

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Tubercolosi MDR e XDR

Marco Libanore, Florio Ghinelli

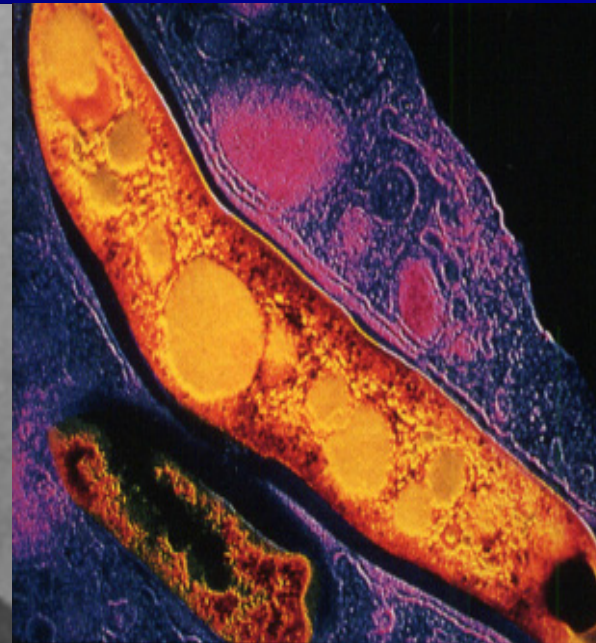
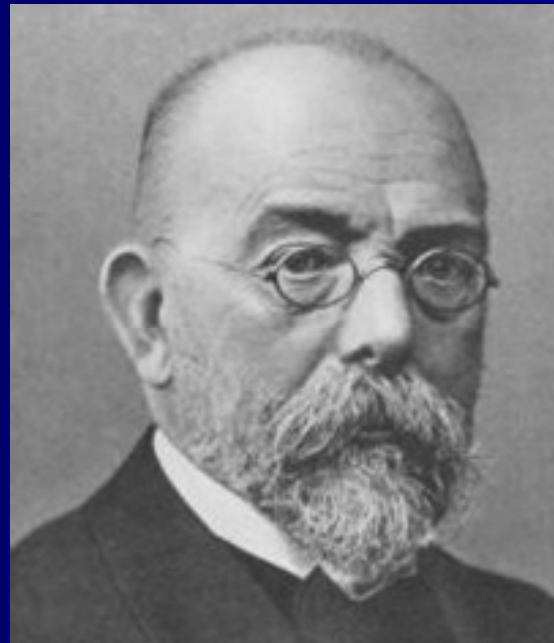
**Unità Operativa Complessa Malattie Infettive
Azienda Ospedaliero Universitaria Ferrara**

Urbano Viviani

**Servizio Pneumotisiologico
Ospedale S. Giuseppe Copparo (Fe)**

Marisa Cova

**Settore Epidemiologia e Profilassi Malattie Infettive
Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica
Azienda Unità Sanitaria Locale Ferrara**

