Centro collaboratore OMS in Italia

Attività di collaborazione su TB/HIV e per la strategia di eliminazione della tubercolosi

Attività anno 2022

Direttore: prof. Alberto Matteelli

13 marzo 2023

Ministero della Salute

www.salute.gov.it

1. Contribuire su richiesta dell'OMS all'acquisizione di nuove evidenzesullo screening e la prevenzione della TB

1.1 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection

Il direttore del WHO CC è stato chiamato a far parte del "Guideline Development Group" per la linea guida "TB antigen-based skin tests (TBSTs) for the diagnosis of TB infection".

la prima riunione del GDG è stata organizzata dal WHO in modo virtuale dal 31 Gennaio al 3 Febbraio 2022, con i seguenti obiettivi:

- Definire l'attuale stato delle conoscenze sulla accuratezza diagnostica (sensibilità e specificità) del TST, degli IGRA, e dei TBSTs per la diagnosi di infezione tubercolare.
- Definire lo stato delle conoscenze sulla concordanza di questi test.
- Verificare la disponibilità di dati relative all'impatto di TST, IGRAseTBSTssuglioutcomes rilevanti per la persona: efficacia della terapia preventiva basata sui risultati di questi test diagnostici, predittività sulla progressione da infezione a malattia tubercolare, correlazione con il rischio di esposizione e proporzione di soggetti che iniziano la terapia dopo un test positivo.
- Presentazione dei dati qualitativi pubblicati su fattibilità,accessibilità, qualità e apprezzamento da parte dell'utilizzatore per ciascuno dei tre test.
- Revisione dei dati di letteratura sui costi e le potenzialità di acquisto dei tre test
- Definire le attuali lacune sulle conoscenze, per indirizzare la ricerca futura
- altre priorità che il WHO dovrà affrontare per l'aggiornamento futuro di questa raccomandazione.

Il prodotto della serie di consultazioni è stato pubblicato alla fine del 2022 col titolo: "WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO."

1.2 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-susceptible tuberculosis treatment

Il direttore del WHO CC ha fatto parte dell'External Review Group per la linea guida in oggetto, pubblicatanel2022 (WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.).

Il documento è stato sviluppato nel quadro della strategia di eliminazione della TB che include, come elemento essenziale, il trattamento di tutte le forme di TB. La linea guida raccoglie e analizza le recenti evidenze sul trattamento della TB allo scopo di fornire una base comune per le policies sviluppate a livello dei paesi indipendentemente dal contesto geografico, economico, e sociale.

1.3 WHO Operational handbook on HIV-associated TB. Virtual, stakeholder Consultation Meeting. WHO headquarters, Geneva, Switzerland 19–20 September 2022

Il WHO ha organizzato una riunione globale di managers sanitari e tecnici provenienti da ogni paese del mondo, esperti nella pianificazione e realizzazione delle attività per il controllo della co-infezione TB/HIV, al fine di discutere lo sviluppo del "TB/HIV operation alhandbook". Lo scopo del documento è l'identificazione e soluzione degli ostacoli che rallentano la realizzazione della strategia nei paesi. Gli obiettivi specifici comprendevano:

- Identificare le strategie, le opportunità ed i fattori facilitanti l'espansione delle attività contro la co-infezione TB/HIV
- Revisionare e aggiornare il TB/HIV operation alhandbook

I partecipanti, tra cui il direttore del WHO CC, sono stati selezionati per garantire una larga rappresentanza di competenze nell'implementazione ed espansione delle attività contro la co-infezione TB/HIV

1.4 Meeting di consultazione per lo sviluppo del "Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2023-2030"Copenhagen, Danimarca, 24 Gennaio 2022 (modo virtuale)

Nel Corso del meeting annuale 2021 i membri del Technical Advisory Group on Tuberculosis Control (TAG-TB) avevano consigliato al direttore dell'ufficio regionale EURO la revisione del piano di azione per le attività contro la tubercolosi nel periodo 2023 – 2030.

Il 24 Gennaio2022 funzionari di EURO hanno condotto una consultazione con esperti, coordinatori di programma a livello paese, e membri della società civile, per presentare la versione avanzata del piano. All'incontro ha partecipato anche il direttore del WHO CC.

