

## La sorveglianza della tubercolosi in Sicilia Tuberculosis surveillance in Sicily, Italy

Caterina Mammina,<sup>1</sup> Celestino Bonura,<sup>1</sup> Martina Barchitta,<sup>2</sup> Annalisa Quattrocchi,<sup>2</sup> Mario Palermo,<sup>3</sup> Antonella Agodi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di scienze per la promozione della salute e materno infantile "G. D'Alessandro", Università degli studi di Palermo; <sup>2</sup>Dipartimento "GF Ingrassia", Università degli studi di Catania; <sup>3</sup>Dipartimento per le attività sanitarie ed osservatorio epidemiologico, Assessorato alla salute, Regione Sicilia

**Corrispondenza:** Caterina Mammina; e-mail: caterina.mammina@unipa.it

### Riassunto

**Obiettivi.** Descrivere l'andamento dei casi di tubercolosi (TB) in Sicilia negli anni 2010-2013.

**Disegno e partecipanti.** Indagine osservazionale delle notifiche di TB relative agli anni 2010-2013 mediante l'analisi dei dati del Sistema informativo delle malattie infettive (SIMI) e indagine epidemiologico-molecolare mediante tipizzazione *spoligo*- e 24-loci *mycobacterial interspersed repetitive units-variable number of tandem repeats* (MIRU-VNTR) dei ceppi di *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) isolati a Palermo negli anni 2012-2013.

**Risultati.** Negli anni 2010-2013 sono stati notificati in Sicilia 876 casi di TB con un tasso medio annuale di notifica pari a 4,4 casi per 100.000 abitanti. La proporzione di casi di TB in soggetti nati all'estero è crescente e nel 2012 e 2013 supera quella nella popolazione autoctona. L'età mediana dei pazienti stranieri è risultata significativamente inferiore agli italiani (30,5 vs. 51,2 anni,  $p < 0,001$ ). La distribuzione per classi di età è stata significativamente differente nelle due subpopolazioni, con la proporzione più elevata di casi nelle fasce di età 15-44 anni tra gli stranieri e, al contrario, una distribuzione uniforme dei pazienti italiani tra le fasce di età 15-44, 45-64 e >64 anni. Nell'82,5% dei casi è stata diagnosticata una localizzazione polmonare. La tipizzazione molecolare è stata effettuata su 151 ceppi di MTBC. Mediante *spoligotyping* essi sono stati attribuiti a 14 differenti *lineage* e 33 *sublineage* rappresentati con frequenza diversa tra le due subpopolazioni di pazienti. Soltanto nove ceppi (6,2%) sono stati inclusi in quattro cluster. Sono stati identificati, infine, due ceppi multiresistenti.

**Conclusioni.** L'epidemiologia della TB in Sicilia è complessa e in rapida evoluzione, con una crescente proporzione di casi in soggetti non italiani e una grande eterogeneità dei ceppi di MTBC circolanti. L'integrazione di strumenti convenzionali e molecolari è necessaria per una sorveglianza efficace e un'interpretazione accurata dell'epidemiologia della TB in Sicilia.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 83-87)

**Parole chiave:** tubercolosi, sorveglianza, epidemiologia, notifiche, tipizzazione molecolare

### Abstract

**Objective.** To describe the epidemiology of tuberculosis (TB) in Sicily in the years 2010-2013.

**Design and participants.** Observational study of the TB notifications in the years 2010-2013 by analyzing the Sistema informativo delle malattie infettive (SIMI) database and carrying out a molecular epidemiological analysis by *spoligo*- e 24-loci *mycobacterial interspersed repetitive units-variable number of tandem repeats* (MIRU-VNTR) typing of the *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) isolates identified in Palermo, Italy, in the years 2012-2013.