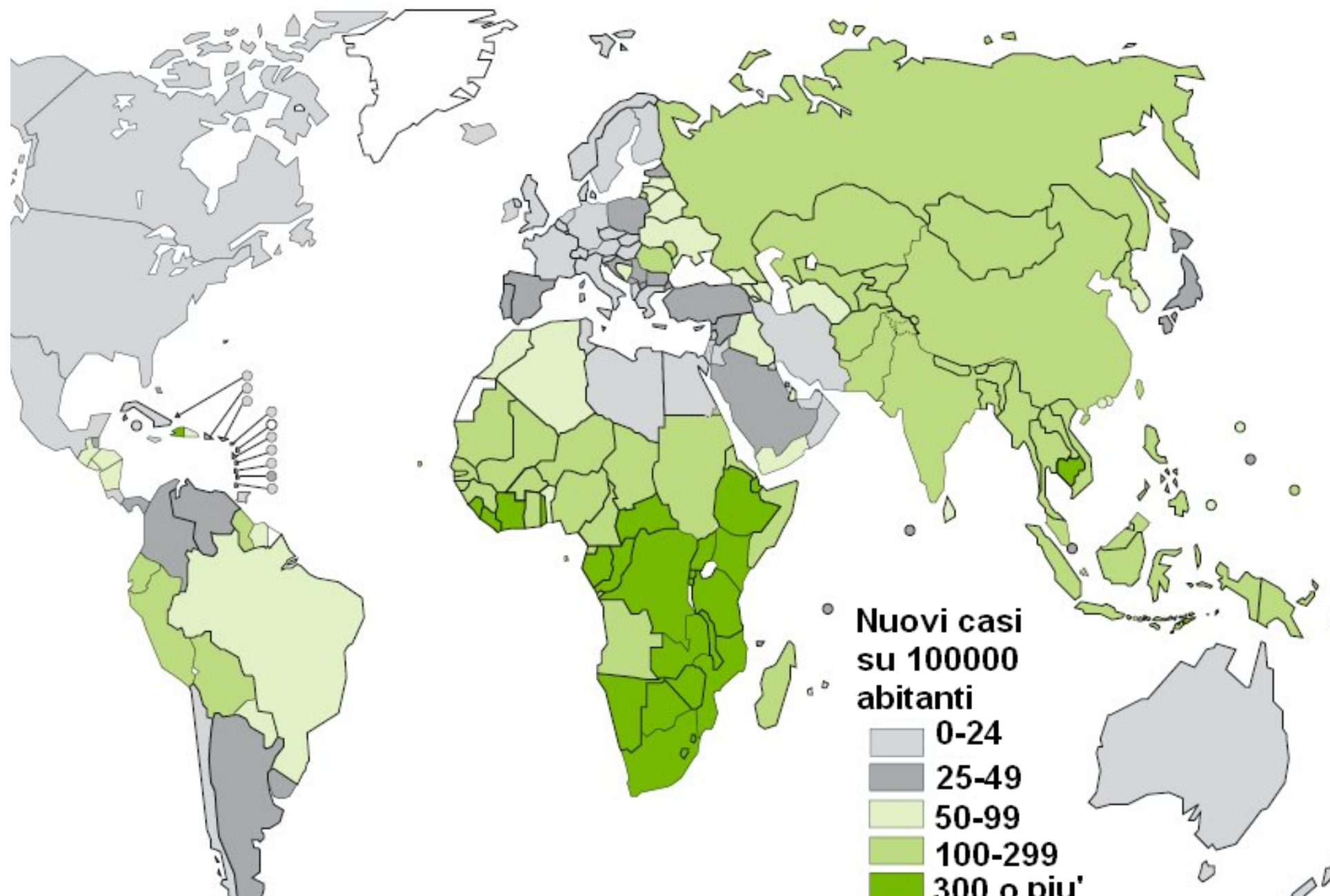




**" Tubercolosi : una vecchia malattia infettiva
con una storia recente"
127 anni dalla scoperta dell'agente causale**

- **1882** : R. Koch > identifica il micobatterio tubercolare;
- **1952** : Waksman scopre la streptomicina;
- **1965** : viene sintetizzata la rifampicina;
- **1990** : forme MDR
- **2006** : prima segnalazione di XDR-TBC
- **2007** : report di casi di TBC TDR
- **2009**: individuati ceppi SXDR

ONE DELLA TBC AGGIORNATA AL 2005



**Unità Operativa Complessa Malattie infettive
Azienda Ospedaliero – Universitaria di Ferrara
(Sezione di alto isolamento con 3 camere a pressione negativa)**

- Tubercolosi polmonare ed extrapolmonare di particolare gravità;
- Tubercolosi polmonare bacillifera;
- Tubercolosi HIV- correlata;
- Tubercolosi MDR/XDR;
- Forme disseminate/altamente invasive;
- TBC associate a gravi comorbidità non gestibili in regime ambulatoriale (patologie cronico – degenerative evolutive)

**TBC polmonare ad espettorato/BAL positivo in 142 casi
U.O. Malattie Infettive A.O.U. Ferrara
(2000-2008)**

Anni/ Forme	2000-03	%	2004-08	%
Polmonari	41	75,9	68	77,3
Bacillifere	21	(51,2)	40	(59,9)
Extrapolmo nari	13	24,1	20	22,7
Totali	54	100	88	100



Controllo della TBC

Cardini fondamentali

- Miglioramento delle condizioni sociali ed economiche ;
- Miglioramento degli aspetti sanitari;
- Accesso e disponibilità dei farmaci;

Terapia Tuberculosis: problematiche e fattori condizionanti

- Etnici, religiosi, linguistici, sociali, economici ecc.;
- Inserimento nel SSN ;
- Accesso alle Strutture di diagnosi e cura;
- Accesso/disponibilità farmaci;
- Presenza di comorbidità (immunodepressione ecc.);
- Mancata aderenza ai regimi terapeutici (tossicità , effetti collaterali);
- Interazioni farmacologiche (HIV ecc.);
- Problemi di monitoraggio (DOT)
- Difficoltà di completamento dell' iter terapeutico (rientro in patria, trasferimento, comorbidità, psicosi ecc.)
- Impossibilità/difficoltà di guarigione clinico- biologica (multiresistenze, totoresistenze, immunodepressione ecc.)

Alcuni esempi

- Carezza di Streptomicina per esaurimento scorte;
- Molti farmaci di II° linea non prodotti in Italia;
- Elevato costo di chemioterapici cosiddetti "salvavita" (Linezolid , Carbapenemici)

Guidelines for the Programmatic Management of DR Tuberculosis (WHO 2008)

Schemi terapeutici

I pazienti sono suddivisi in 4 categorie diagnostiche

- **Nuove forme di TBC polmonare con espettorato positivo o negativo ma con danno polmonare esteso; grave malattia concomitante da HIV; forme severe extrapolmonari di primo accertamento;**
- **Tubercolosi polmonari con espettorato positivo già trattate: recidive , fallimenti di terapia, ritrattamenti dopo interruzione prolungata;**
- **Nuove forme di TBC polmonare espettorato negativo non comprese nel I° gruppo e forme extrapolmonari meno severe;**
- **Forme croniche ancora con espettorato positivo dopo ritrattamento supervisionato e Tubercolosi Multifarmacoresistente (MTD)**

Obiettivi della polichemioterapia tubercolare

Intervento terapeutico precoce

- **Guarigione biologica e clinica**
- **Interruzione della trasmissione d'infezione e malattia**
- **Prevenzione delle resistenze**
- **Reinserimento del paziente nella società**

Obiettivi del monitoraggio del trattamento

- Valutare **l'aderenza** al trattamento;
- Individuare l'eventuale insorgenza di **effetti indesiderati** ;
- Indagare l'insorgenza di **resistenze**;
- Verificare i **risultati della terapia** (esami batteriologici e radiologici)

Suggerimenti per favorire la compliance dei pazienti

- Programma rigido di **appuntamenti**;
- Consegna di un **prospetto terapeutico** di semplice comprensione;
- **Moduli tradotti** per gli immigrati;
- Utilizzo di **associazioni di farmaci**;
- Avviso al paziente che la **mancata aderenza** al trattamento comporta la **sospensione del sussidio** previsto dalla normativa vigente;
- **Incentivazioni all'assunzione della terapia** (compensi materiali, SMS, denaro ecc.);
- **Ricerca attiva dei pazienti** che non si presentano ai controlli;

Strategie per il trattamento della TBC

- Terapia standardizzata
- Terapia personalizzata
- Terapia empirica/personalizzata
- DOT

Trattamento standardizzato

- Stabilito in base a dati attendibili di sorveglianza microbiologica : **test di sensibilità in vitro specifici di una determinata regione;**

Trattamento personalizzato

- Più specifico in quanto basato su dati di sensibilità in vitro sul particolare isolato

Trattamento empirico / personalizzato

- Basato sulla **storia terapeutica del paziente** e sulla presenza di resistenze nella popolazione a cui esso appartiene.
- Successivamente quando divengono disponibili **i test di sensibilità individuali (entro 2 o 3 settimane dall' inizio della terapia)** si passa al trattamento personalizzato.

