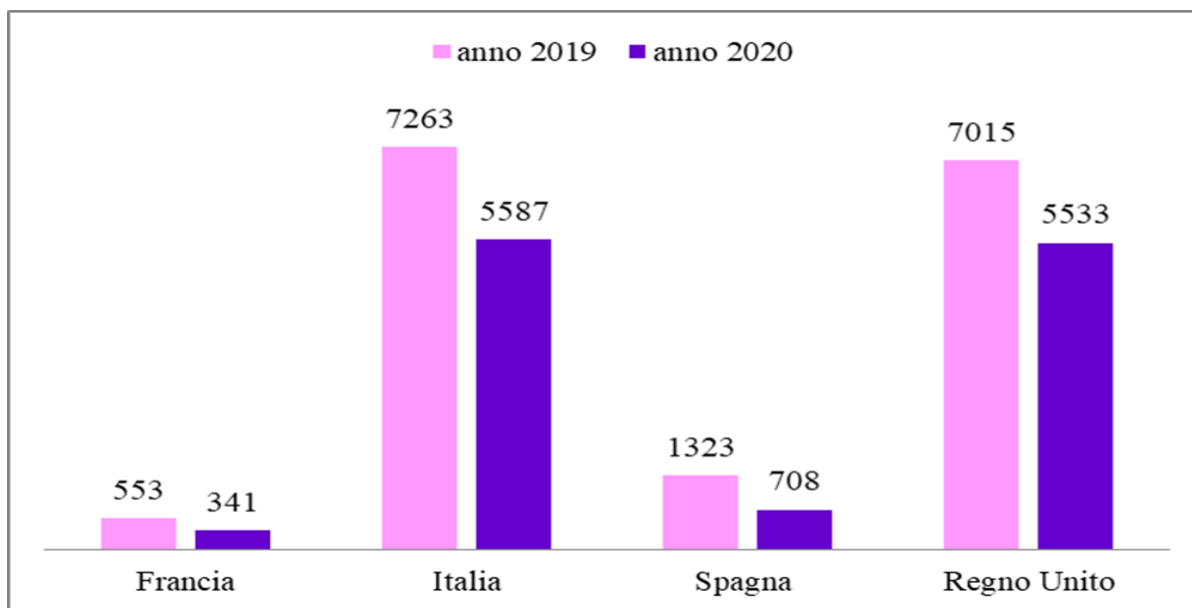


Grafico 3. Test diagnostici TB somministrati, 2019-2020.

Nell'ottobre 2020, in Francia il numero di test eseguiti era risultato superiore al corrispondente mese del 2019. Anche in Italia, nell'autunno 2020 (settembre e ottobre) sono stati eseguiti più test rispetto al 2019, nonostante il numero di nuove diagnosi di TB si sia ridotto nello stesso periodo. In Spagna, al contrario, il numero di test diagnostici nel 2020, non ha mai superato quelli eseguiti nel 2019, con la sola eccezione di giugno. Nel Regno Unito è emerso un andamento più eterogeneo tra i diversi mesi considerati, anche se dal dato annuale si conferma una complessiva diminuzione sia delle diagnosi che dei test effettuati.

4.2 Impatto nei Paesi a medio-alto reddito

I Paesi a reddito medio-alto presentano un RNL pro capite compreso tra i 4,256 e i 13,205 dollari annui. Tra questi sono stati inclusi nella valutazione Colombia, Turchia, Serbia e Brasile. L'analisi di *Y. Ortiz-Martinez et al. (2022)*¹⁸ considera l'incidenza di TB in Colombia dal 2015 al 2021. Nel 2020, l'incidenza di tutte le forme di TB per 100.000 persone è stata la più bassa segnalata negli ultimi 6 anni, con un tasso pari a 13,3 casi ogni 100.000 abitanti. In seguito, da gennaio 2021 alla metà di agosto del medesimo anno, il tasso di incidenza è aumentato a 14,39 casi per 100.000 abitanti, attestandosi però a livelli inferiori rispetto al valore di 17,24 del 2019. Un simile andamento è stato registrato anche per le forme polmonari

¹⁸ Ortiz-Martinez Y. (2022), Decreased notification of TB cases during the COVID-19 pandemic, in "The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease".

ed extra polmonari, con valori minimi riportati nel 2020 (10,85 e 2,45, rispettivamente) e una successiva ripresa dei casi nel 2021, in particolare per le forme polmonari (11,96) (Grafico 4).

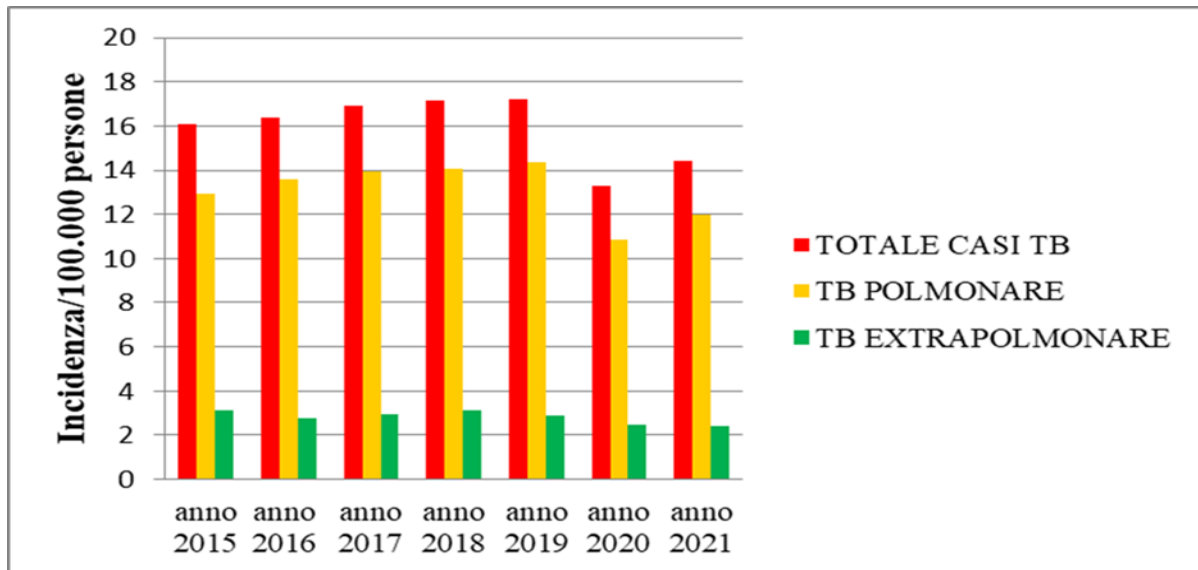


Grafico 4. Notifiche di TB in Colombia, 2015-2021.

In uno studio retrospettivo effettuato in Turchia, nella provincia di Samsun, da *Ozdemir S. et al.* (2022)¹⁹, vengono valutati i cambiamenti dell'epidemiologia della TB, dei test diagnostici e del contatto con i servizi sanitari durante il periodo pandemico, mettendoli a confronto con l'anno precedente. La provincia presa in considerazione è situata nella zona settentrionale della Turchia e nel 2020 presentava una popolazione di 1.356.079 abitanti. Il programma di controllo della TB e la disponibilità di altri servizi sanitari forniti sono simili a quelli erogati in altre città del Paese. Il primo caso di COVID-19 registrato nel Paese risale all'11 marzo 2020, data che definisce l'inizio del periodo pandemico nello studio considerato. Il tasso di incidenza pre-pandemico era pari a 12,01 casi per 100.000 abitanti, diminuito a 10,17 casi per 100.000 abitanti nel periodo pandemico, con una riduzione del 15,32%. Contestualmente alla diminuzione dell'incidenza, è stata anche riscontrata una diminuzione pari al 33,54% del numero delle visite mediche per TB e una diminuzione del 46,55% dei contatti sanitari per paziente (Tabella 3). L'età media dei pazienti nel periodo COVID-19 è risultata di 48,74 anni, inferiore a quella dei pazienti nel periodo pre-COVID (53,44 anni). È stato riscontrato, inoltre, che la frequenza dei pazienti con TB polmonare durante il periodo COVID-19 (71,6%) non è significativamente aumentata rispetto al periodo pre-COVID-19 (69,8%), così come la frequenza dei pazienti affetti da TB multi-resistente non è significativamente variata

¹⁹ Ozdemir S. (2022), Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis patients and tuberculosis control programs in Turkey, review and analysis, in "Archives of Public Health".

nel periodo considerato. L'extrapolazione dei dati ha rilevato anche una diminuzione significativa della positività percentuale degli esami microbiologici, sia rapidi che colturali, effettuati nei mesi tra dicembre 2020 e febbraio 2021, rispetto ai periodi precedenti. Tuttavia, considerando l'intero periodo pandemico, emerge un aumento, sia pure non significativo, pari al 7,97% della positività percentuale ai test diagnostici effettuati.

VARIABILI	PRE-COVID-19	COVID-19	DIFFERENZA PERCENTUALE TRA I PERIODI
Incidenza della TB	12,01	10,17	- 15,32%
Numero totale di visite mediche	23,230	15,439	- 33,54%
Numero totale di contatti con i servizi	2994	1391	- 53,54%
Numero di contatti per paziente	17,4	9,3	- 46,55%

Tabella 3. Variabili di pazienti registrati nei dispensari di tubercolosi (TB), provincia di Samsun

Anche in Serbia si è verificata una variazione dell'incidenza di TB contestualmente al COVID-19. Nel Paese, l'incidenza di TB ha subito un trend in discesa fino a raggiungere un tasso pari a 9 casi ogni 100.00 abitanti nel 2019. Tra le strategie a livello nazionale è prevista la somministrazione obbligatoria del vaccino BCG alla nascita.

Lo studio di *Pavlovic J.M. et al. (2021)*²⁰ illustra come la pandemia di COVID-19 abbia influenzato l'incidenza della tubercolosi nel 2020. Analizzando i dati delle notifiche nazionali, è stato riscontrato un calo del tasso di incidenza della TB, pari a 4,5/100.000 abitanti, significativamente inferiore alla previsione sulla base del trend degli anni precedenti (Tabella 3).