**Results.** In the four-year period under study 876 TB cases were notified in Sicily with a mean annual notification rate of 4.4 cases per 100,000 inhabitants. The proportion of TB cases in the foreign-born individuals was increasing and higher than the proportion in Italian-born in the period 2010-2013. The median age of foreign-born patients was significantly lower than the Italian-born (30.5 vs. 51.2 years,  $p < 0,001$ ). Moreover, the distribution by age class was also significantly different, with the largest proportion of TB cases among the foreign-born sub-population in the 15-44 age class, whereas the Italian-born cases were equally distributed in the 15-44, 45-64 and >64 age classes. Eighty-two percent of cases were pulmonary TB. Molecular typing of 151 MTBC isolates identified in Palermo in 2012 and 2013 detected 14 lineages and 33 sublineages showing a different distribution among the two patients sub-populations. Only nine MTBC isolates (6.2%) were grouped in four clusters. Two multidrug resistant (MDR) MTBC isolates were identified from an Italian born elderly patient and an Eritrean young patient (Beijing lineage), respectively.

**Conclusions.** TB epidemiology in Sicily is complex and is rapidly changing. The most striking features are the increasing proportion of cases in the foreign-born population and the wide heterogeneity of MTBC isolates. An integrated approach using both conventional and molecular tools is necessary to accurately assess and monitor TB epidemiology in this Region.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 83-87)

**Key words:** tuberculosis, surveillance, epidemiology, notifications, molecular typing

## INTRODUZIONE

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) già da molti anni sottolinea come la tubercolosi (TB) rappresenti un'emergenza a livello globale. Ogni anno si registrano, infatti, oltre 9 milioni di nuovi casi e due milioni di decessi, con più di 400.000 casi di TB multiresistente (MDR-TB).<sup>1</sup> Nel nostro Paese, sulla base delle notifiche l'attuale situazione epidemiologica della tubercolosi appare caratterizzata da un'incidenza media inferiore a 10 casi/100.000 abitanti e da un maggiore coinvolgimento delle classi di età più avanzata nella popolazione italiana e della popolazione straniera.<sup>2</sup> Notevoli differenze sono evidenti tra Regioni, tra città metropolitane e centri più piccoli e tra popolazione autoctona e immigrata.<sup>3-5</sup> Negli ultimi anni si registra, inoltre, un lento ma progressivo aumento della prevalenza di *M. tuberculosis complex* (MTBC) resistente ai farmaci antitubercolari e anche in Italia sono stati riportati alcuni casi di *extensively drug resistant* (XDR)-TB.<sup>6</sup>

Nel documento ministeriale «Controllo della tubercolosi: obiettivi di salute, standard e indicatori 2013-2016» sono stati determinati gli obiettivi prioritari da perseguire, che riguardano:

- il miglioramento del sistema nazionale di sorveglianza, con particolare riguardo alla notifica da parte del laboratorio, alla sorveglianza della farmacoresistenza e al monitoraggio dell'esito del trattamento;
- l'implementazione di linee guida aggiornate, relative alla gestione dei contatti di caso, alla gestione assistenziale della TB e al controllo della TB nei migranti da Paesi ad alta endemia;
- l'attivazione di un programma straordinario di educazione sanitaria e di formazione degli operatori.<sup>7</sup>

La tipizzazione molecolare dei ceppi di MTBC è sempre più frequentemente utilizzata per caratterizzare i ceppi circolanti e attribuirli a cloni con specifiche proprietà di virulenza o di antibiotico-resistenza o con diffusione geografica peculiare, per stimare il rapporto trasmissione recente/riattivazione, per identificare cluster di casi e per valutare l'impatto dei casi di importazione e la trasmissione della TB tra soggetti autoctoni e stranieri.<sup>8</sup> È unanimemente riconosciuto che l'integrazione di tali dati nei programmi di sanità pubblica possa contribuire a migliorare la sensibilità dei sistemi di sorveglianza e l'efficacia dei programmi di controllo.<sup>9</sup>

Sono qui riportati i risultati preliminari del programma di sorveglianza della TB in Sicilia attivato dal 2013 dall'Assessorato regionale alla salute con l'obiettivo di integrare strumenti di indagine tradizionali e molecolari in una Regione in cui intensi flussi migratori recenti, insediamenti stabili frutto di migrazioni pregresse ed evoluzione demografica della popolazione autoctona compongono un quadro epidemiologico particolarmente complesso.