Durante la consultazione il documento è stato ulteriormente discusso, con l'obiettivo di giungere ad una versione definitive da sottoporre alla 72esima sessione del Regional Committee for Europe (RC72) per ratifica nel Settembre 2022.

Il documento è stato poi effettivamente ratificato nel Corso dell'RC72.

1.5 Technical Advisory Group (TAG) on Tuberculosis for the WHO European Region

Il direttore del WHOCC è membro di TAG-TB dal 2015, designato al ruolo di coordinatore del Gruppo nel 2017, ruolo riconfermato nel 2022.

L'obiettivo di TAG-TB è di fornire al Direttore Regionale di WHO EURO una opinione tecnica indipendente sulle strategie ed attività di prevenzione e cura della tubercolosi, inclusa la tubercolosi multi resistente e la tubercolosi associata all'HIV, nella regione Europea.

Il 16esimo meeting annuale di TAG-TB si è tenuto ad Istanbul il 25 Novembre 2022 con i seguenti obiettivi:

- Proporre raccomandazioni al Direttore Regionale di EURO sulle priorità del 2023
- Tenere conto, nella formulazione delle raccomandazioni, delle indicazioni emerse dal meeting internazionale organizzato da EURO a Istambul sul nuovo piano regionale di attività

per il periodo 2023-2030, indirizzato particolarmente ai paesi nella regione europea con elevata incidenza di tubercolosi.

Il piano di attività 2023 – 2030 era stato approvato dagli stati membri alla 72esima edizione del WHO Regional Committee for Europe a Tel Aviv, Israele nel Settembre 2022. Il piano è pienamente allineato con la strategia globale End TB e ne riflette gli obiettivi.

La prima versione del delle raccomandazioni di TAG-TB è stata completata e fatta circolare tra i membri di TAG per ottenere un documento finale pienamente condiviso da sottomettere al Direttore Regionale di EURO agli inizi del 2023.

1.6 Task Force sulla ricerca multinazionale su regime di terapia preventive per la MDR-TB nellaregione EURO (PTOR – Task Force)

La PTOR Task Force raccoglie un selezionato gruppo di esperti (che include il direttore del WHO CC)selezionati come consulenti temporanei, che opera sotto l'ombrello e la direzione di ERI-TB. La missione della Task Force è di supportare EURO nella pianificazione di attività di ricerca multinazionale sull'impiego programmatico dei farmaci antitubercolari di seconda linea impiegati nel trattamento della MDR-TB.

La Task Force ha tre obiettivi specifici:

1) Fornire consigli tecnici sullo sviluppo di specifici progetti di ricerca;
2) Valutare criticamente il consenso informato e il materiale educativo utilizzati nelle ricerche;
3) Sviluppare un protocollo di ricerca operazionale sulla terapia preventiva di contatti esposti a forme MDR di tubercolosi ed un protocollo per il monitoraggio e la gestione di eventi avversi al trattamento.

1.7 TBI Task Force del New Diagnostic Working Group (NDWG) della Stop TB Partnership.

Dal 2015 il direttore del WHO CC svolge la funzione di coordinatore della Task Force sulla infezione tubercolare (TBI TF) del New Diagnostic Working Group (NDWG), che opera in stretta collaborazione con WHO/GTB.

L'obiettivo della TBI-TF è il coinvolgimento di esperti, policy maker e rappresentanti delle comunità in pubblicazioni scientifiche che espandano le conoscenze sull'infezione tubercolare e creino consenso su linee guida di gestione, diagnosi e terapia di questa condizione.

Le attività condotte nel corso del 2022 hanno prodotto una pubblicazione scientifica sulla revisione sistematica della letteratura per rispondere al quesito "qual è il rischio di progressione da infezione a malattie tubercolare in gruppi di popolazione per i quali, al momento attuale, il WHO non raccomanda test e trattamento sistematico dell'infezione?". Lo studio è stato condotto da un gruppo di ricercatori della McGill University, Montreal, con il supporto di WHO/GTB a Ginevra. Il lavoro è stato pubblicato sulla rivista European Respiratory Reviewnel 2022.