²⁰ Pavlovic J.M. (2 giugno 2021), Influence of the COVID-19 pandemic on the incidence of tuberculosis and influenza, in "Rev Inst Med Trop São Paulo".

ANNI	NUMERO DI PAZIENTI	TASSO DI INCIDENZA (n/100.000 abitanti)
2014	1,083	15.1
2015	962	13.5
2016	837	11.8
2017	743	10.5
2018	695	9.9
2019	623	9.0
2020	302	4.5

Tabella 4. Incidenza della Tuberculosis in Serbia, 2014-2020.

Anche in sud America, il COVID-19 ha avuto un impatto sulla diagnosi di TB durante il 2020. Il Brasile è tra i 22 Paesi con elevato carico di tubercolosi. Nel 2019, infatti, il tasso di incidenza è stato di 36,6/100.000 abitanti. Il Brasile ha un'estensione territoriale di circa 8.516.000 km², con 27 Unità Federative (FU), comprendente 5.570 comuni. Per l'anno 2020 è stata stimata una popolazione di 211.755.692 abitanti. Uno studio ecologico di *do Rosario Souza M. et al²¹*. ha analizzato il numero delle nuove notifiche per TB e TB polmonare e i casi positivi al test microbiologico nel periodo gennaio 2015 - dicembre 2020. Nel periodo 2015-2019 pre-pandemico, il numero dei nuovi casi è progressivamente aumentato in tutte le regioni brasiliane, seppure in modo eterogeneo. Nel 2020, sono stati notificati 83.678 casi totali di TB, contro una previsione di 91.225 casi coerentemente al trend degli anni precedenti, evidenziando una riduzione di 7.547 casi (-8,3%). Tuttavia, dall'analisi disaggregata per FU, si evince un quadro eterogeneo nelle nuove notifiche con aumenti in alcune FU.

²¹ Do Rosario Souza M.(29 giugno 2022), Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB strategy at risk?, in "Frontiers in Pharmacology".

I casi di positività al test microbiologico per batteri acido-alcol resistenti osservati nel 2020 sono stati 38.027 contro una previsione di 45.898, con una riduzione del 17,1%. La riduzione, come per l'incidenza, è stata eterogenea tra le diverse FU.

4.3 Impatto nei Paesi a medio-basso reddito

I Paesi a reddito medio-basso hanno un RNL pro capite compreso tra 1.086 e 4.255 dollari. Tra questi, sono stati selezionati e valutati articoli riguardanti il Vietnam, l'Iran, l'ESwatini e l'India.

Lo studio retrospettivo di Hasan T. et al.²² (2022)²², ha valutato gli effetti che la pandemia di Sars-CoV-2 ha avuto sulla diagnosi e trattamento della TB in Vietnam. Lo Stato ha una popolazione di 96 milioni di abitanti e ogni anno si registrano circa 100.000 nuovi casi di TB, con più di 10.000 decessi correlati. Per la diagnosi e il trattamento della TB, è in atto un programma nazionale che prevede lo screening e la consegna gratuita di farmaci su base settimanale, assunti sotto supervisione dai familiari dei pazienti. Nello studio, sono state considerate le notifiche trimestrali per TB e TB multi-resistente alla rifampicina (MDR/RR TB), dal 2015 al 2020. Sono state valutate, inoltre, le variazioni nelle notifiche mensili dei casi di TB. Complessivamente, considerando il dato annuale, le notifiche dei nuovi casi sono diminuite per l'8% nel 2020 (N. 96.998) rispetto al 2019 (N. 105.680). Tuttavia, si nota che nel mese di aprile 2020, in corrispondenza del primo picco di casi COVID-19, si è verificata una diminuzione globale del 29%, rispetto allo stesso mese dell'anno precedente. In corrispondenza del secondo picco pandemico, nel mese di agosto 2020, l'incidenza si è ridotta complessivamente del 19%, rispetto all'anno precedente; nelle province di Da Nang e Quang Nam, più colpite dall'ondata pandemica, è stata registrata una diminuzione del 71%. Al contrario, nelle province senza casi confermati di COVID-19, si è verificata una diminuzione compresa tra il 7 e il 16%. Per quanto riguarda le notifiche di TB resistente alla rifampicina, nel 2019 sono stati rilevati un totale di 2.889 nuovi casi di MDR/RR TB; nel 2020, invece, sono stati notificati complessivamente 2.851 casi. Confrontando il dato del mese di aprile 2020, con la prima ondata, le notifiche MDR/RR TB sono diminuite del 27%, se confrontate con lo stesso mese del 2019. Rispetto all'anno precedente, nel 2020 le notifiche complessive di TB hanno subito un calo dell'8%, mentre considerando solo i casi di TB

²² Hasan T. (3 marzo 2022), Retrospective Cohort study of effects of the COVID-19 pandemic on tuberculosis notifications, in "Emerging Infectious Diseases Vol.28".

MDR/RR, questi ultimi sono diminuiti dell'1%. Raggruppando i dati per trimestri, i nuovi casi di TB sono diminuiti di N. 364 notifiche per trimestre, mentre i nuovi casi di TB multi-resistente alla rifampicina sono calati di N. 1 per trimestre. Rispetto agli anni precedenti, inoltre, nel 2020 la percentuale di esiti positivi del trattamento antitubercolare è diminuita dello 0,1% a trimestre.

È stata presa in considerazione anche l'India, sia perché si tratta del secondo Paese più popoloso del mondo, sia perché registra il numero più elevato di casi di TB a livello globale, essendo stata responsabile del 26% di tutti i nuovi casi stimati dall'OMS nel 2019. La diffusione della pandemia di COVID-19 ha colpito in modo massiccio tutte le strutture sanitarie, comprese quelle responsabili del trattamento e della cura della TB. Per stimare l'impatto nel Paese, Arentz M. et al. (2022)²³ hanno analizzato l'effetto che il COVID-19 ha avuto sul trattamento e sulla cura della TB. Prima della pandemia, a livello nazionale, vi era stato un aumento dell'identificazione dei nuovi casi del 60%, dal 2013 al 2019, grazie agli sforzi attuati per colmare il deficit di notifica. Con la diffusione della pandemia, l'allocatione delle risorse per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della TB si è ridotta. I primi dati riportati dall'OMS sulla notifica dei casi TB in India hanno dimostrato una diminuzione del 70% delle segnalazioni, tra le settimane 10 e 15 del 2020, rispetto al 2019. I dati di notifica considerati nello studio, sono stati estratti dal sistema online di segnalazione dei casi di TB, suddivisi per mese e località, da gennaio 2017 ad aprile 2021. Inoltre, sono state stimate le notifiche di casi attesi, in assenza di pandemia, da marzo 2020 ad aprile 2021, secondo un modello di regressione lineare. Nel periodo da marzo 2020 ad aprile 2021, sono stati segnalati 2.084.522 casi di TB in India. In assenza di pandemia di COVID-19, sarebbero state previste, invece, 3.404.725 nuove notifiche. Il numero di mancate diagnosi ammonterebbe, quindi, a più di 1,3 milioni, con una differenza del 63,3%. Il tasso di sotto notifica è risultato variabile, a seconda delle regioni considerate, con un minimo del 10,9%, ed un massimo del 114,9%. Durante i primi 4 mesi di lockdown, da marzo a giugno 2020, si è verificato il 34% delle mancate diagnosi stimate nell'intero periodo pandemico.

Prendendo in considerazione il continente africano, la maggior parte dei nuovi casi vengono notificati nei Paesi dell'area sub-sahariana, con oltre 1,5 milioni di decessi correlati alla TB nel 2018. Negli ultimi anni, si sono verificati notevoli progressi nel controllo della TB, ma l'emergere della pandemia di COVID-19 ha influito negativamente sui miglioramenti

²³ Arentz M. (2022), The impact of the COVID-19 pandemic and associated suppression measures on the burden of tuberculosis in India, in "BMC Infectious Diseases".

conseguiti. L'impatto del COVID-19 sulla tubercolosi, tuttavia, non è stato descritto nel dettaglio. Lo studio di Victory Masina H. et al. (2022)²⁴ effettua un'analisi comparativa tra gli anni 2018-2019 (pre-COVID-19) e gli anni 2020-2021 (durante il COVID-19), valutando l'impatto della pandemia in Eswatini, nell'entroterra dell'Africa meridionale. In tale studio, sono stati valutati i nuovi casi segnalati e gli esiti del trattamento, distinti in sfavorevole (morte, perdita durante il follow-up, non valutato) e favorevole (cura e completamento del trattamento). Il Paese ha una popolazione di 1,2 milioni di abitanti e rientra nella categoria dei Paesi a reddito medio-basso, nonostante i livelli di povertà siano elevati, con livelli medi del 63%, coinvolgendo fino al 77% della popolazione residente nelle aree rurali. L'incidenza di TB è alta, con un tasso annuale pari a 309/100.000 abitanti.

Il tasso di successo del trattamento della TB è risultato essere dell'86% nel 2019, il 4% in meno rispetto all'obiettivo globale del 90% che il Paese sta cercando di raggiungere. Dal 2010, tuttavia, il numero di casi notificati e trattati è in costante calo, con una media del 15%-18% all'anno. Nel 2018 sono stati rilevati, nel Paese, un totale di 3151 casi di TB, mentre alla fine del 2021 sono stati segnalati 1900 casi. Le strutture per l'assistenza alla TB sono articolate in diversi livelli: la maggior parte dei centri di assistenza sanitaria di base svolgono i test di screening sulla popolazione generale, indirizzando, successivamente, i pazienti ai centri di riferimento per i test di conferma e il trattamento. Nello studio effettuato, sono stati raccolti i dati relativi a notifiche ed esiti dei trattamenti, da dicembre 2018 a maggio 2021.