## MATERIALI E METODI

### Setting

La Sicilia ha una popolazione di circa cinque milioni di abitanti. Il numero complessivo di immigrati nella Regione è aumentato da 24.900 nel 1991 a circa 162.400 nel 2014 (demo.istat.it/). Tuttavia, poiché frequentemente la Regione non costituisce la meta dei migranti, in gran parte intenzionati a raggiungere le

regioni settentrionali o altri Paesi europei economicamente più attraenti, la prevalenza complessiva sulla popolazione regionale è relativamente bassa, pari cioè al 3,2% (demo.istat.it/). In particolare, all'1 gennaio 2014, Palermo e il suo territorio provinciale hanno riportato 32.982 immigrati residenti, circa il doppio rispetto all'inizio degli anni Duemila (demo.istat.it/). Alcuni aspetti demografici sono di particolare interesse, come l'aumento della componente rumena (circa 20% della popolazione immigrata complessiva), la persistenza di comunità di insediamento più remoto, come quelle provenienti da Marocco, Tunisia, Albania e Sri Lanka, nonché l'eterogeneità crescente dei Paesi di origine, che oggi ammontano a più di 50.<sup>7</sup>

### Notifiche di tubercolosi - anni 2010-2013

I casi di TB sono soggetti a notifica obbligatoria secondo quanto indicato nel DM 15.12.90, con scheda di sorveglianza ad hoc, aggiornata nel 1999. I dati sulle notifiche di TB per gli anni 2010-2013 sono stati ottenuti dalla consultazione della banca dati del Sistema informativo delle malattie infettive (SIMI) (<https://www.iss.it/site/RMI/simiweb/>).

### Collezione e tipizzazione molecolare dei ceppi di MTBC isolati nella provincia di Palermo (anni 2012 e 2013)

I ceppi di MTBC sono stati isolati e identificati con l'uso di procedure standardizzate presso i laboratori di diagnostica microbiologica delle aziende ospedaliere Policlinico universitario «Paolo Giaccone», Ospedali riuniti «Villa Sofia-V. Cervello», ARNAS «Civico-Di Cristina-Benfratelli». I test di sensibilità agli antibiotici streptomicina, isoniazide, rifampicina ed etambutolo sono stati effettuati negli stessi laboratori in terreno liquido in accordo con le indicazioni dell'azienda produttrice (SIRE kit, MGIT, Becton Dickinson). I dati demografici dei pazienti sono stati forniti dagli stessi laboratori e, ove necessario, integrati con informazioni ottenute dal database SIMI.

La tipizzazione molecolare è stata realizzata con l'applicazione delle metodiche di *spoligotyping* e 24-loci *mycobacterial interspersed repetitive units - variable number of tandem repeats* (MIRU-VNTR) in collaborazione con Institut de Génétique et Microbiologie, Infection Genetics Emerging Pathogen, CNRS, Université Paris-Sud, Orsay, Francia.<sup>11</sup>

### Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata con l'uso del software EpiInfo (ver. 7.0.9.7, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA). Sono state calcolate medie e frequenze e la significatività statistica delle differenze è stata valutata mediante test ANOVA a una via o test di Kruskal-Wallis per le medie e mediante test del chi-quadro o test esatto di Fisher per le frequenze. Le associazioni tra le variabili in studio sono state valutate attraverso tabelle di contingenza. I valori di  $p < 0,05$  sono stati considerati significativi.

## RISULTATI

### Notifiche di tubercolosi in Sicilia

Negli anni 2010-2013 sono stati notificati in Sicilia 876 casi di

TB (206 nel 2010, 198 nel 2011, 222 nel 2012 e 250 nel 2013, rispettivamente). Il 95,7% dei casi è stato notificato a seguito di ricovero ospedaliero. Il tasso medio annuale di notifica nei quattro anni è stato pari a 4,4 casi per 100.000 abitanti con un trend in graduale aumento (4,1 nel 2010; 4,0 nel 2011; 4,4 nel 2012 e 5,0 nel 2013). E' evidente anche un netto incremento rispetto ai tassi riportati nel decennio 1999-2008, che in media si attestavano a 2,6 (range 0,9-3,5) notifiche per 100.000 abitanti.<sup>9</sup>