Terapia supervisionata (DOT: directly observed therapy)

- Raccomandata dall'OMS come indispensabile per il conseguimento della aderenza al trattamento
- In regime di ricovero ospedaliero deve essere sempre eseguita la DOT
- Il ricorso alla DOT nella fase di trattamento ambulatoriale presenta problemi organizzativi in alcune realtà (carenza di personale e difficoltà di distribuzione diretta dei farmaci)

Esito del trattamento (I)

Soggetti inizialmente **positivi** all'esame microscopico dell'espettorato:

- I pazienti con esame microscopico dell'espettorato negativo al termine della terapia sono definiti **guariti**.
- I pazienti non in grado di espettorare al termine della terapia regolarmente eseguita sono definiti con **trattamento completato**

Esito del trattamento (II)

Soggetti inizialmente **negativi** all'esame microscopico dell'espettorato

- Miglioramento del quadro clinico-radiologico
- Completa e regolare esecuzione del ciclo terapeutico :
trattamento completato

Esito del trattamento (III)

- **Fallimento terapeutico:** se la positività dell'esame diretto dell'espettorato persiste oltre il 5° mese
- **Persi:** pazienti che non si presentano al controllo entro un mese dalla data stabilita
- **Trattamento interrotto:** nel caso in cui il medico ritenga conveniente la sospensione del trattamento prima del suo completamento (compliance inadeguata, rifiuto del ricovero, effetti collaterali con stabilità clinica e negatività batteriologica)

Requisiti di un farmaco antitubercolare

- **Precoce attività battericida (germi in replicazione continua);**
- **Attività sterilizzante (germi a metabolismo rallentato e/o dormienti)**
- **Capacità di penetrazione intracellulare (attivi a PH acido);**
- **Capacità di prevenire la comparsa di resistenze nei farmaci impiegati in associazione**

Grado di attività dei farmaci anti-TBC

(Mitchinson DA, 1985, modificata)

	Prevenzione resistenze	Attività battericida precoce	Attività sterilizzante
ALTA	Isoniazide Rifampicina	Isoniazide	Rifampicina Pirazinamide
INTERMEDIA	Etambutolo Streptomicina	Etambutolo Rifampicina	Isoniazide
BASSA	Pirazinamide	Streptomicina Pirazinamide	Streptomicina Etambutolo

Attività battericida degli antibiotici

Tempo dipendenti

Beta-lattamici
Carbapenemici
Glicopeptidi
Monobattamici
Oxazolidinoni
Macrolidi

Concentrazione-dipendenti

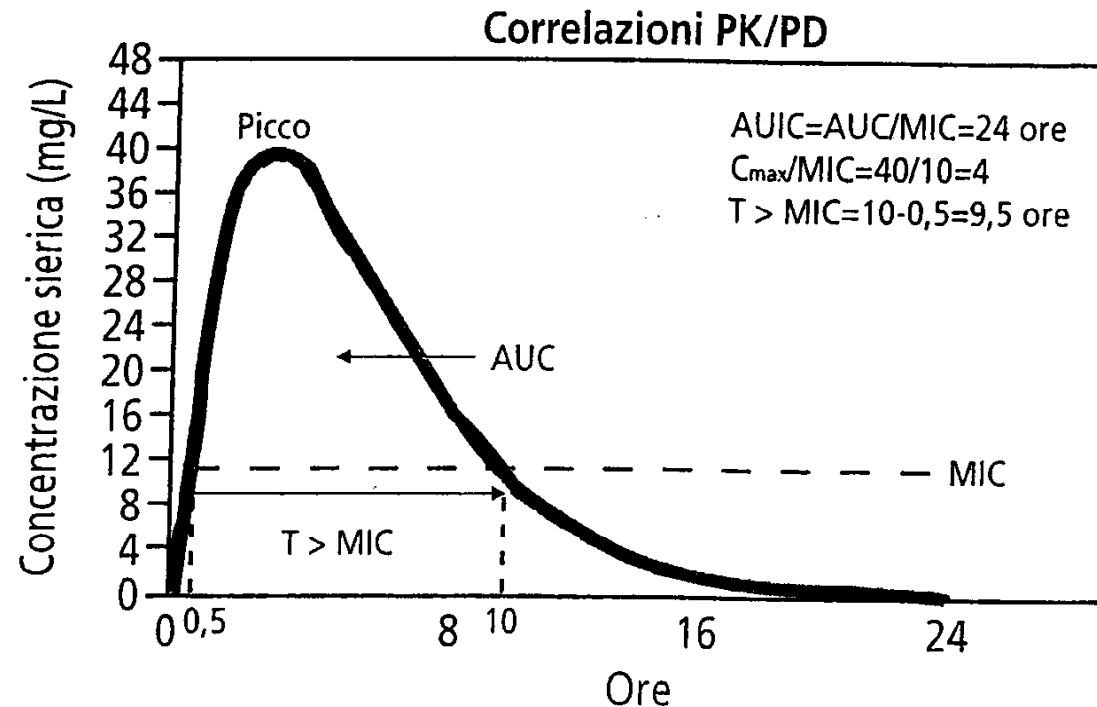
Aminoglicosidi
Fluorchinoloni
Azitromicina
Isoniazide
Rifampicina