Il numero totale di nuove notifiche è risultato pari a 2400 e le rilevazioni per valutare gli esiti del trattamento di 2294. Sul totale di 2400 nuove diagnosi, 1.560 si riferivano all'epoca pre-COVID-19 e 840 al periodo pandemico. Il 3,5% (N. 84) del totale dei casi erano bambini di età inferiore ai 14 anni. Si è notato che la percentuale di pazienti guariti era più alta (53,8%) nel periodo pre-pandemico, rispetto al periodo pandemico, quando tale percentuale si attestava al 43,4%. Il tasso di mortalità era notevolmente più alto durante la pandemia (21,3%) rispetto al periodo precedente (10,8%), come anche il tasso di pazienti persi durante il follow-up (1,5%; 0,7%) (Grafico 5).

Complessivamente, in questa rilevazione, è emerso un calo significativo (29%) nel numero di notifiche di casi di TB nel corso della pandemia COVID-19 rispetto al numero atteso sulla base del trend in atto negli anni precedenti. Dall'analisi è anche emerso come i pazienti,

²⁴ Victory Masina H. (26 ottobre 2022), The impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis case notification and treatment outcomes in Eswatini, in "International Journal of Public Health".

trattati durante il periodo pandemico, siano stati più a rischio di esito sfavorevole rispetto al periodo precedente (OR 2,91). Disaggregando i casi per età, è emerso che il gruppo di persone con età pari o maggiore a 65 anni, ha presentato un rischio maggiore di incorrere in esito sfavorevole durante il trattamento (OR 4,57).

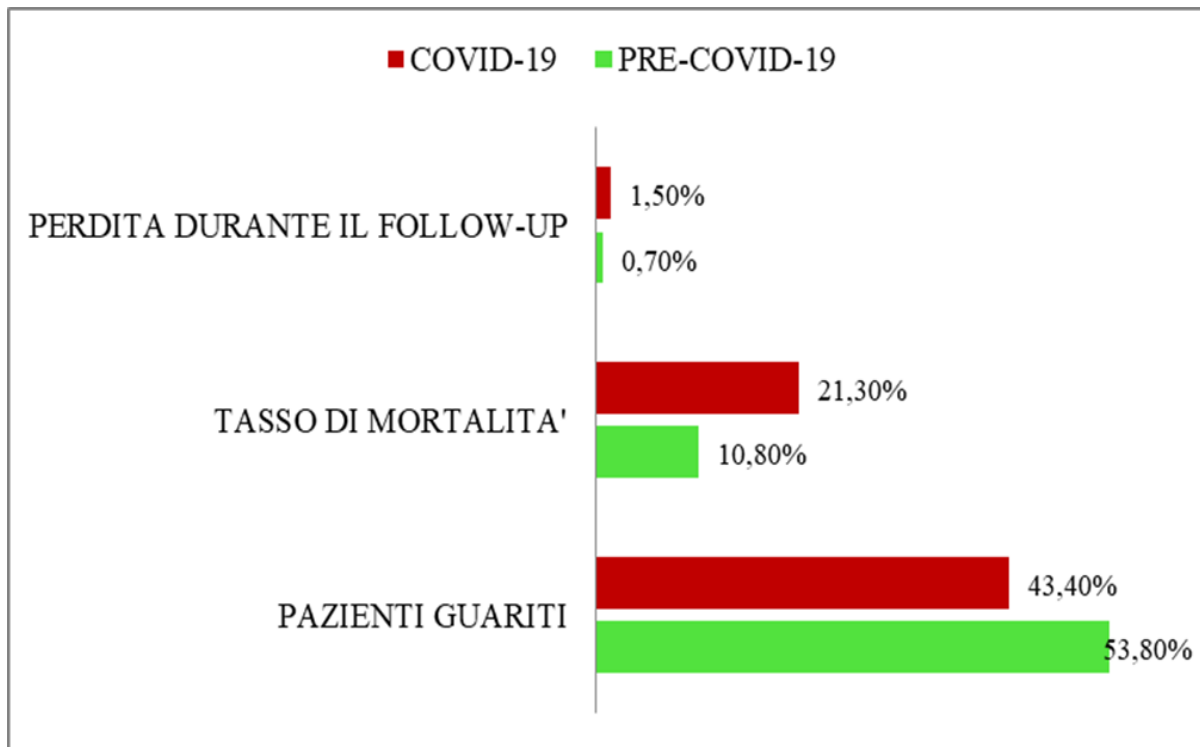


Grafico 5. Percentuali di perdita durante il follow-up, del tasso di mortalità e dei pazienti guariti dalla TB, pre-COVID-19 e durante il COVID-19, in Eswatini.

Prendendo in considerazione un Paese del Medio Oriente, l’Iran, Zamani S. et al. (2021)²⁵, hanno valutato l’incidenza attiva della TB nella provincia del Golestan, per poter stimare l’impatto del COVID-19, confrontandola con i dati dell’anno precedente. Situata nel sud-est del Mar Caspio, la provincia ha una popolazione di 1.920.855 abitanti ed ha registrato il secondo più alto carico di TB in Iran dal 2011 al 2020. È stato stimato il tasso di incidenza cumulativa della TB attiva, previsto in 23,78 casi per 100.000 abitanti; il suo valore reale riscontrato, però, è stato di 20,60 casi per 100.000 abitanti nel 2020. Ciò evidenzia una diminuzione di circa 3,18 per 100.000 rispetto alla previsione e di 7,3 casi per 100.000

²⁵ 24 Zamani S. (2021), Decline in TB incidence during the COVID-19 pandemic, in “The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease”.

rispetto all'anno precedente. Inoltre, è stato osservato un aumento del 7% (dal 54,9% al 62,2%) tra il 2019 e il 2020 delle forme gravi di TB. Rispetto al 2019, nel 2020 è stata riscontrata una significativa riduzione dell'incidenza della TB, in linea con le evidenze riportate dell'OMS per altri Paesi.

4.4 Impatto nei Paesi a basso reddito

I Paesi a reddito basso possiedono un RNL pro capite pari a meno di 1.085 dollari. L'attuale pandemia da SARS-CoV-2 sta causando sostanziali interruzioni nel controllo e nella prevenzione della TB anche in questo gruppo di Stati, tra cui l'Etiopia, in cui la TB è altamente endemica e rappresenta la prima causa di morte. Con la diffusione della pandemia, sono state intraprese varie azioni, volte al contenimento della stessa, tra cui l'esecuzione di contact-tracing rigoroso, isolamento, quarantena, procedure e strutture per il trattamento. Tra le misure che hanno compromesso l'eradicazione della TB, rientrano l'interruzione delle visite per la somministrazione della terapia sotto osservazione dei sanitari e la conversione in centri COVID-19 di alcune strutture per il trattamento della TB. In alcuni studi effettuati nel Paese, è stato rilevato che, durante il periodo COVID-19, il numero di pazienti che presentavano segni e sintomi di TB era diminuito in modo significativo. Tuttavia, l'impatto che il COVID-19 ha avuto sui servizi per la TB, quantificato attraverso alcune variabili, (Tabella 4) non è stato trattato. Di conseguenza, è stato avviato uno studio retrospettivo, da parte di Arega B. et al. (2022)²⁶ su dati secondari ottenuti da tutte le strutture sanitarie della capitale Addis Abeba, per valutare l'impatto della pandemia di COVID-19 su alcuni indicatori per la TB. La capitale ha una popolazione di 4.794.000 abitanti. Nella città sono presenti 7 ospedali pubblici e 100 centri sanitari pubblici, suddivisi in centri sanitari, ospedali generali e ospedali specializzati, che forniscono cure per la TB. I servizi sanitari sono gratuiti in questo contesto solo per i bambini di età inferiore ai 5 anni, le donne in gravidanza ed i pazienti con diagnosi di HIV e TB. I restanti gruppi della popolazione, invece, possono usufruire dei servizi sanitari pagando le prestazioni ottenute.

²⁶ Balew A. (2022), Impact of COVID-19 pandemic on TB prevention and care in Addis Ababa, Ethiopia: a retrospective database study, in "BMJ Open".

INDICATORI	DEFINIZIONE
Tasso di rilevamento di casi di TB	Proporzione di tutte le forme di casi di tubercolosi (nuovi e recidivi) rilevati durante un periodo specifico.
Tasso di successo del trattamento tra suscettibilità e farmaci	Proporzione di nuovi casi di TB registrati durante uno specifico periodo di coorte che hanno completato il trattamento.
Rilevamento dei casi di TB attraverso la cura comunitaria della tubercolosi	Percentuale di rilevamento di casi fornita dalla comunità rispetto a tutti i casi di TB identificati durante il periodo di riferimento.
Copertura dello screening dei contatti (< 15 anni)	Percentuale di bambini sottoposti a screening sotto i 15 anni tra quelli con contatto con casi indice di TB polmonare.
Copertura del trattamento dell'infezione tubercolare latente per i bambini sotto i 15 anni	Percentuale di bambini <15 anni che hanno una storia di contatto con casi di TB polmonare ha iniziato il trattamento per l'infezione tubercolare latente.
Proporzione dei casi presunti di TB farmaco-resistente con risultati per il test di sensibilità ai farmaci	Percentuale di casi di TB polmonare (nuovi e di ritrattamento) e casi presunti di TB farmaco-resistente con risultati dei test di sensibilità ai farmaci documentati durante il periodo di riferimento.
Numero di casi di M. tuberculosis resistenti alla rifampicina rilevati	Numero di casi di TB farmaco-resistenti rilevati durante il periodo di riferimento.

Tabella 5. Definizione operativa delle variabili di esito.

Con periodicità trimestrale, i nuovi casi di TB vengono segnalati all'ufficio sanitario amministrativo della città, tramite un modulo standardizzato e strutturato a livello nazionale. Dai registri informatici delle segnalazioni, sono stati ricavati i dati, suddivisi in due periodi: l'era COVID-19 (aprile 2020-marzo 2021) e pre-COVID-19 (aprile 2019-marzo 2020) (Grafico 6). Complessivamente, sono stati notificati un totale di 19.259 nuovi casi di TB. Di questi, 10.187 (52,9%) sono stati segnalati in era pre-COVID-19, contro i 9.072 (47,1%) del periodo pandemico.