Il tasso di notifica di TB nella nostra Regione, quindi, è ormai prossimo alla media nazionale, pari nel 2012 a 5,2 casi per 100.000 abitanti,<sup>2</sup> ma rimane sensibilmente inferiore a quello registrato in altre grandi Regioni italiane (Emilia-Romagna: 11,0 casi per 100.000 abitanti negli anni 2010-2011; Lombardia e Piemonte: 8,0 casi per 100.000 abitanti nel 2010 e nel 2012, rispettivamente).<sup>10-12</sup>

Dal confronto della distribuzione annuale dei casi in pazienti autoctoni e immigrati (figura 1) emerge che la proporzione di casi di TB in soggetti nati all'estero è crescente (2013 vs. 2010, approssimativamente +50%) e negli ultimi due anni presi in considerazione supera quella nella popolazione autoctona. La proporzione dei casi di TB in immigrati è, comunque, sovrapponibile a quella descritta in altre Regioni italiane (Emi-

lia-Romagna, Lombardia, Piemonte) e simile a quella nazionale, pari al 58,3% nel 2012.<sup>2,10-12</sup>

In analogia con quanto descritto in Europa, e su scala nazionale in Italia,<sup>2</sup> anche in Sicilia il genere maschile è prevalente in entrambe le subpopolazioni di pazienti, immigrata e autoctona, con una proporzione significativamente maggiore tra i pazienti stranieri (67,4% nella popolazione immigrata e 61,6% nei pazienti italiani, p=0,04).

Inoltre, l'età media dei pazienti risulta, come atteso, significativamente inferiore nei pazienti non italiani rispetto agli italiani (mediana 30,5 anni; range interquartile [IQR] 23,7-41,6 vs. 51,2 anni, IQR 30,5-65,7, p <0,001). La differenza tra pazienti italiani e non italiani è altamente significativa anche dopo stratificazione per genere (genere femminile, nazionalità non italiana, mediana 27,9 anni, IQR 22,8- 41,6 vs. nazionalità italiana, mediana 44,0 anni, IQR 26,7-65,7 anni, p <0,001; genere maschile, nazionalità non italiana, mediana 30,9 anni, IQR 23,7-39,7 vs. nazionalità italiana, mediana 53,7 anni, IQR 35,4-65,3 anni, p <0,001). Inoltre, la distribuzione per classi di età è significativamente differente nelle due subpopolazioni, con la proporzione più elevata di soggetti nelle fascia di età 15-44 anni tra gli stranieri e, al contrario, una distribuzione abbastanza uniforme dei pazienti italiani tra le fasce di età 15-

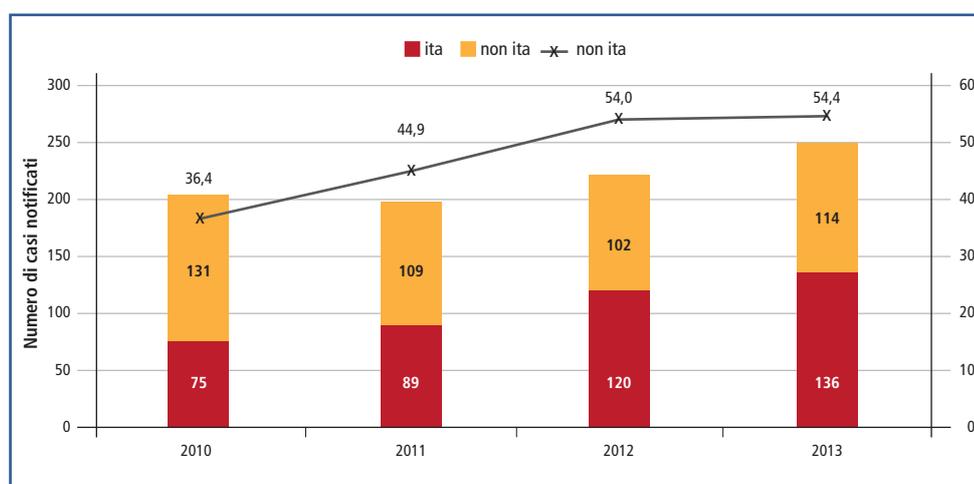


Figura 1. Numero dei casi notificati e distribuzione dei casi di tubercolosi per Paese di origine in Sicilia negli anni 2010-2013 (fonte dei dati: SIMI). ita, pazienti nati in Italia; non ita, pazienti nati all'estero.