Correlazione PK/PD

$T > MIC$

AUC / MIC
 C_{max} / MIC

Correlazioni PK/PD in grado di predire l'efficacia terapeutica di un antibatterico sia in vitro che nel modello d'infezione sperimentale in vivo nell'animale oltre che nell'uomo



Variazioni di CFU/ml ed EBA

Pletz W.R. Antimicrob. Ag. Chemoth. 2004

Terapia	N. Pazienti	Variazioni in 10 ⁶ CFU/ml			EBA (log ₁₀ CFU/ml)
		Base	Dopo 2 gg	Dopo 5 gg	
INH (6 mg/kg)	9	11,5±8,7	2,6±2,7	1,2±0,15	0,209
Moxifloxacina (400 mg)	8	14,2±17,2	4,2±6,0	0,7±0,9	0,273

stop

TB

Farmaci antitubercolari di **prima linea** (WHO modificata 2008)

- **RIFAMPICINA (R)**
- **ISONIAZIDE (H)**
- **ETAMBUTOLO (E)**
- **PIRAZINAMIDE (Z)**
- **STREPTOMICINA (S)**
- **RIFABUTINA (Rfb)**

Farmaci di prima scelta e dosaggi in terapia quotidiana

I farmaci attualmente considerati di prima scelta nel trattamento antitubercolare sono:

- **Isoniazide (INI): 5 mg/kg/die**
(max 300 mg/die)
- **Rifampicina (RMP): 10-12 mg/kg/die**
(max 600 mg)
- **Pirazinamide (PZA): 25 mg/kg/die**
(max 2 g/die)
- **Streptomicina (SM): 15 mg/kg/die**
(max 1 g/die; se pz. > 65 aa. max 750 mg/die)
- **Etambutolo (ETB): 15 - 25 mg/kg/die**
(max 2 g/die)

Farmaci antitubercolari di **seconda linea** (WHO. mod. 2008)

- Cicloserina (Cs)
- Terizidone (Trd)
- Etionamide (Eto)
- Protionamide (Pto)
- Levofloxacina (Lfx)
- Moxifloxacina (Mfx)
- Ciprofloxacina (Cpx)
- Gatifloxacina (Gtx)
- Acido paraminosalicilico (PAS)
- Amikacina (Am)
- Kanamicina (Km)
- Capreomicina (Cm)

Farmaci antitubercolari di "terza linea" o salva-vita

- Amoxicillina/Clavulanato (Amx/Clv)
- Claritromicina (Clr)
- Clofazimina (Cfz)
- Imipenem/Cilastatina (Ipm/Cln)
- Linezolid (Lzd)

Terapia della Tubercolosi

- **Dopo la Rifampicina** (anni '60) non è più stato prodotto un farmaco specifico per la TBC;
- **Fluorchinolonici** entrati nell'uso comune, e non sempre a proposito, commercializzati senza l'indicazione per la TBC, ma attivi in vitro e in vivo contro il BK e **considerati i più attivi tra i farmaci di II° linea;**

Terapia della Tubercolosi

- **Amoxicillina/Clavulanato e Claritromicina** non tengono fede alle promesse manifestate in vitro;
- **Carbapenemici e Linezolid** sono stati utilizzati nella terapia dei casi più gravi ma i dati su efficacia e tollerabilità sono a tutt'oggi ancora limitati;

Identikit del paziente affetto da tubercolosi in Italia

- Anziano indigente con patologia cronico-degenerativa (anche se negli ultimi anni sono in aumento le forme nei giovani);
- Giovane immigrato con forte disagio sociale;
- Immunodepresso con infezione da HIV

Problematiche Terapeutiche

3 Categorie principali

- **Gestione delle forme multiresistenti ;**
- **Terapia nel paziente con infezione da HIV;**
- **Terapia nell'anziano con comorbidità;**

48

PHARMACIE

PELLETIER

LA TRIJUMINE

PELLETIER

GUERISON DES NEURALGIES

MIGRAINES ET TOUS MAUX DE TÊTE

LABORATOIRE

D'ANALYSES

CAUDALIÉ

Disparition
totale d'une ou
plusieurs taches -
73%
des femmes.



Tubercolosi farmacoresistente

Definizione

- **Resistenza primaria:** resistenza ai farmaci anti-TBc in un paziente mai trattato per tubercolosi;
- **Resistenza acquisita:** resistenza ai farmaci anti – TBC in un paziente già trattato per tubercolosi

Tubercolosi: forme di resistenza

- **DR:** resistenza a singolo farmaco di I° linea o a 2 non rientranti nella MDR;
- **MDR:** resistenza a Rifampicina e Isoniazide;
- **PR:** MDR + resistenza ad uno più farmaci anti-TBC;
- **XDR:** MDR + resistenza ai fluorochinoloni + ad almeno 1 degli iniettabili di II° linea (Amikacina, Kanamicina e Capreomicina);
- **TDR:** resistenza a tutti i chemioterapici di I° e II° linea;

Tubercolosi TDR

(Migliori GB Euro Surveill. 2007)

- I° caso italiano di TBC resistente a tutti i farmaci di I° e II° linea

Tubercolosi TDR e SXDR

(Velayati AA Chest 2009)

- 146 MDR ;
- 8 XDR* (5,4%) ;
- 15 TDR* (10,3%);
- Immigrati afgani (30,4%) , Azerbaijan (8,6%), Iraq (4,3%) , Iranian (56,5%);
- *Dopo 18 mesi di terapia con 5 farmaci di II° linea le colture erano ancora positive;
- *Ulteriore tipizzazione con Spoligotyping evidenzia super famiglie di BK (Haarlem, Beijing, EAI, CAS) con diversi profili di replicazione (SXDR);
- Il quesito: quale terapia considerando la possibile presenza di questa forme ?