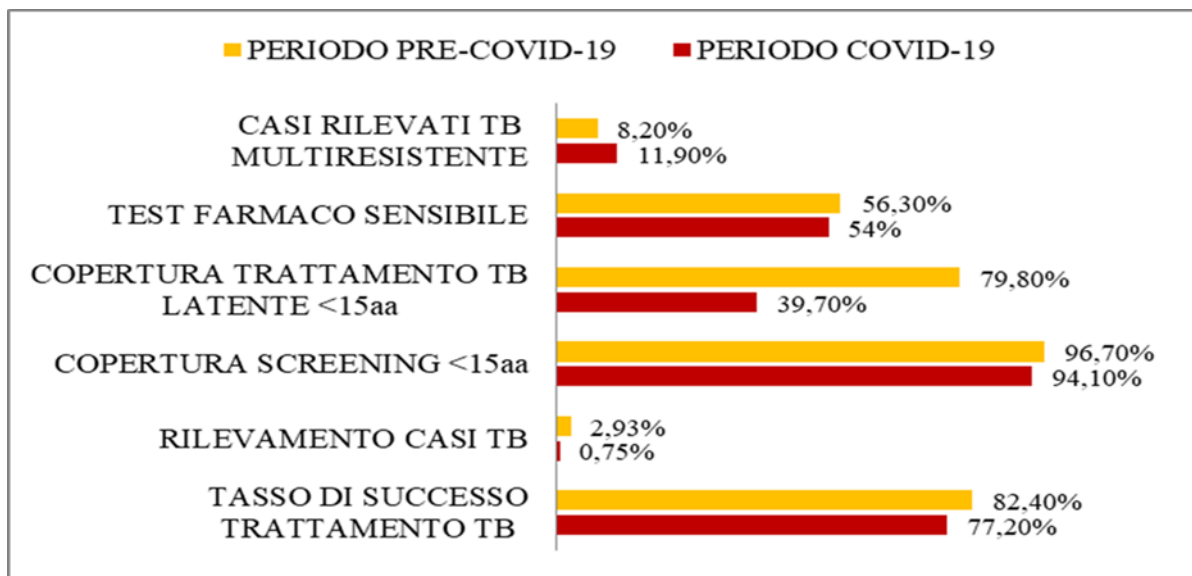


Grafico 6. Differenza percentuale delle variabili di esito nei servizi per la tubercolosi tra le epoche pre-COVID-19 e COVID-19 ad Addis Abeba da aprile 2019 a marzo 2021.

Durante i trimestri del periodo COVID-19, il tasso di rilevamento di tutte le forme di TB si è ridotto, in percentuali variabili dal 4% al 18%. Durante l'intero periodo considerato, si è verificato un calo dell'11% dei casi di TB notificati durante il COVID-19, rispetto al periodo pre-pandemico. Inoltre, nel 77,2% dei pazienti, durante il periodo pandemico, il trattamento ha avuto successo, con una riduzione significativa del 17% rispetto al periodo precedente. Il numero complessivo di casi di TB confermati batteriologicamente, inoltre, è diminuito dell'11,8% durante l'era COVID-19.

Durante il periodo di studio, 2.588 bambini di età inferiore ai 15 anni sono risultati contatti di pazienti con TB e sono stati sottoposti a test di screening. Di questi, 1.209 sono stati tracciati nel periodo pre-COVID-19, mentre 1.379 durante il COVID-19, dato che non mette in

evidenza sostanziali differenze nel contact tracing; è emersa tuttavia una riduzione della somministrazione del trattamento preventivo con isoniazide, variabile dall'1% al 57% a seconda dei trimestri considerati.

Anche in Sierra Leone, altro Paese dell'Africa subsahariana, durante la pandemia il governo ha introdotto alcuni cambiamenti per ridurre gli spostamenti; in particolare, ha consentito alle strutture sanitarie di fornire ai pazienti una quantità sufficiente di farmaci per la tubercolosi per settimane, sospendendo la somministrazione della terapia antitubercolare sotto osservazione diretta (DOT). Questo può aver causato una bassa aderenza al trattamento, con potenziali conseguenze per i tassi di guarigione della TB, lo sviluppo di TB resistente ai farmaci e la trasmissione nella comunità. Per comprendere meglio l'impatto del COVID-19 sulla cura della tubercolosi, è stato condotto uno studio nell'area di Tombo, abitata da circa 5000 persone, da Buonsenso D. et al (2021)²⁷, nel quale sono stati valutati pazienti sottoposti a test microbiologici di screening. Sono stati considerati i primi 4 mesi dell'anno 2020, confrontandolo con gli stessi mesi degli anni 2018 e 2019. Nell'aprile 2020, si è registrato un calo significativo per quanto riguarda i casi confermati di TB, pari a 5, rispetto ai 15 di aprile 2019 ed ai 13 di aprile 2019. Inoltre, il numero di casi sospetti di TB è diminuito, con 9 casi sospetti registrati ad aprile 2020, rispetto ai 32 nello stesso mese del 2019 e ai 30 del 2018.

In Africa, un altro Paese ad alta endemia di TB è la Nigeria, che rappresenta il primo Paese per diffusione dell'infezione ed il sesto a livello globale. Adewole O.O. et al.²⁸, nel 2020²⁸, hanno valutato l'impatto che il COVID-19 ha avuto sulla malattia tubercolare, mediante un confronto dei casi tra i primi cinque mesi del 2019 e del 2020 nella clinica di Ile Ife. Nel 2019, il numero di casi presunti tra gennaio e il 28 maggio era pari a 430, mentre tra il mese di gennaio e maggio del 2020 erano stati registrati 280 casi sospetti. Il dato mette in evidenza una riduzione del 35%; tuttavia, considerando i mesi coincidenti con il primo picco pandemico, la riduzione è stata maggiore, con soli 20 casi presunti tra il 1° aprile e il 28 maggio 2020, rispetto ai 200 del corrispondente periodo dell'anno precedente. Si è verificato anche un calo del 34% dei casi di malattia attiva nel 2020 rispetto al 2019.

Il Malawi è un altro Paese africano ad alta endemia di TB e basso reddito, che ha risentito molto, a livello sanitario, delle difficoltà derivanti dall'emergere della pandemia di COVID-

²⁷ Buonsenso D. (6 giugno 2020), COVID-19 effects in tuberculosis care in Sierra Leone, in "Pulmonology".

²⁸ Adewole O.O. (2020), Impact of COVID-19 on TB care: experiences of a treatment center in Nigeria, in "The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease".

19. Nell'analisi di Nazawa Soko R. et al. (2021)²⁹ è stato valutato l'andamento dell'incidenza e del trattamento della tubercolosi nella regione di Blantyre situata nel sud del Paese, con lo scopo di stimare i casi di mancata diagnosi di TB. Nel periodo compreso tra giugno 2016 e dicembre 2020, 10.274 pazienti hanno iniziato il trattamento per l'infezione tubercolare. Il numero più elevato si è registrato nel mese di novembre 2016, con un'incidenza di 405 casi su 100.000 persone, mentre il valore minimo nel mese di ottobre 2019, con un tasso di 137 casi su 100.000 abitanti. Analizzando il trend delle notifiche nel periodo pre-COVID-19, il tasso annuale si è ridotto di circa 1,1% al mese, in media. L'età media dei casi tra gli adulti è risultata pari a 35 anni, con un range di 28-44 anni. Dopo la dichiarazione dello stato di emergenza, nel mese di aprile 2020, le notifiche si sono ridotte del 35,9%, passando da un tasso di notifica nel mese precedente di 240 per 100.000 a un valore di 152 per 100.000.

Il tasso previsto, nel mese di aprile 2020, era di 230 per 100.000. Nei mesi successivi, si è registrato un aumento del 4,40% per mese fino a dicembre 2020. Nell'intervallo di tempo considerato, si stima che non siano stati diagnosticati 333 casi, pari a una riduzione del 23,7%. Nello studio, sono state valutate anche le possibili differenze nelle mancate diagnosi a seconda del sesso, stato dell'HIV o struttura sanitaria. È stato riscontrato che un numero proporzionalmente maggiore di mancate notifiche è attribuibile ai centri di assistenza primaria, rispetto all'ospedale; il numero di diagnosi mancate è risultato maggiore anche nei pazienti senza infezione da HIV, rispetto ai soggetti HIV-positivi. Nei soggetti di sesso maschile, inoltre, si è registrato un numero assoluto di diagnosi mancate leggermente più elevato rispetto ai soggetti di sesso femminile; tuttavia, la diminuzione percentuale maggiore si è verificata nel gruppo di pazienti di sesso femminile (con una riduzione del 30,7%, rispetto al 20,9% dei maschi).

Contestualmente, è stata condotta un'analisi qualitativa tra i professionisti sanitari (N. 12) nella provincia di Blantyre, mediante l'esecuzione di interviste approfondite, al fine di indagare i motivi principali della variazione di notifiche TB durante la pandemia di COVID-19. Delle 12 interviste approfondite con operatori sanitari, 9 partecipanti erano donne e 3 uomini; l'età era di 34-53 anni. I partecipanti hanno identificato, tra i motivi di ridotto accesso alle strutture sanitarie, la positività al COVID-19 degli operatori sanitari durante l'epidemia, con conseguenti chiusure dei centri TB per la disinfezione. Ciò avrebbe alimentato i timori di contagio nella popolazione generale, che volontariamente avrebbe limitato i contatti con le

²⁹ Nazawa Soko R. (7 luglio 2021), Effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis notifications, Malawi, in "Emerging Infectious Diseases Vol. 27".

strutture. Inoltre, tra le ulteriori cause del diminuito accesso, vengono riferite la mancanza di dispositivi individuali di protezione, gli scioperi e i sit-in dei lavoratori delle strutture sanitarie, che hanno determinato chiusure temporanee delle strutture. Secondo gli operatori, anche la scarsa accettazione ed il costo delle mascherine facciali, rese obbligatorie nelle strutture sanitarie, sarebbero state ulteriori ragioni determinanti un ridotto afflusso; in aggiunta, le difficoltà logistiche, dovute alla ridotta capacità e all'aumento dei costi dei mezzi di trasporto pubblico, avrebbero contribuito negativamente. Oltre a ciò, dato che sia la TB che il COVID-19 hanno sintomi sovrapponibili, le persone con febbre e tosse avrebbero temuto maggiormente la diagnosi di COVID-19 e l'isolamento conseguente presso la struttura. Inoltre, secondo gli operatori sanitari, nei centri per la TB, le persone con sintomi respiratori, non sarebbero state sottoposte al test per la TB, presumendo l'infezione da SARS-CoV-2. I sanitari intervistati, hanno anche menzionato un cambiamento nella propria modalità di interazione con i pazienti sintomatici che, a causa del timore del contagio, non avrebbero supervisionato accuratamente la raccolta dell'espettorato. Infine, i timori del personale di laboratorio avrebbero causato ulteriori ritardi nell'analisi dei campioni microbiologici di espettorato.