Figure 1. Annual number of tuberculosis cases and proportion of Italian-borne and foreign-borne patients, Sicily, 2010-2013 (source of data: SIMI). ita, Italian-borne cases; non ita, foreign-borne cases.

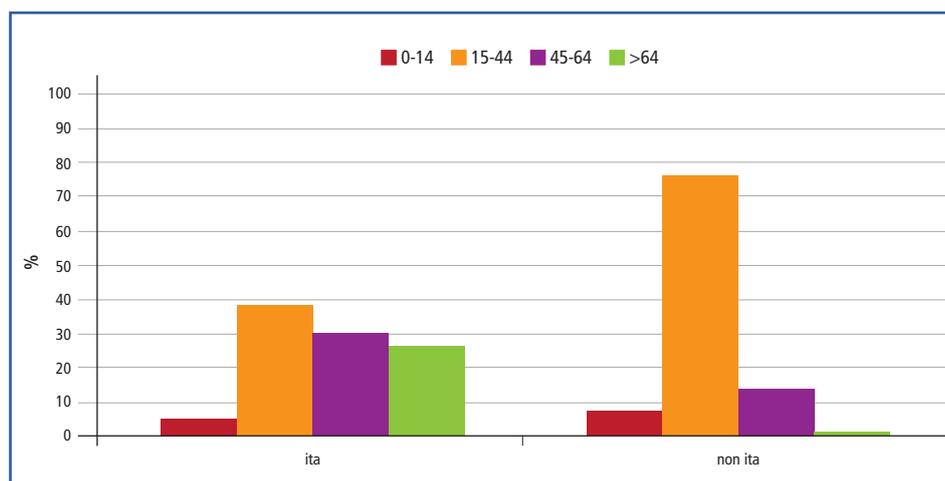


Figura 2. Distribuzione per classe di età dei casi di tubercolosi italiani e stranieri in Sicilia negli anni 2010-2013 (fonte dei dati: SIMI). ita, pazienti nati in Italia; non ita, pazienti nati all'estero.

Figure 2. Distribution by country of birth and age class of tuberculosis cases, Sicily, 2010-2013 (source of data: SIMI). ita, Italian-borne cases; non ita, foreign-borne cases.

44, 45-64 e >64 anni (rispettivamente, 38,4%, 29,8% e 26,6%) (figura 2).

Nel periodo in esame sono stati notificati 56 casi di TB in soggetti di età 0-14 anni, di cui 33 (58,9%) in soggetti di nazionalità non italiana e 23 (41,1%) in italiani. La proporzione di casi di TB pediatrica sul totale è pari al 6,6% (23 casi in pazienti nati da genitori italiani e 33 da genitori non italiani) e notevolmente superiore al 2,8% riportato per l'Italia nel 2012.<sup>2</sup>

Nell'82,5% dei casi di TB notificati nel periodo 2010-2013 è stata diagnosticata una localizzazione polmonare. Circa il 60% dei casi ha avuto una conferma di laboratorio (colturale positivo o PCR + microscopico positivo).

Infine, è interessante sottolineare che sulla base dei dati SIMI la mediana dell'intervallo in giorni tra l'esordio riferito dei sintomi e la data di notifica, considerata come proxy della data di diagnosi di TB, è più elevata, anche se non significativamente, nei pazienti italiani rispetto agli stranieri (70,5 gg; IQR 27-131,5 vs. 59 gg; IQR 22-127; p=0,17).