1.8 Linee guida italiane per la diagnosi dell''infezione tubercolare - Società Italiana di Microbiologia

La Società Italiana di Microbiologia ha iniziato, nel corso del 2022, il processo per l'aggiornamento delle proprie linee guida per la gestione dell'infezione tubercolare. Il direttore del WHO CC è stato chiamato a far parte del panel di esperti responsabili di questa attività. Al termine de 2022 il documento è stato virtualmente completato, e trasmesso alla società per approvazione. Le linee guida del WHO sono state largamente tenute in considerazione per la preparazione di questo documento nazionale.

1.9 Progetto di ricerca "Prevention and care of tuberculosis in migrants" – Ministero della Salute, Italia

Nel 2017 il WHO CC è risultato vincitore di un grant di ricerca del Ministero della Salute italiano intitolato "Prevenzione e cura della tubercolosi nei migrant", in collaborazione con l'INMI di Roma e l'Ospedale San Raffaele di Milano.

Lo scopo della ricerca è valutare le evidenze e acquisire nuovi dati sulla prevenzione e cura della tubercolosi in richiedenti asilo e stranieri senza documenti. Nel Corso del 2022 sono state condotte le seguenti attività:

i) Completamento della raccolta dati dello studio condotto per determinare i benefici dello screening della tubercolosi eseguito con l'esecuzione sistematica cella radiografia del torace;

ii) Sottomissione per possibile pubblicazione del report scientifico dello studio sulla valutazione comparativa della costo-efficacia del test per TBI con TST seguito da IGRA vs. IGRA da solo;

iii) Prosecuzione dell'arruolamento di pazienti nel trial randomizzato di trattamento della TBI con rifampicina quotidiana per 4 mesi vs. rifampicina ed isoniazide quotidiana per 3 mesi.

1.10 Pratiche di diagnosi e trattamento della TBI in PLHIV presso I centri di Malattie INfettive in Italia.

Il WHO CC ha promosso, in collaborazione con la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, una ricerca spontanea sulle pratiche per la diagnosi e terapia dell'infezione tubercolare. La survey è stata effettuata su una piattaforma elettronica realizzata per questo scopo. Sono stati invitati a partecipare tutti i 136 centri infettivologici italiani. Lo studio è stato completato a Novembre 2022 con la partecipazione dei 15 centri maggiori. E' attualmente in corso l'analisi dei risultati e la preparazione del report finale.

1.11 Lista delle pubblicazioni relative alla TB, 2022

1. Bigio J, Viscardi A, Gore G, **Matteelli A**, Sulis G. A scoping review on the risk of tuberculosis in specific population groups: can we expand the World Health Organization recommendations? Eur Respir Rev. 2023 Jan 11;32(167):220127.
2. Migliori GB, **Matteelli A**, Zenner D, Goletti D, Ong CWM.Reply to Furin et al.: Clinical standards that are appropriate for all settings. Int J Tuberc Lung Dis. 2022 Nov 1;26(11):1093-1094.
3. Hamada Y, Penn-Nicholson A, Krishnan S, Cirillo DM, **Matteelli A**, Wyss R, Denkinger CM, Rangaka MX, Ruhwald M, Schumacher SG. Are mRNA based transcriptomic signatures ready for diagnosing tuberculosis in the clinic? - A review of evidence and the technological landscape.EBioMedicine. 2022 Aug;82:104174.
4. **Matteelli A**, Alffenaar JC. Diagnosis and treatment of tuberculosis infection: can it contribute to achieving tuberculosis elimination?Eur Respir J. 2022 Jul 7;60(1):2200540.
5. Marchese V, Zanotti P, Cimaglia C, Rossi B, Formenti B, Magro P, Gulletta M, Stancanelli G, El-Hamad I, Girardi E, Cirillo DM, Castelli F, **Matteelli A**. Fragmentation of Healthcare Services as a Possible Determinant of the Low Completion for the Tuberculosis Cascade of

Prevention among Asylum Seekers: Results from a Prospective Study with Historical Comparison. Pathogens. 2022 May 24;11(6):613.