CAPITOLO 5 – DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'emergere della pandemia di COVID-19 ha rappresentato una fra le più importanti minacce a livello mondiale. Ha causato importanti cambiamenti nello stile di vita, quali l'impiego dei dispositivi di protezione personale, una maggiore attenzione all'igiene delle mani e alle procedure di disinfezione, il mantenimento del distanziamento sociale, nonché la drastica limitazione delle interazioni interpersonali e dell'aggregazione di gruppi numerosi. Inoltre, la pandemia ha imposto blocchi degli spostamenti in molte aree e, soprattutto, ha limitato l'accesso alle strutture sanitarie. In particolare, i pazienti con sintomi non gravi e patologie non urgenti, specialmente nelle prime ondate epidemiche e per un lungo periodo di tempo, non hanno potuto ricevere assistenza sanitaria a causa della sospensione delle attività ordinarie. Questa circostanza può aver condotto a mancate opportunità di prevenzione, diagnosi e trattamento di svariate condizioni patologiche. Di conseguenza, si può supporre che il COVID-19 abbia causato effetti anche a lungo termine, misurabili attraverso alcuni indicatori principali dello stato di salute della popolazione, quali la morbilità e la mortalità associate ad altre malattie³⁰, tra le quali rientra l'infezione tubercolare. La TB è una malattia prevenibile e curabile, che colpisce principalmente le popolazioni più povere e vulnerabili. Prima del COVID-19, a livello globale, era la prima causa di morte attribuibile a un singolo agente infettivo, è la principale responsabile del decesso nei pazienti HIV positivi, e costituisce una delle principali cause di morte correlate alla farmaco-resistenza. I progressi, volti all'eradicazione della TB, che i vari Paesi di tutto il mondo avevano raggiunto fino al 2019, sono stati rallentati, bloccati o invertiti dal sopraggiungere dell'emergenza sanitaria. Di conseguenza, gli obiettivi globali della strategia "END TB" dell'OMS, sono stati inevitabilmente compromessi³¹. La nuova malattia emergente di Covid-19 in Italia, come in altri Paesi, ha costretto il Servizio Sanitario Nazionale a riorganizzare i reparti degli ospedali, riassegnare i compiti a tutti i professionisti e posticipare o sospendere le visite mediche. Anche i Servizi di Igiene e Sanità Pubblica, ai quali compete la gestione delle notifiche e il tracciamento dei contatti per le malattie infettive, hanno dovuto impiegare la maggior parte delle risorse umane disponibili per le attività correlate al COVID-19; conseguentemente, le

³⁰ Baral S. (2022), Competing health risks associated with the COVID-19 pandemic and early response: A scoping review, in "Plos One".

³¹ World Health Statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., in World Health Organization, 2022.

altre patologie infettive soggette a notifica non sono state verosimilmente trattate con la medesima priorità. La riduzione, in alcuni casi tradottasi in azzeramento, delle attività ordinarie, unitamente all'accentramento di risorse economiche e umane per fronteggiare l'emergenza, si è tradotta anche in una riduzione della capacità di diagnosi dell'infezione tubercolare. Nei vari Paesi, la diffusione della pandemia e le risposte dei servizi sanitari sono state eterogenee. Anche il livello di endemia dell'infezione tubercolare, le infrastrutture sanitarie e le peculiarità socioeconomiche, estremamente variabili, hanno presumibilmente determinato conseguenze differenti tra i vari Paesi sulla gestione e il controllo della TB.

A livello globale ci sono grandi disuguaglianze nel carico della TB e nell'accesso alle cure. Per poter capire meglio fino a che livello il COVID-19 abbia impattato sulla gestione dei casi di TB, i Paesi del mondo sono stati suddivisi in 4 gruppi in base al RNL pro capite. Globalmente, in tutti i gruppi di Paesi, la pandemia ha avuto un impatto negativo sull'incidenza e sulle notifiche dei casi di TB. In Giappone, ad esempio, l'incidenza di TB è diminuita in seguito alla diffusione del COVID-19; parallelamente, nel medesimo periodo, si è ridotto il numero di test diagnostici eseguiti per la patologia. Non è ancora chiaro se le misure restrittive introdotte anche nel Paese abbiano contribuito alla riduzione dei contagi; tuttavia, appare probabile che la diminuzione dell'incidenza della malattia sia il riflesso di una diminuzione delle nuove diagnosi, come evidenzia la diminuzione del numero di test somministrati³².

Anche in Europa, si è verificato un calo nella somministrazione dei test per l'infezione da Mtb. Infatti, in un ospedale di terzo livello a Madrid, ad esempio, durante il COVID-19 sono stati raccolti 33,97 test microbiologici per Mtb, a differenza del periodo pre-pandemico, in cui la media era di 44 campioni a settimana.³³ La diminuzione della capacità diagnostica è stata rilevata anche considerando i dati nazionali del 2020 di Spagna, Francia, Regno Unito ed Italia, sia pure con riduzioni percentuali variabili dal 21,1% del Regno Unito al 46,9% della Spagna. In Italia, lo studio condotto presso l'Istituto Spallanzani, ha riscontrato, nel 2020, una riduzione del 43% dei ricoveri di pazienti con TB rispetto al 2019, parallelamente all'allungamento del ritardo diagnostico, pari a 90 giorni nel 2020, rispetto ai 38 giorni dell'anno precedente. Ciò conferma che ne ha risentito anche il trattamento a livello ospedaliero della malattia attiva, in un contesto socioeconomico favorevole e a bassa endemia

³² Komiya K. (2020), The COVID-19 pandemic and the true incidence of tuberculosis in Japan, in "Journal of Infection 81".

³³ Ruiz-Bastián M. (6 novembre 2022), Impact on tuberculosis diagnostic during COVID-19 pandemic in a tertiary care hospital, in "Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica".

di TB. Anche in Turchia, sia le visite mediche (-33,54%) che i contatti con i servizi sanitari (-46,55%) per TB hanno subito un brusco calo, a cui hanno probabilmente contribuito sia la ridotta propensione dei pazienti a recarsi presso le strutture, che la riduzione dei servizi offerti.

È verosimile anche che la popolazione, a causa del timore di contrarre l'infezione da coronavirus, volontariamente abbia atteso l'insorgenza di sintomi più gravi prima di richiedere assistenza. Come rilevato in un ospedale negli USA, in particolare, si sono presentate forme più gravi ed estese della malattia all'imaging del torace nei nuovi casi diagnosticati. Infatti, si rileva che, nel periodo COVID, la percentuale dei pazienti con TB polmonare associata a lesioni moderate ed estese all'RX torace era pari a 67,8%; un numero più elevato rispetto al periodo pre-COVID (43,9%)³⁴.

Quadri di presentazione più gravi della malattia sono stati riscontrati anche in Iran, con un aumento del 7%. Anche gli operatori sanitari in Malawi, secondo quanto riferito nelle interviste somministrate, ritengono che i timori della popolazione sia di contagio che di ricevere una diagnosi di COVID-19, abbiano influito in modo importante sulla propensione a rivolgersi alle strutture. Oltre a ciò, soprattutto nei contesti più poveri, si sono sovrapposte difficoltà economiche e logistiche provocate dall'emergenza sanitaria, che hanno ulteriormente influenzato negativamente le opportunità di diagnosi e cura³⁵. Considerando il Regno Unito, che rientra tra i Paesi ad alto reddito e a bassa incidenza di TB, anche se con tassi eterogenei a livello nazionale, si nota un andamento peculiare a Londra. In un contesto di generalizzata riduzione delle diagnosi, rilevata anche nei Paesi ad alto reddito, nella capitale inglese non si è registrato un calo degno di nota delle notifiche di TB durante la pandemia, passate a 4,1 nuove diagnosi giornaliere dalle 4,7 riscontrate nel periodo precedente. Le misure emergenziali introdotte avrebbero dovuto provocare una diminuzione delle diagnosi, come è in effetti avvenuto per altre infezioni delle vie respiratorie trasmesse, tra cui l'influenza e l'infezione da virus respiratorio sinciziale. Per la TB, l'impatto sulle nuove diagnosi dovrebbe essere ritardato di almeno 3-6 mesi, visto il periodo di incubazione piuttosto lungo: secondo tale ipotesi, si sarebbe dovuto verificare un calo dell'incidenza anche nel 2021. Al contrario, dopo un'iniziale diminuzione, a Londra le nuove diagnosi sono tornate ai livelli pre-pandemici durante l'estate del 2021. La lieve diminuzione si può spiegare con il

³⁴ A.J.Jonas (4 maggio 2022), Impact of COVID-19 in diagnosis and testing for TB in a high-resource, low-burden setting, in "The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease".

³⁵ Ortiz-Martinez Y. (2022), Decreased notification of TB cases during the COVID-19 pandemic, in "The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease".

mantenimento in attività dei servizi per la TB, nonostante le inevitabili ripercussioni abbiano provocato una riduzione dei contatti sanitari diretti. Inoltre, sembra che la maggior parte dei casi diagnosticati siano attribuibili alla riattivazione di infezioni latenti, con una percentuale trascurabile (dal 4 all'11%) di casi dovuti a nuovi contagi.