### Tipizzazione molecolare dei ceppi di MTBC

La tipizzazione molecolare è stata effettuata su 151 dei 154 ceppi di MTBC isolati negli anni 2012 e 2013 dai laboratori di microbiologia dei tre ospedali maggiori di Palermo. I ceppi analizzati erano stati isolati in 81 casi da pazienti italiani e in 70 da non italiani. Mediante *spoligotyping* essi sono stati attribuiti a 14 differenti *lineage* e 33 *sublineage* rappresentati con frequenza diversa tra le due subpopolazioni di pazienti (figura 3).

Tra gli aspetti di particolare interesse, si possono citare l'identificazione nel 2013 di due ceppi appartenenti al *lineage* Beijing, noto per l'associazione frequente alla multiresistenza ai farmaci antiTB, e quella di cinque ceppi di *M. bovis*, due dei quali *M. bovis* BCG, in pazienti di nazionalità italiana. Associando

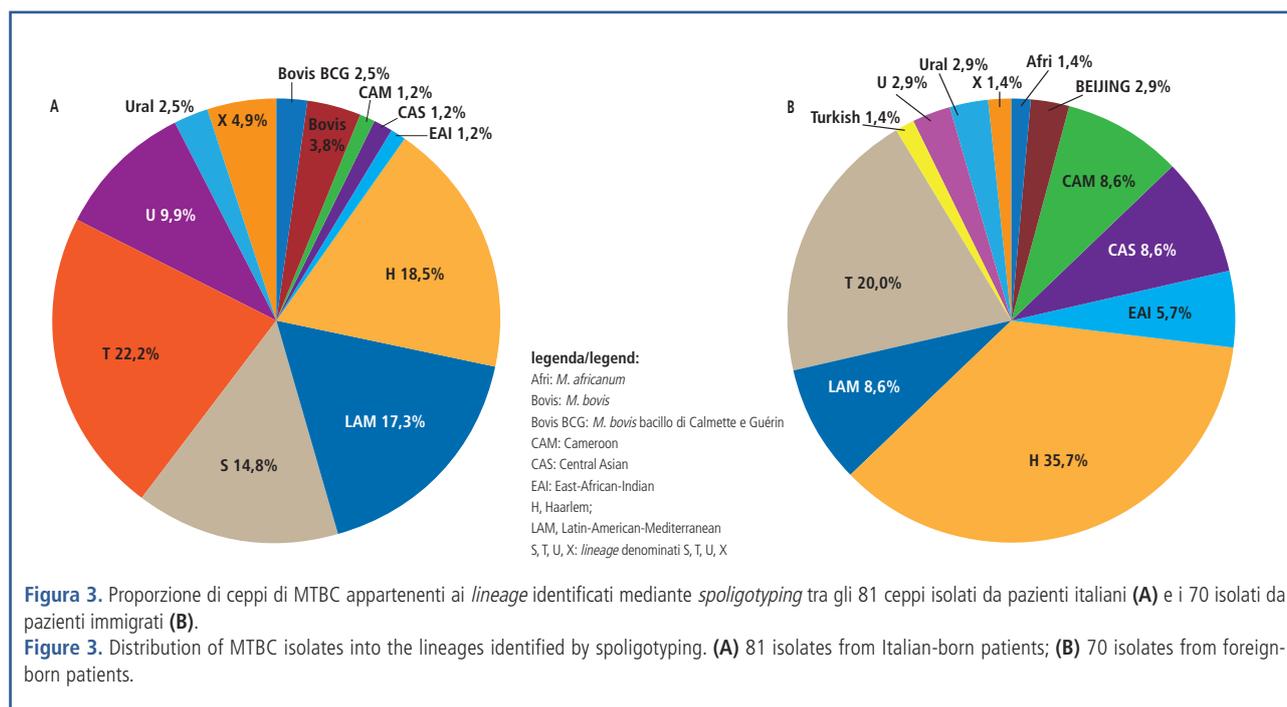
la tipizzazione 24-loci MIRU-VNTR, è stato anche possibile determinare che soltanto nove ceppi, pari al 6,2%, erano inclusi in quattro cluster. Di questi, uno era costituito solo da casi italiani, uno da stranieri e due da pazienti di entrambe le provenienze.