Selezione di ceppi resistenti: cause

- Scarsa o non conoscenza dei trattamenti standardizzati;
- Impiego di regimi non standardizzati;
- Scarso training;
- Trattamento non monitorato;
- Indisponibilità o scarsa qualità dei farmaci;
- Inadeguata assunzione dei farmaci;
- Malassorbimento;
- Tossicodipendenza;
- Infezione da HIV
- Infezioni con ceppi di diversa sensibilità;
- Sostituzione con 1 solo farmaco ai regimi di trattamento con poliresistenza documentata

Cross – resistenza tra farmaci anti - TBC

- Tra tutte le rifamicine;
- Variabile tra i fluorochinoloni: moxifloxacina mantiene efficacia clinica;
- Amikacina e Kanamicina presentano alta cross – resistenza;
- Etionamide e protionamide evidenziano anche loro alta cross - resistenza;
- Tioacetazone dimostra resistenza crociata con isoniazide, etionamide e PAS

Aspetti epidemiologici associati a rischio di infezione da *Mycobacterium tuberculosis* multifarmacoresistente

- Contatto con persone affette da TBC MDR.
- Contatto con soggetti affetti da TBC attiva che non hanno risposto al trattamento: fallimenti, recidive, etc., e di cui non è conosciuto il test di resistenza.
- Contatto con individui con TBC attiva provenienti da aree ad elevata prevalenza di MDR.
- Contatto con persone che al termine del ciclo d'induzione (2 mesi) continuano a presentare un espettorato positivo.
- Viaggiatori in zone ad alta prevalenza di ceppi MDR.

Ceppi multiresistenti

- **Condizionano pesantemente outcome clinico** dei pazienti (alta complessità di trattamento);
- Necessità d'impiego di farmaci di II° linea **più tossici e meno efficaci**;
- **Elevati tassi di mortalità** (guarigione solo nel 50-60% dei casi anche con "terapie ottimali");
- **Problemi nella gestione del trattamento** (Strutture specialistiche di Riferimento);
- **Problemi di Sanità Pubblica** (isolamento respiratorio);
- Necessità di **isolamento sempre più prolungato** (Presidi Ospedalieri idonei per qualità e disponibilità delle strutture);
- Limitata disponibilità di **Laboratori per test di sensibilità allargati a farmaci di II° e III° linea** (Centri di Riferimento Micobatteriologici qualificati);
- **Trattamenti spesso modificati empiricamente**
- **Strategie terapeutiche attuali si rivelano spesso inefficaci**

Regimi suggeriti nelle forme di TBC con resistenze a 2/3 farmaci (non MDR) con probabilità di acquisire resistenza limitata e test di laboratorio affidabili (WHO 2008)

Resistenze	Regime	Durata (mesi)
H + S	R,Z, E + F	6 – 9
H + Z	R,E,F	9 - 12
H + E	R, Z , F	9 - 12
R + E	H,Z, F, IA (2 mesi)	18
R + Z	H,E, F, IA (2 mesi)	18
H + E + Z	R, F, Eto (Cs), IA (6 mesi)	18

Tubercolosi MDR

- **Resistenza a Rifampicina ed Isoniazide;**
- Documentata in circa 100 nazioni;
- Stimati 424.203 casi alla fine del 2004;
- 4,3% di tutti i casi totali con ampie variazioni geografiche;

Shah NS Emerg Inf Dis 2007

Epidemiologia della TBC MDR (OMS 2008)

- Europa orientale (soprattutto Ucraina e Russia) 40 - 60% ;
- USA 14%;
- Europa occidentale 5 – 7%;
- Africa e Asia 1% (piu' difficile che si sviluppi la resistenza in quanto non è attuata la terapia).