Tuttavia, è necessario analizzare i trend di lungo periodo per ottenere delle spiegazioni più affidabili³⁶. Sembra che la riduzione degli spostamenti durante i lockdown e l'uso dei PPE (dispositivi di protezione personali) potrebbero aver ridotto anche la trasmissione della TB, ma, contestualmente, esserci stato un aumento della circolazione del *M. tuberculosis* in aree ristrette come nelle abitazioni, dato che assume maggiore rilevanza nelle condizioni di sovraffollamento e povertà^{37,38}. Anche nei Paesi a reddito medio-alto, si è verificata una diminuzione dell'incidenza della TB a causa del COVID-19. Nel 2020, in Brasile si è verificata una riduzione delle notifiche di TB e di casi positivi al test microbiologico per batteri acido-alcol resistenti. Si ritiene importante sottolineare che le analisi delle tendenze temporali hanno mostrato un progressivo aumento del numero di nuovi casi di TB negli anni precedenti la pandemia, diventando stabili nel 2020: pertanto, il dato potrebbe risultare sottostimato³⁹.

Anche in Turchia e Colombia si è verificata una diminuzione dell'incidenza della TB durante il periodo COVID, rispettivamente del 15,3% e del 22,8% secondo la casistica considerata, con oscillazioni importanti tra Paesi della stessa classe di reddito⁴⁰. Tra i Paesi a reddito medio-basso, emerge un quadro eterogeneo. In India, ad esempio, si è verificato un brusco calo pari al 63,3% delle nuove notifiche rispetto ad un modello di previsione sulla base del trend precedente; la maggior parte delle mancate diagnosi si sono verificate nelle prime settimane pandemiche. Valori intermedi sono stati riscontrati in Iran, con una diminuzione assoluta del 13,4% rispetto alle previsioni e in ESwatini con una riduzione del 29% prevista. In Vietnam, al contrario, è stata riportata una diminuzione complessiva più modesta, dell'8%

³⁶ Lewer D, (12 gennaio 2022), Why has the incidence of tuberculosis not reduced in London during COVID-19 pandemic?, in "Lancet Respir Med".

³⁷ DiGennaro F. (2021), Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 Pandemic: Data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital, in "Antibiotics, 2021, 10, 272".

³⁸ García J.M. (2022), COVID-19 Hampered Diagnosis of TB Infection in France, Italy, Spain and the United Kingdom, in "Archivos de Bronconeumología 58".

³⁹ Do Rosario Souza M.(29 giugno 2022), Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB strategy at risk?, in "Frontiers in Pharmacology".

⁴⁰ Ozdemir S. (2022), Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis patients and tuberculosis control programs in Turkey, review and analysis, in "Archives of Public Health".

considerando il 2020, pur con valori più importanti (-29%) verificatisi nel mese di aprile, in corrispondenza dell'inizio dell'emergenza: è emersa anche un'estrema variabilità considerando le regioni più colpite dal COVID-19, in cui la riduzione è arrivata fino al 71% durante il mese di agosto del 2020. Ciò suggerirebbe come, durante i focolai di COVID-19, verrebbero persi casi di infezione tubercolare, conseguentemente recuperati dopo il controllo dei contagi, il che ha riportato la diminuzione a percentuali modeste; sarebbe necessario, quindi, potenziare la capacità di screening e trattamento nei contesti che hanno presentato un numero maggiore di infezioni da SARS-CoV2 e dove l'impatto è stato maggiore⁴¹⁴²⁴³⁴⁴

Anche la malnutrizione e la povertà, specie nei Paesi a basso reddito, hanno giocato un ruolo importante. Tuttavia, anche in questa categoria di Paesi, sono emerse differenze per quanto riguarda la diminuzione delle diagnosi. In Etiopia, ad esempio, la diminuzione complessiva registrata fino al marzo 2021 è risultata dell'11%, con la riduzione dei servizi offerti. Notiamo, però, che è aumentata contestualmente la mortalità e diminuito il tasso di successo della terapia, nonché aumentata la percentuale di casi farmaco-resistenti. Nel Paese, infatti, sono state sospese le visite per la somministrazione sotto supervisione diretta della terapia, molto importante per responsabilizzare i pazienti ed aumentare l'aderenza terapeutica. Anche la somministrazione della terapia preventiva in età pediatrica ne ha risentito, in quanto lo screening dei contatti dipende dall'intervento attivo delle famiglie, che accompagnano i figli presso i centri per il trattamento. Nei casi considerati in Sierra Leone e Malawi, invece, sono state rilevate diminuzioni molto più significative delle notifiche, superiori alla media stimata dall'OMS.

Per quanto riguarda la mortalità, è stato riscontrato un aumento in ESwatini generalizzato durante il COVID-19. Inoltre, il trattamento ha avuto un esito sfavorevole nelle persone più anziane, con patologie quali l'ipertensione arteriosa o il diabete, ed HIV positive, che si sono rivelati associati a percentuali maggiori di insuccesso. Stratificando i pazienti in categorie, un impatto maggiore sulle diagnosi per i gruppi di popolazione più anziana è stato riportato anche nella regione OMS del Pacifico Occidentale (RR=1,33).

⁴¹ Hasan T. (3 marzo 2022), Retrospective Cohort study of effects of the COVID-19 pandemic on tuberculosis notifications, in "Emerging Infectious Diseases Vol.28".

⁴² Arentz M. (2022), The impact of the COVID-19 pandemic and associated suppression measures on the burden of tuberculosis in India, in "BMC Infectious Diseases".

⁴³ Victory Masina H. (26 ottobre 2022), The impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis case notification and treatment outcomes in Eswatini, in "International Journal of Public Health".

⁴⁴ Zamani S. (2021), Decline in TB incidence during the COVID-19 pandemic, in "The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease".

Inoltre, si è riscontrata una differenza, in Malawi, per genere e stato HIV relativa alle mancate diagnosi. Le donne e i soggetti HIV negativi, sono risultati più colpiti rispetto agli uomini e ai soggetti HIV positivi, secondo lo studio⁴⁵. Differenze per classe d'età sono state riportate, inoltre, dalla considerazione dei dati aggregati, che hanno riscontrato un rischio maggiore di mancate diagnosi in età pediatrica nelle regioni OMS Europea e del Mediterraneo Orientale. Per la popolazione più anziana, inoltre, è stata riscontrata una diminuzione dei casi del 28,5%, rispetto al 21,8% della popolazione in età adulta, anche se la differenza non è risultata significativa⁴⁶. Lo stesso studio non ha riscontrato, tuttavia, impatti complessivi differenziati per sottogruppi di popolazione, analizzando congiuntamente i dati dei 45 Paesi ad alta endemia di TB.

L'analisi condotta nei Paesi selezionati, pur evidenziando elevati livelli di eterogeneità, sia all'interno dei vari Paesi, che tra Stati diversi, non permette di affermare che esista una differenza nella sotto-notifica dei casi nel complesso.

Negli ultimi anni, prima dell'emergenza pandemica, incidenza e mortalità della TB erano diminuite a causa dei miglioramenti nella diagnosi, nel trattamento e nella prevenzione. I dati fino ad oggi raccolti suggeriscono che la pandemia di COVID-19 ha avuto come conseguenza una riduzione delle diagnosi di TB, risultato delle interruzioni dell'accesso ai servizi sanitari e nella disponibilità di capacità diagnostiche. Ad esempio, in Sud Africa e Nigeria si è registrato un calo di oltre il 50% nel numero medio di test giornalieri per TB somministrati. La riduzione del trattamento efficace, si traduce in un aumento delle resistenze e della mortalità. Tuttavia, determinare con precisione l'impatto rimane difficile. Specialmente nei Paesi a basso reddito, infatti, spesso non esiste un efficiente sistema per la rilevazione delle cause di morte; in aggiunta, già prima della pandemia, una proporzione dei pazienti con TB attiva non venivano diagnosticati, riflettendosi in una ulteriore sottostima, anche laddove esistono sistemi efficienti di registrazione dei dati di mortalità.

Alcuni modelli previsionali, però, hanno stimato che le interruzioni e la frammentazione dei servizi per la TB correlate al COVID-19 potrebbero causare un aumento dell'incidenza e della mortalità molto rilevante in assenza di contromisure: un periodo di 3 mesi di restrizioni

⁴⁵ Nazawa Soko R. (7 luglio 2021), Effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis notifications, Malawi, in "Emerging Infectious Diseases Vol. 27".

⁴⁶ Mc. Quaid C.F. (2022), Inequalities in the impact of COVID-19-associated disruptions on tuberculosis diagnosis by age and sex in 45 high TB burden countries, in "BMC Medicine".

COVID-19, seguito da un periodo di recupero di 10 mesi potrebbe portare a 6,3 milioni di casi di TB entro il 2025 e altri 1,4 milioni di decessi per TB nei Paesi a basso e medio reddito.

Le stime effettuate affermano che, nel 2020, potrebbero essere stati notificati oltre 1 milione di casi in meno in 24 Paesi ad alto carico di TB, con una riduzione relativa del 7% in Africa, del 15 % in Asia centrale ed Europa e del 27% in Asia rispetto al 2019. Stime più recenti dell'OMS suggeriscono che a livello globale circa il 20-30% in meno di persone sono state notificate come pazienti infetti da TB rispetto al 2019, con il 45% in meno dei pazienti testati per TB multi-resistente (MDR-TB). A causa della lunga durata del trattamento della TB, i dati definitivi sui cambiamenti nei risultati dello stesso a seguito di COVID-19 potrebbero non essere disponibili per diversi mesi. Le stime, inoltre, non hanno inevitabilmente considerato la diffusione di ulteriori varianti virali, sopraggiunte successivamente, con le conseguenze correlate. Pertanto, in assenza di interventi correttivi, è probabile che l'impatto risulti maggiore.³⁰ Si deve ricordare, inoltre, che potrebbe verificarsi un possibile rimbalzo dei casi di TB dopo la pandemia a causa delle diagnosi ritardate e mancate che potrebbero comportare un aumento di trasmissione, dal momento che i pazienti rimangono contagiosi per periodi di tempo più lunghi.