Infine, in analogia con quanto riportato in altre Regioni italiane e nel report ECDC sulla sorveglianza della TB in Europa, la multiresistenza ai farmaci antiTB in Sicilia appare infrequente. Tra i ceppi isolati nel periodo 2012-2013 a Palermo sono stati identificati soltanto due ceppi di MTBC multiresistente, uno da un paziente italiano e uno da un paziente proveniente dall'Eritrea (*lineage* Beijing).

### DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La situazione epidemiologica della TB in Sicilia è complessa e in rapida evoluzione e, quindi, non è semplice fotografarla né interpretarla. Siamo di fronte, infatti, a una complessa miscelanza di casi da riattivazione nella popolazione autoctona di età più avanzata e in subpopolazioni di immigrati da zone ad alta endemia e di casi da trasmissione recente in gruppi vulnerabili di popolazione sia autoctona sia immigrata. Inoltre, sui dati descrittivi ottenuti dalle notifiche pesa verosimilmente un problema di sottotifica di dimensioni al momento difficilmente stimabili. Nel rapporto 2008 sulla TB in Italia si sottolineava, infatti, come Sud e Isole avessero notificato appena il 10% dei casi di TB sull'intero territorio nazionale.<sup>12</sup>

I dati ottenuti dalle notifiche confermano l'appartenenza di un'elevata proporzione di pazienti stranieri alle fasce di età più giovanili. Come è stato già messo in luce in altre Regioni italiane,<sup>3-5</sup> ciò può porre specifiche problematiche sul piano dell'organizzazione degli interventi di controllo, come indagini sui contatti ed esecuzione della profilassi, che possono risultare par-



ticolarmente impegnativi e onerosi. Appaiono peraltro meritevoli di attenzione e di indagini più approfondite i dati riguardanti l'età media dei casi di nazionalità italiana, sensibilmente più bassa della media nazionale, e i casi in età pediatrica, sempre espressione di acquisizione recente da un caso di TB attiva e contagiosa.

La frequenza e gli esiti delle indagini microbiologiche eseguite in Sicilia per la diagnosi di TB sono purtroppo ben lontani dagli standard previsti dal piano «STOP TB in Italia» e dall'OMS.<sup>7</sup> Tuttavia, la futura attivazione di un flusso informativo sugli isolamenti di MTBC nei laboratori ospedalieri di microbiologia potrà sicuramente contribuire a migliorare la performance del sistema di sorveglianza regionale della TB. Il contributo delle indagini di laboratorio è, infatti, indispensabile sia per una stima più attendibile dell'incidenza di TB sia per la raccolta di informazioni sulla resistenza ai farmaci anti-tubercolari e la collezione di ceppi sui quali attuare indagini di tipo molecolare.

I risultati preliminari della tipizzazione dei ceppi di MTBC forniscono una preziosa chiave di lettura. Con la cautela suggerita dai limiti nella rappresentatività del campione di ceppi tipizzati, è tuttavia possibile sottolineare la grande eterogeneità dei *lineage/sublineage* circolanti che riflette in modo assai efficace la complessità del quadro epidemiologico, mettendo in evidenza la coesistenza di ceppi autoctoni e di importazione e mostrando contemporaneamente un clustering molto limitato in termini sia di frequenza sia di ampiezza dei cluster stessi.

I dati sull'antibiotico-resistenza confermano che nella nostra area geografica la circolazione di ceppi MDR è ancora un evento infrequente. L'introduzione apparentemente recente del *lineage*

Beijing, identificato in due ceppi MDR, dei quali uno isolato a Palermo in un immigrato dall'Eritrea e un secondo in un altro paziente proveniente dall'Ucraina e residente nella provincia di Ragusa (dati non mostrati), costituisce un motivo di preoccupazione. La circolazione di ceppi simili è stata peraltro già documentata in altre Regioni italiane, come Toscana e Veneto, sede di comunità straniere molto più ampie e consolidate rispetto a quelle siciliane.<sup>13,14</sup>

Un'analisi più dettagliata e più rappresentativa della situazione regionale sarà possibile con la realizzazione del progetto approvato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM)-Ministero della salute 2103 «Valutazione dei determinanti di ritardo nell'accesso ai servizi sanitari, nella diagnosi e nel trattamento della TB polmonare (PTB) in popolazioni vulnerabili. Valutazione dell'impatto sull'epidemiologia locale e sulla prevalenza di resistenza/multiresistenza ai farmaci antitubercolari», in cui è prevista la tipizzazione dei ceppi di MTBC isolati in tutto il territorio regionale.