6. Marchese V, Formenti B, Marchese L, Gregori N, Gardini G, Russo G, Bona F, Di Rosario G, Gulletta M, Tomasoni LR, Castelli F, **Matteelli A**. COVID-19 effect on TB presentation and outcome. Int J Tuberc Lung Dis. 2022 Apr 1;26(4):375-377
7. Goletti D, Delogu G, **Matteelli A**, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. Int J Infect Dis. 2022 Nov;124 Suppl1:S12-S19.
8. Migliori GB, Wu SJ, **Matteelli A**, Zenner D, Goletti D, Ahmedov S, Al-Abri S, Allen DM, Balcells ME, Garcia-Basteiro AL, Cambau E, Chaisson RE, Chee CBE, Dalcolmo MP, Denholm JT, Erkens C, Esposito S, Farnia P, Friedland JS, Graham S, Hamada Y, Harries AD, Kay AW, Kritski A, Manga S, Marais BJ, Menzies D, Ng D, Petrone L, Rendon A, Silva DR, Schaaf HS, Skrahina A, Sotgiu G, Thwaites G, Tiberi S, Tukvadze N, Zellweger JP, D Ambrosio L, Centis R, Ong CWM. Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection. Int J Tuberc Lung Dis. 2022 Mar 1;26(3):190-205

2. Supportare l'OMS nel fornire assistenza tecnica allo staff dei programmi nazionali tubercolosi e di altre istituzioni di paesi terzi per l'adozione delle line guida OMS sullo screening della tubercolosi e la terapia preventiva dell'infezione tubercolare.

2.1 Supportoall'Armenia per lo sviluppo delle line guida nazionali sulle attività di PMTPTe screening sistematico della TB.

Nel Novembre 2021 il direttore del WHO CC aveva ricevuto il mandato di fornire supporto tecnico al Ministero della Salute dell'Armenia per la preparazione delle linee guida nazionali sullo screening della TB e la diagnosi e terapia dell'infezione tubercolare.

L'assistenza tecnica è stata fornita da remoto con frequenti incontri virtuali con un pool di tecnici armeni ed ha portato alla preparazione e alla rielaborazione di numerose versioni delle linee guida. Il processo ha incluso la definizione della situazione epidemiologica locale el'analisi dei problemi, per giungere a decisioni condivise sulla stesura del documento.

Nel Maggio del 2022 le linee guida sono state finalizzate e sottomesse per approvazione al Ministero.

2.2 Revisione del programma di controllo della TB in Pakistan

Tra il 15 ed il 22 Novembre 2022 si è svolta la missione congiunta di revisione del programma TB del Pakistan (JPRM).La missione doveva definire le variazioni avvenute dopo la precedente visita di valutazione del 2019, per evidenziare progressi e ulteriori ostacoli al raggiungimento degli obiettivi del piano nazionale per la TB 2020 – 2023.

I membri che hanno partecipato alla JPRM comprendevano esperti internazionali con diverse competenze nei vari settori della risposta alla TB. IL direttore del WHO CC è stato invitato a partecipare alla missione come esperto nelle attività di diagnosi e trattamento dell'infezione tubercolare.

I risultati e le raccomandazioni della missione sono riportati nel rapporto di missione. Oltre ad assistere tecnicamente il Ministero della salute, i risultati della missione saranno utilizzati per la preparazione della richiesta del Paese al Global Fund, previsto per il primo trimestre del 2023.

2.3 Missione di supporto al Programma Nazionale TB dell'Ucraina, finalizzato al mantenimento delle attività contro la tubercolosi attraverso la buona qualità dei servizi per la prevenzione e cura della malattia nel contesto emergenziale della guerra.

La revisione del programma TB in Ucraina è stata Condotta da remoto tra Ottobre e Dicembre 2022. EURO ha pianificato e guidato la missione cui hanno partecipato numerosi esperti in diversi settori programmatici. Il direttore del WHO CC è stato incaricato di valutare le seguenti componenti: screening della tubercolosi, attività per il controllo della co-infezione TB/HIV, e diagnosi e trattamento dell'infezione tubercolare. La controparte è stata rappresentata da

numerosi funzionari del WHO Country Office in Ucraina, e da componenti del programma nazionale TB, selezionati per le loro rispettive competenze. Il rapporto è in corso di finalizzazione, prima della sottomissione al Governo dell'Ucraina.