Si può quindi affermare che, a livello globale, il COVID-19 ha generato numerose sfide a livello sanitario, che si riflettono in un grave impatto, sia sull'accesso alla diagnosi e al trattamento della TB, sia peggiorando i determinanti socioeconomici della malattia, minando il raggiungimento dell'obiettivo OMS, con il quale è prevista la riduzione del 90% del numero di morti causate da TB e dell'80% dell'incidenza nel 2030. L'impatto più notevole e immediato sulla TB delle interruzioni causate dalla pandemia di COVID-19, è stato un drastico calo del numero di persone con una nuova diagnosi, che ha coinvolto tutti i Paesi, indipendentemente dal livello di reddito, nel 2020. È stato possibile registrare una parziale ripresa nel 2021, a 6,4 milioni di nuove diagnosi, come è anche emerso da alcuni degli studi considerati, ma comunque a livelli inferiori rispetto al periodo pre-COVID. Anche per il trend nel 2021, l'andamento non è risultato comunque omogeneo tra i diversi Paesi; in alcuni casi, il recupero è stato parziale, come in India e Brasile; in altri stati i nuovi casi hanno superato i livelli pre-pandemici, come nel caso della Sierra Leone; infine, in alcuni Stati quali il Vietnam, che aveva risentito di una diminuzione più lieve nel 2020, il trend negativo è continuato nel 2021. Per recuperare le diagnosi non effettuate a causa della pandemia, i fronti su cui è necessario operare sono vari. In primis, è necessario uno screening efficace e

massiccio dei casi, specie nei gruppi a rischio e nei contatti stretti, basandosi inoltre sulle peculiarità dei vari contesti locali, vista l'eterogeneità dell'impatto tra diversi Paesi e all'interno di realtà diverse nello stesso Stato. L'opportunità di testare le popolazioni sintomatiche si potrebbe introdurre, ad esempio, al momento dell'ingresso in una struttura sanitaria, come è avvenuto per il SARS-CoV2, ed è stato già sperimentato, vista la somiglianza dei sintomi tra le due infezioni, in alcuni contesti ad alta endemia. È necessario, inoltre, fornire un intervento più accessibile al cittadino, laddove vi è una maggiore prevalenza di malattia, per ridurre le difficoltà logistiche ed i costi di trasporto, soprattutto nei Paesi con livelli maggiori di povertà⁴⁷.

Il *contact tracing*, che ha risentito fortemente dell'emergenza poiché richiede un'elevata quantità di risorse dedicate, per la TB è fondamentale, specie nella comunità ristrette ed andrebbe potenziato e ripristinato. Sarebbe importante anche disporre di dati aggiornati, pubblicati ad intervalli ravvicinati e non annuali, accessibili alla popolazione, sull'andamento epidemiologico nei vari Paesi, per migliorare collettivamente la percezione del rischio e la consapevolezza della malattia. La collaborazione dei cittadini potrebbe anche rivelarsi importante e si potrebbe concretizzare attraverso l'impiego di *app* digitali, introdotte e diffuse durante la pandemia. Sul fronte della terapia, è necessario aumentare l'aderenza e condurre il test di sensibilità agli antibiotici in tutte le nuove diagnosi, come previsto dagli obiettivi OMS. Per migliorare l'aderenza terapeutica, l'implementazione della telemedicina, accelerata dalla pandemia, può risultare utile: è il caso della video-DOT, in cui il paziente assume quotidianamente i farmaci prescritti sotto osservazione da remoto, o dei teleconsulti per TB, che ridurrebbero le occasioni di diffusione dell'infezione⁴⁸.

Sul fronte della prevenzione, nei contesti ad alta prevalenza, è necessario recuperare le perdite di vaccinazione BCG, la cui adesione si è ridotta durante i lockdown susseguiti (dati sono riportati per India e Pakistan). È, inoltre, essenziale riportare gli investimenti come previsto dagli obiettivi OMS per il 2022, a 13 miliardi di dollari per prevenzione, diagnosi e trattamento e a 2 miliardi di dollari per la ricerca scientifica relative alla TB. Appare infine fondamentale il coinvolgimento della popolazione, mediante l'informazione, l'educazione sanitaria e la comunicazione, affinché implementi le strategie di prevenzione corrette e collabori attivamente con i servizi sanitari. Le campagne di informazione ed educazione alla

⁴⁷ Keertan D. (2022), The intersecting pandemics of tuberculosis and COVID-19: population-level and patient-level impact, clinical presentation, and corrective interventions, in "Lancet Respir Med 2022;10: 603–22".

⁴⁸ Zimmer A.J., (2021), Tuberculosis in times of COVID-19, in "Open Access".

popolazione, tuttavia, devono essere attentamente valutate, in quanto, come si è appreso durante il periodo pandemico, la rapida diffusione di notizie fuorvianti potrebbe rappresentare una minaccia alla salute pubblica. Nel complesso, si può affermare che la pandemia di COVID-19, nonostante le pesanti ripercussioni sulla salute pubblica globale, ha rafforzato la motivazione alla protezione della salute tra le popolazioni e va considerata come una grande opportunità per l'attuazione di misure educative volte a prevenire e controllare l'endemia tubercolare, in quanto è evidente che, per contrastarla con successo, è fondamentale anche l'intervento attivo dei cittadini.

BIBLIOGRAFIA

1. S. Fara G.M., Giammanco G., “Igiene, Medicina Preventiva, Sanità Pubblica”, EdiSES UNIVERSITÀ, 2014.
2. Borgia G., Gaeta G.B., Gentile I., Coppola N., Malattie infettive e tropicali per Studenti e Medici di Medicina Generale, II edizione, EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI, 2020.
3. “Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica”, Circolare n°4 del 13 marzo 1998, Protocollo 400.3/26/1189.
4. Global Tuberculosis Report 2022, in World Health Organization, 2022.
5. Sanduzzi Zamparelli S. (16 novembre 2022), Clinical impact of COVID-19 on tuberculosis, in “Le Infezioni in Medicina, n. 4, 495-500”.
6. Ferraro C.F.(2021), Describing the indirect impact of COVID-19 on healthcare utilisation using syndromic surveillance systems, in “BMC Public Health”.
7. Migliori G.B. (29 luglio 2021), Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study, in “EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL”.
8. World Health Statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., in World Health Organization, 2022.
9. Komiya K. (2020), The COVID-19 pandemic and the true incidence of tuberculosis in Japan, in “Journal of Infection 81”.
10. A.J.Jonas (4 maggio 2022), Impact of COVID-19 in diagnosis and testing for TB in a high-resource, low-burden setting, in “The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease”.
11. Baddeley A., Global Tuberculosis Report 2022, World Health Organization, 2022.
12. Ruiz-Bastián M. (6 novembre 2022), Impact on tuberculosis diagnostic during COVID-19 pandemic in a tertiary care hospital, in “Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica”.
13. Tuberculosis in England - report 2021, in UK Health Security Agency, marzo 2022, pdf.
14. Lewer D, (12 gennaio 2022), Why has the incidence of tuberculosis not reduced in London during COVID-19 pandemic, in “Lancet Respir Med”.

15. DiGennaro F. (2021), Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 Pandemic: Data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital, in "Antibiotics, 2021, 10, 272".
16. Migliori G.B. (29 luglio 2021), Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study, in "EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL".
17. Garcia J.M. (2022), COVID-19 Hampered Diagnosis of TB Infection in France, Italy, Spain and the United Kingdom, in "Archivos de Bronconeumologia 58".
18. Ortiz-Martinez Y. (2022), Decreased notification of TB cases during the COVID-19 pandemic, in "The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease".
19. Ozdemir S. (2022), Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis patients and tuberculosis control programs in Turkey, review and analysis, in "Archives of Public Health".
20. Pavlovic J.M. (2 giugno 2021), Influence of the COVID-19 pandemic on the incidence of tuberculosis and influenza, in "Rev Inst Med Trop São Paulo".
21. Do Rosario Souza M.(29 giugno 2022), Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB strategy at risk, in "Frontiers in Pharmacology".
22. Hasan T. (3 marzo 2022), Retrospective Cohort study of effects of the COVID-19 pandemic on tuberculosis notifications, in "Emerging Infectious Diseases Vol.28".
23. Arentz M. (2022), The impact of the COVID-19 pandemic and associated suppression measures on the burden of tuberculosis in India, in "BMC Infectious Diseases".
24. Victory Masina H. (26 ottobre 2022), The impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis case notification and treatment outcomes in Eswatini, in "International Journal of Public Health".
25. Zamani S. (2021), Decline in TB incidence during the COVID-19 pandemic, in "The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease".
26. Balew A. (2022), Impact of COVID-19 pandemic on TB prevention and care in Addis Ababa, Ethiopia: a retrospective database study, in "BMJ Open".
27. Buonsenso D. (6 giugno 2020), COVID-19 effects in tuberculosis care in Sierra Leone, in "Pulmonology".
28. Adewole O.O. (2020), Impact of COVID-19 on TB care: experiences of a treatment center in Nigeria, in "The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease".
29. Nazawa Soko R. (7 luglio 2021), Effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis notifications, Malawi, in "Emerging Infectious Diseases Vol. 27".

30. Baral S. (2022), Competing health risks associated with the COVID-19 pandemic and early response: A scoping review, in “Plos One”.
31. Mc Quaid C.F. (2021), The impact of COVID-19 on TB: a review of the data, in “The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease”.
32. World Health Statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., in World Health Organization, 2022.
33. Komiya K. (2020), The COVID-19 pandemic and the true incidence of tuberculosis in Japan, in “Journal of Infection 81”.
34. Ruiz-Bastián M. (6 novembre 2022), Impact on tuberculosis diagnostic during COVID-pandemic in a tertiary care hospital, in “Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica”.
35. A.J.Jonas (4 maggio 2022), Impact of COVID-19 in diagnosis and testing for TB in a high-resource, low-burden setting, in “The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease”.
36. Ortiz-Martinez Y. (2022), Decreased notification of TB cases during the COVID-19 pandemic, in “The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease”.
37. Lewer D, (12 gennaio 2022), Why has the incidence of tuberculosis not reduced in London during COVID-19 pandemic?, in “Lancet Respir Med”.
38. DiGennaro F. (2021), Increase in Tuberculosis Diagnostic Delay during First Wave of the COVID-19 Pandemic: Data from an Italian Infectious Disease Referral Hospital, in “Antibiotics, 2021, 10, 272”.
39. García J.M. (2022), COVID-19 Hampered Diagnosis of TB Infection in France, Italy, Spain and the United Kingdom, in “Archivos de Bronconeumología 58”.
40. Do Rosario Souza M.(29 giugno 2022), Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Tuberculosis in Brazil: Is the WHO End TB strategy at risk?, in “Frontiers in Pharmacology”.
41. Ozdemir S. (2022), Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis patients and tuberculosis control programs in Turkey, review and analysis, in “Archives of Public Health”.
42. Hasan T. (3 marzo 2022), Retrospective Cohort study of effects of the COVID-19 pandemic on tuberculosis notifications, in “Emerging Infectious Diseases Vol.28”.
43. Arentz M. (2022), The impact of the COVID-19 pandemic and associated suppression measures on the burden of tuberculosis in India, in “BMC Infectious Diseases”.