**Conflitti di interesse:** nessuno

#### Ringraziamenti

Questo studio è stato finanziato dall'Assessorato alla salute della Regione Siciliana tramite l'«Accordo di collaborazione per la sorveglianza della tubercolosi in Sicilia» stipulato nel 2012.

Gli autori ringraziano Christophe Sola e l'Infection Genetics Emerging Pathogen Evolution Team, CNRS-Université Paris-Sud, Orsay, France, per il prezioso contributo alla tipizzazione dei ceppi di MTBC e all'interpretazione dei risultati.

Gli autori ringraziano, inoltre, Concetta Sodano, Anna D'Accardo, Elisa Donato e Rita Immordino per aver fornito gli isolati di MTBC e le informazioni necessarie all'elaborazione dei risultati.

#### Bibliografia/References

- World Health Organization. *Global tuberculosis control 2010*. Geneva, World Health Organization, 2010.
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014*. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
- Borrini BM, Falaschi L, Finarelli AC et al. *Epidemiologia della tubercolosi in Emilia-Romagna. 2010-2011*. Regione Emilia Romagna, Agenzia sanitaria e sociale della Regione Emilia-Romagna, 2013.
- Servizio di riferimento regionale di epidemiologia per la sorveglianza. La prevenzione e il controllo delle malattie infettive (SEREMI), ASL Alessandria. *La tubercolosi in Piemonte. Rapporto 2013*. Regione Piemonte, Direzione Sanità, Settore Prevenzione e Veterinaria, 2013.
- Regione Lombardia. *Sorveglianza della malattie infettive in Lombardia. Report luglio 2014*. [[http://www.sanita.regione.lombardia.it/shared/ccurl/1018/855/REPORT\\_MALATTIE\\_INFETTIVE\\_2014\\_Dati2013.pdf](http://www.sanita.regione.lombardia.it/shared/ccurl/1018/855/REPORT_MALATTIE_INFETTIVE_2014_Dati2013.pdf)]
- Migliori GB, De Iaco G, Besozzi G et al. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Eurosurveillance* 2007;12(5):1.
- Ministero della salute. *Controllo della tubercolosi: Obiettivi di salute, standard e indicatori, 2013-2016*. [[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1903\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1903_allegato.pdf)]
- Sandgren A, Schepisi MS, Sotgiu G et al. Tuberculosis transmission between foreign- and native-born populations in the EU/EEA: a systematic review. *Eur Respir J* 2014;43(4):1159-71.
- World Health Organization, Global Task Force on TB Impact Measurement. *Understanding and using tuberculosis data*. Geneva, World Health Organization, 2014.
- Centro studi e ricerche IDOS. *Dossier statistico Immigrazione 2013*. Roma, Edizioni IDOS, 2013.
- Jagielski T, van Ingen J, Rastogi N et al. Current methods in the molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria. *Biomed Res Int* 2014;2014:ID 645802 [<http://dx.doi.org/10.1155/2014/645802>].
- Ministero della salute, Istituto superiore di sanità, Agenzia sanitaria e sociale della Regione Emilia-Romagna. *La tubercolosi in Italia. Rapporto 2008*. [[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1222\\_allegato.pdf4](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1222_allegato.pdf4)]
- Garzelli C, Rindi L. Molecular epidemiological approaches to study the epidemiology of tuberculosis in low-incidence settings receiving immigrants. *Infect Genet Evol* 2012;12(4):610-18.
- Fallico L, Couvin D, Peracchi M et al. Four year longitudinal study of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates in a region of North-Eastern Italy. *Infect Genet Evol* 2014;26:58-64.