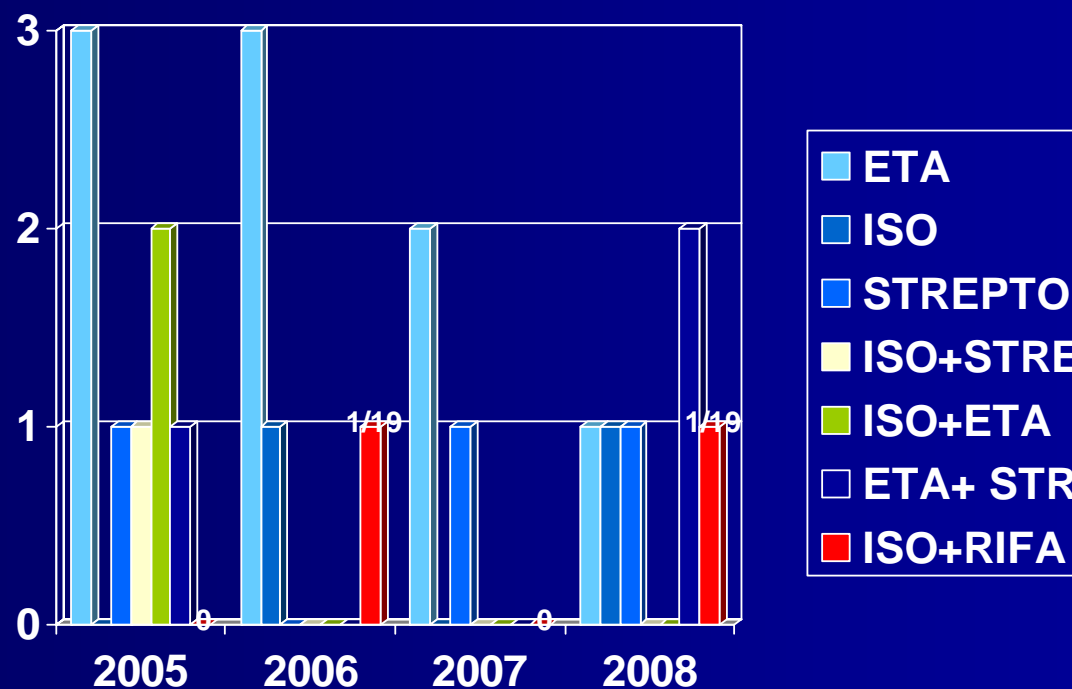
Italia: forme MDR

- 1% delle forme di TBC di primo accertamento;
- 30% delle forme di TBC già trattate ;
- 7-10% delle forme di TBC presentano coinfezione da HIV

Prevalenza di Tubercolosi farmaco-resistente per profilo di resistenza e precedente trattamento antitubercolare (Regione Emilia – Romagna 2005 ; Moro M.L. 2006)

Precedente terapia	Nuovo caso (%)	Recidiva (%)	Non noto (%)	Totale (%)
Totale isolati	226	17	23	266
R. H	12 (5,3)	0	3 (13)	15 (5,6)
R. R	0	1 (5,9)	0	1 (0,4)
R. E	6 (2,7)	0	0	6 (2,3)
R. S	7 (3,1)	1 (5,9)	0	8 (3,0)
MDR	4 (1,8)	1 (5,9)	2 (8,7)	7 (2,6)

Mycobacterium Tuberculosis: ceppi mono, poliresistenti ed **MDR** (Ferrara 2005 – 2008)



Tubercolosi MDR : fattori associati ad esito favorevole del trattamento

Metanalisi di 34 reports clinici con almeno 250 pz
(Orenstein EW Lancet 2009)

Fattori	N° Report	% esito favorevole	P <0.001
Terapia > 18 mesi	20	66	si
Terapia < 18 mesi	14	56	si
DOT	16	67	0.01
No - DOT	18	57	si
HIV = 0	9	68	0.09
HIV > 0	8	59	si
Regimi > 5 farmaci	17	66	si
Regimi < 5 farmaci	17	58	si

Tubercolosi MDR : fattori associati ad esito favorevole del trattamento

Metanalisi di 34 reports clinici con almeno 250 pz
(Orenstein EW Lancet 2009)

Fattori	N° Report	% esito favorevole	P < 0.001
Resistenza media > 4,4 farmaci	17	66	si
Resistenza media < 4,4 farmaci	18	58	si
Studio > 1998	16	65	si
Studio < 1998	18	60	si
>12 mesi di colture negative	21	64	si
< 12 mesi di colture negative	13	60	si
>75% progressa Terapia TBC	16	62	si
< 75% progressa Terapia TBC	18	62	si

Classificazione alternativa dei farmaci antitubercolari WHO 2008

Gruppo	Farmaci
1 Agenti orali I° linea	H,R,E,Z,Rfb
2 Agenti iniettabili	Am, Km, Cm,S
3 Fluorchinoloni	Mfx, Lfx, Ofx
4 Agenti batteriostatici orali di II° linea	Eto, Pto, Cs, Trd, PAS
5 Agenti di efficacia non chiarita (non usare di routine nella TBC-MDR)	Cfz,Lzd,Amx/Clv,Th z, Ipm/Cln,HDS,Clr

Tubercolosi multifarmacoresistente: Terapia I°

- Impiegare farmaci con sensibilità documentata in vitro;
- **Adottare almeno 5 chemioterapici;**
- Usare tutte le molecole orali di I° linea a cui il ceppo è sensibile;
- Utilizzare 1 iniettabile di II° linea
(se resistenza amikacina / kanamicina adottare capreomicina e viceversa);
- Utilizzare il fluorchinolonico, preferibilmente Moxifloxacina


Tubercolosi MDR: Terapia II°

- Aggiungere Cicloserina ed Etionamide;
- Ricorrere a PAS e Linezolid nei casi con alta resistenza;
- Se i regimi non contengono farmaci efficaci considerare la possibilità d'impiegare Amoxicillina/Clavulanato, Imipenem e Clofazimina;
- Trattare per almeno 18 mesi dopo la negativizzazione delle colture (5 campioni consecutivi); contemplare 24 mesi di terapia nei casi cronici con danno polmonare esteso;

Terapia delle forme MDR (esempio : associazione 5 farmaci)

- Etionamide (250 mg x 3 /die)
- Terizidone (300 mg x 2 /die)
- PAS (4 g x 2 /die)
- Moxifloxacina (400 mg/die)
- Amikacina (1000 mg/die)