3. Rafforzare, su richiesta dell'OMS, le competenze dello staff di programmi nazionali per la tubercolosi sull'applicazione delle linee guida OMS di screening della tubercolosi e di terapia preventiva dell'infezione tubercolare.

3.1. Corso di formazione sulle WHO consolidated guidelines nel contesto di un progetto sulla tubercolosi condotto dal WHO per nrl Nord-ovest della Siria. Graziantep, Siria, 4 – 8 Ottobre 2022.

Si tratta di un corso di formazione organizzato in modo virtuale da WHO EURO. Il direttore del WHO CC ha fatto parte della faculty, con il compito di presentare il modulo sulla prevenzione della TB, conducendo poi una discussione del tema con i partecipanti. Il corso ha visto la partecipazione di medici di famiglia, pneumologi, e personale sanitario dislocato sul territorio; la presentazione sulla prevenzione della TB ha avuto il 3 Ottobre 2022

3.2. Workshop virtuale di Wolfheze, 19 – 20 Maggio 2022.

Il direttore del WHO CC è stato invitato al rituale convegno annuale di Wolfheze per partecipare attivamente alla sessione sulla terapia preventiva. La presentazione, sul titolo "TB preventive treatment among people living with HIV",è stata un'occasione per presentare le più recenti raccomandazioni del WHO in questo settore.

3.3. Corso di formazione "End TB strategy and TB elimination during/after COVID-19 pandemic: from guidelines to implementation"

Sondalo, Italia, 8 -21 Maggio, 2022

Si tratta di un appuntamento annuale organizzato dal WHO CC di Tradate, Italia - direttore Dr Giovanni Battista Migliori – in collaborazione con il WHO CC di Brescia. Il Corso ha l'obiettivo

generale di sviluppare le capacità di pianificare, condurre e valutare le attività di lotta alla tubercolosi, con particolare riferimento alle interferenze della pandemia da Covid-19. Il corso è costruito attorno alla End TB Strategy e all'obiettivo di eliminazione della TB.
La conduzione del Corso è fortemente interattiva, basata su esercizi costruiti su un modello fittizio di paese (Fictitia"), in cui viene simulata una missione di valutazione.
Staff del WHO CC di Brescia sono stati responsabili della revisione e aggiornamento della componente "TB/HIV" curando la preparazione del materiale didattico e presentando il modulo al corso.
Il corso del 2022 si è tenuto in modo virtuale.

Libia, 4 – 8, Luglio2022 (corsovirtuale)

Dietro richiesta del programma nazionale tubercolosi in Libia è stata presentata una versione adattata e accorciata (una settimana anziché due) del Corso di Sondalo. Il corso è stato organizzato mediante la collaborazione del WHO CC di Brescia con l'organizzatore, WHO CC di Tradate. Staff di Brescia ha presentato il modulo sulla co-infezione TB/HIV.

Timor Leste, 19 – 23 Settembre 2022 (corso virtuale)

Dietro richiesta del programma nazionale tubercolosi in Timor Leste è stata presentata una versione adattata e accorciata (una settimana anziché due) del Corso di Sondalo. Il corso è stato organizzato mediante la collaborazione del WHO CC di Brescia con l'organizzatore, WHO CC di Tradate. Staff di Brescia ha presentato il modulo sulla co-infezione TB/HIV.

3.4 Modulo TB, all'interno del corso "Master course on International Health", 16 Febbraio – 26 Maggio 2022, Brescia, Italia

Dal 1997 la Clinica di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università di Brescia, che ospita il WHO CC, organizza un Corso di 14 settimane, che rappresenta il core-module dell'"EuropeanTropEd Master in International Health". Parte integrante del programma è una sezione di due giornate sulla tubercolosi e la sua eliminazione, organizzata con l'assistenza del Global TB Program staff, WHO HQ.