44. Victory Masina H. (26 ottobre 2022), The impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis case notification and treatment outcomes in Eswatini, in “International Journal of Public Health”.
45. Zamani S. (2021), Decline in TB incidence during the COVID-19 pandemic, in “The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease”.
46. Nazawa Soko R. (7 luglio 2021), Effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis notifications, Malawi, in “Emerging Infectious Diseases Vol. 27”.
47. Mc. Quaid C.F. (2022), Inequalities in the impact of COVID-19-associated disruptions on tuberculosis diagnosis by age and sex in 45 high TB burden countries, in “BMC Medicine”.
48. Keertan D. (2022), The intersecting pandemics of tuberculosis and COVID-19: population-level and patient-level impact, clinical presentation, and corrective interventions, in “Lancet Respir Med 2022;10: 603–22”.

SITOGRAFIA

- FONDAZIONE UMBRETO VERONESI
<https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/da-non-perdere/covid-19-la-pandemia-in-10-date-da-ricordare#:~:text=31%20DICEMBRE%202019%3A%20L'AMMISSIONE,nella%20provinci a%20cinese%20di%20Hubei; 09/02/2023;>
- ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - Epicentro
<https://www.epicentro.iss.it/tubercolosi/; 07/02/2023;>
- MINISTERO DELLA SALUTE
<https://www.salute.gov.it/portale/rapportiInternazionali/dettaglioContenutiRapportiInternazionali.jsp?id=1784&area=rapporti&menu=mondiale; 07/02/2023;>
- NIH – NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/; 15/03/2023;>
- OMS - ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ
<https://www.eda.admin.ch/deza/it/home/partenariati-commesse/organizzazioni-multilaterali/organizzazioni-onu/who.html#:~:text=L'Organizzazione%20mondiale%20della%20sanit%C3%A0,miglior%20livello%20di%20salute%20possibile; 07/02/2023;>
- OMS - ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ
https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=80252#:~:text=L'obiettivo%20globale%20%C3%A8%20che, avere%20servizi%20WASH%20di%20base; 07/02/2023;
- OPEN POLIS
<https://www.openpolis.it/parole/cose-il-reddito-nazionale-lordo/; 10/02/2023;>

- THE WORLD BANK
<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups%C3%B9>; 10/02/2023;
- THE WORLD BANK
<https://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/the-world-by-income-and-region.html>; 10/02/2023;
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION
<https://www.who.int/news/item/20-05-2022-world-health-statistics-2022>; 08/02/2023;
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION
<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>; 08/02/2023;
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION
<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022/tb-research-and-innovation>; 08/02/2023;

ELENCO DEI GRAFICI

Grafico 1.	Percentuale dei risultati con diagnosi di tubercolosi polmonare dal 1° gennaio 2019 al 31 dicembre 2020.	Pag. 26
Grafico 2.	Persone con diagnosi di tubercolosi, 2019-2020.	pag. 29
Grafico 3	Test diagnostici TB somministrati, 2019-2020.	pag. 30
Grafico 4.	Notifiche di TB in Colombia, 2015-2021.	pag. 31
Grafico 5	Percentuali di perdita durante il follow-up, del tasso di mortalità e dei pazienti guariti dalla TB, pre-COVID-19 e durante il COVID-19, in ESwatini.	pag. 37
Grafico 6.	Differenza percentuale delle variabili di esito nei servizi per la tubercolosi tra le epoche pre-COVID-19 e COVID-19 ad Addis Abeba da aprile 2019 a marzo 2021.	pag. 40

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 1.	Stime di incidenza tubercolosi, 2017.	Pag. 9
Tabella 2.	Panoramica degli articoli analizzati.	pag. 22
Tabella 3.	Variabili di pazienti registrati nei dispensari di tubercolosi (TB), provincia di Samsun	pag. 32
Tabella 4.	Incidenza della Tubercolosi in Serbia, 2014-2020.	pag. 33
Tabella 5	Definizione operativa delle variabili di esito.	pag. 39

ELENCO DELLE IMMAGINI

Figura 1.	Nell'immagine sono riportati i Paesi a seconda dei livelli di reddito.	Pag. 20
------------------	--	---------



CORSO DI LAUREA IN ASSISTENZA SANITARIA
POLO DIDATTICO DI CONEGLIANO



**UNIVERSITÀ
 DEGLI STUDI
 DI PADOVA**

SINOSI PROGETTO DI TESI CON RICHIESTA RACCOLTA DATI
STUDENTE: JEENA COCCHETTO MATRICOLA 1203777

ARGOMENTO DI TESI	IMPATTO DEL COVID-19 SULLA TUBERCOLOSI: UN'ANALISI DELLA LETTERATURA	
TIPOLOGIA DI TESI	COMPILATIVA	
FRAMEWORK E PROBLEMA	<p>Attualmente, il COVID-19 è responsabile di 756.581.850 casi confermati nel mondo dall'inizio della pandemia e di 6.844.267 morti (17 febbraio 2023). Nonostante la fase corrente di Covid-19 rappresenti ancora un'emergenza di sanità pubblica di interesse internazionale, la lotta alle altre malattie infettive gravi, tra queste la tubercolosi (TB), rimane prioritaria. La TB, infatti, è riconosciuta come seconda principale causa di morte da singolo agente infettivo dopo il Covid-19 stesso. A livello globale 1,8 miliardi di persone sono infette con oltre 10 milioni di nuovi casi (5,6 milioni di uomini, 3,3 milioni di donne e 1,1 milioni di bambini) e 2,5 milioni di morti ogni anno. L'interruzione di servizi sanitari essenziali causata dalla pandemia ha determinato, a livello globale, un grave impatto sulla diagnosi e sulla cura della TB, ritardando la tempestiva e accurata individuazione dei casi e l'adeguato ed efficace accesso al trattamento, favorendo la trasmissione e i decessi correlati alla malattia. Attraverso l'analisi della letteratura scientifica, si intende valutare l'impatto che il Covid-19 ha avuto a livello mondiale sulla gestione dell'infezione tubercolare, analizzando alcuni principali indicatori (es. incidenza, adesione alla terapia, mortalità), confrontando l'impatto tra i diversi Paesi e ricercando eventuali correlazioni con età, sesso o altri fattori. Infine, si evidenziano alcune delle azioni in atto per agevolare il raggiungimento degli obiettivi di sanità pubblica posti dall'OMS nella lotta alla tubercolosi e ritardato nella fase pandemica.</p>	
QUESITI DI TESI	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si è verificato un impatto sulla gestione della TB a livello mondiale nel periodo pandemico di Covid-19? 2. Qual è l'impatto della pandemia sulla TB tra Paesi, differenziati in base al livello di reddito (reddito basso, medio-basso, medio-alto e alto)? 3. Quali azioni possono essere messe in atto per agevolare il raggiungimento degli obiettivi posti dall'OMS nella lotta alla tubercolosi e ritardato dalla pandemia? 	
OBIETTIVI DI TESI	<p>OBIETTIVO GENERALE: Analisi dell'impatto del Covid-19 sulla tubercolosi.</p> <p>OBIETTIVI SPECIFICI:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Descrivere l'impatto sulle notifiche di tubercolosi durante la pandemia di Covid-19 a livello globale. 2. Descrivere l'impatto sulla mortalità da tubercolosi durante la pandemia di Covid-19 a livello globale. 3. Descrivere l'impatto nei diversi Paesi, suddivisi in base al reddito nazionale. 4. Descrivere l'impatto sulla gestione della TB valutando alcuni variabili quali genere, età o altri fattori. 5. Valutare le azioni possibili per agevolare il raggiungimento degli obiettivi posti dall'OMS nell'eradicazione della TB. 	
MATERIALI E METODI	CARATTERISTICHE DELLO STUDIO	<p>Selezione di articoli che riportano le principali evidenze sul tema analizzato.</p> <p>CRITERI INCLUSIONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pubblicazioni scientifiche e sitografia ricercate per parole chiave specifiche utilizzando il vocabolario Mesh di Medline. • I dati selezionati utili all'indagine riferiti all'intervallo di tempo 2019-2022.
	STRUMENTI	Banche dati di letteratura scientifica biomedica internazionali (es. PubMed)
	DURATA	Da giugno 2022 a febbraio 2023
METODI STATISTICI GENERALI E TIPO DI ANALISI	Revisione narrativa	
UU.OO. COINVOLTE	Unità di Igiene e Sanità Pubblica, DCTVSP, Università di Padova	

RINGRAZIAMENTI

Dedico un ringraziamento speciale alla mia Relatrice di tesi Dottoressa Tatjana Baldovin e al Correlatore Dott. Daniele Petta, per la loro immensa pazienza, i loro preziosissimi consigli e la passione nel proprio lavoro che riescono a trasmettere.

Un particolare ringraziamento va alla Coordinatrice del corso di Laurea in Assistenza Sanitaria, Dottoressa Carmela Russo e alla Tutor del terzo anno Valeria Nascimben per avermi seguito costantemente in questo percorso di studi.

Ringrazio di cuore i miei genitori per avermi permesso di portare a termine gli studi universitari e le mie amiche, per avermi sempre sostenuto e per essere state sempre presenti durante questa ultima fase del mio percorso.