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE

 université de tous les savoirs la suite



45
Rue des Saints-Pères
Université
René DESCARTES
Centre Universitaire
des Saints-Pères

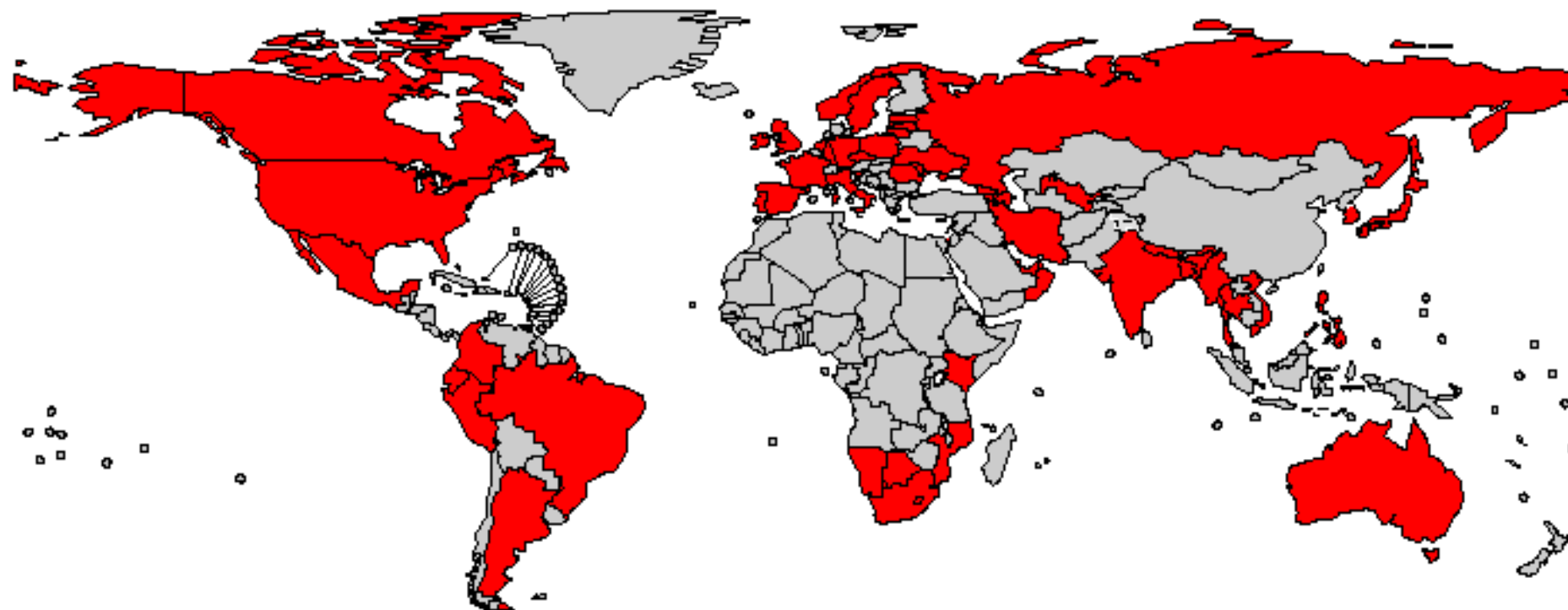
45
Rue des Saints-Pères
Université
René DESCARTES
Centre Universitaire
des Saints-Pères



Tubercolosi XDR

- Resistenza a tutti i farmaci antitubercolari di 1° linea, ai fluorochinoloni e ad almeno 1 dei chemioterapici parenterali di 2° linea (kanamicina, amikacina e capreomicina);
- Descritta a partire dal 2005 - 2006 in Sud-Africa;
- Nel 2008 segnalazioni retrospettive della sua presenza sin dal 1993 in California (Banerjee R CID 2008) ;
- 7,4% d'incidenza in una casistica USA (Mitnik CD New Eng J 2008) ;
- Primi 8 casi italiani 2006 – 07 (Migliori GB EID 2007);

Countries that had reported at least one XDR-TB case by end March 2009



Argentina	Canada	Georgia	Japan	Myanmar	Philippines	Russian Federation	Ukraine
Armenia	China, Hong Kong SAR	Germany	Kenya	Namibia	Poland	Slovenia	United Arab Emirates
Australia	Colombia	India	Latvia	Nepal	Portugal	South Africa	United Kingdom
Azerbaijan	Czech Republic	Iran (Islamic Republic of)	Lesotho	Netherlands	Qatar	Spain	United States of America
Bangladesh	Ecuador	Ireland	Lithuania	Norway	Republic of Korea	Swaziland	Uzbekistan
Botswana	Estonia	Israel	Mexico	Oman	Republic of Moldova	Sweden	Viet Nam
Brazil	France	Italy	Mozambique	Peru	Romania	Thailand	

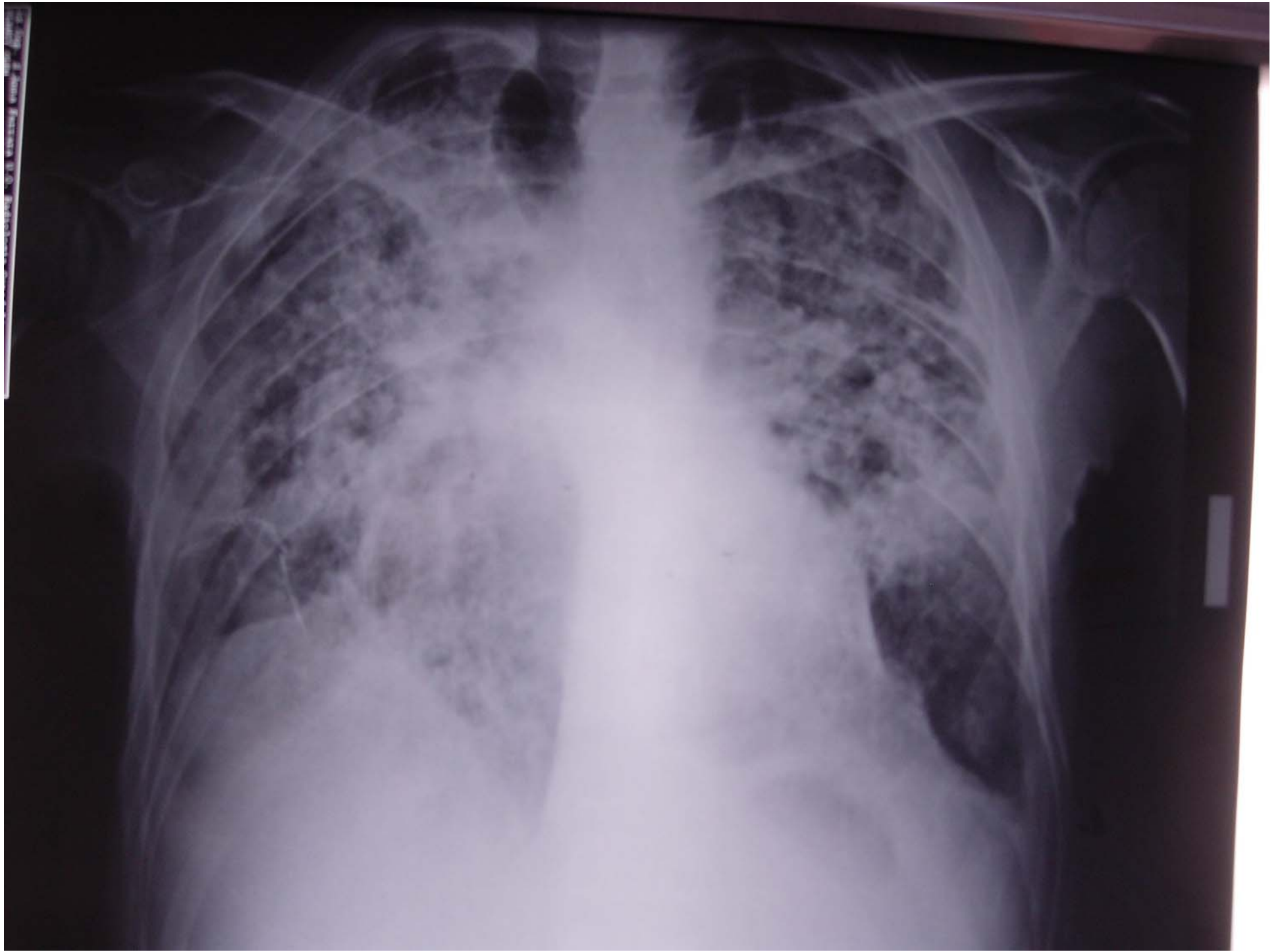
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Tubercolosi XDR

(Libanore M Inf Med suppl 1, 2009)

- I° caso a Ferrara: settembre 2007;
- Ucraino di 35 anni proveniente da un Reparto di Pneumologia di Kiev;
- Sintomi: febbre, dispnea, algie toraciche, tosse produttiva, grave calo ponderale (20 Kg in 3 mesi);
- E.O. rantoli crepitanti diffusi e bilaterali;
- Esami biumorali: Hb 11,6 g/dl ; GB 5,900/mmc; CD4 144/mmc; HIV-Ab negativo; LDH 890 U/L;
- EGA : PO₂ = 59 / mmHg;
- Rx torace: focolai broncopneumonici confluenti bilaterali con aree di cavitazione ;
- Espettorato: presenza di micobatteri tubercolari





Plan to Combat Extensively Drug Resistant Tuberculosis Recommendation of the Federal Tuberculosis Task Force (MMWR 2009) I°

- Effettuare una rapida indagine dei casi di tubercolosi XDR per determinarne l'impatto sociale;
- Intensificare la capacità dei laboratori di microbiologia di eseguire Test rapidi di sensibilità ai farmaci antitubercolari;
- Migliorare le capacità tecniche dei professionisti operanti in ambito clinico e in Sanità pubblica per una gestione efficace delle epidemie di TBC XDR e la gestione dei pazienti

Plan to Combat Extensively Drug Resistant Tuberculosis Recommendation of the Federal Tuberculosis Task Force (MMWR 2009) II°

- **Adottare sistemi precauzionali per il controllo dell'infezione;**
- **Incrementare la ricerca per lo sviluppo di nuovi farmaci antitubercolari;**
- **Incrementare la ricerca per lo sviluppo di nuovi test diagnostici;**
- **Promuovere l'accesso universale ai farmaci antivirali**

Tubercolosi XDR: Terapia

- Diagnosi di laboratorio difficile;
- Scarsi elementi per guidare il clinico nel trattamento efficace;
- Individualizzata;
- Lunga durata;
- Complessa gestione;
- Costosa

Tubercolosi XDR

(Libanore M Inf Med suppl 1, 2009)

- Test in vitro iniziali: resistenza a R, H, S, E;
- **Terapia pregressa** : Etambutolo, PAS, Pirazinamide, Etionamide;
- **Terapia modificata**: Rifabutina, Amikacina, Moxifloxacina, Pirazinamide e Linezolid;
- Nuovi Test in vitro allargati: resistenza a Fluorchinoloni, PAS, Kanamicina e Pirazinamide; sensibilità: Etionamide, Cicloserina, Amikacina, Etambutolo;
- **Nuovo schema terapeutico**: Etionamide, Terizidone, Amikacina, Etambutolo, Imipenem, Linezolid
- **Deceduto dopo 134 gg** per insufficienza respiratoria ma con 3 espettorati consecutivi negativi;

Tubercolosi XDR: Terapia

Metanalisi 13 Studi TBNET

Sotgiu G. Eur Respir J 2009

- Per definire metodologia diagnostica, regimi terapeutici ed esito del trattamento;
- Non realizzabile perfettamente per disomogeneità nella definizione di caso e nella metodologia di accertamento;
- I dati disponibili evidenziano che può essere **trattata con successo nel 65% dei casi**, in particolare nei pazienti senza infezione da HIV;
- La durata della **terapia è lunga** (almeno 24 mesi);
- Gli **outcomes sono insufficienti** rispetto alle forme non XDR;
- **Diagnosi precoce e gestione aggressiva** possono **invertire in senso positivo l'esito** del trattamento;
- La **prevezione** rimane tuttavia il **cardine fondamentale**

Tubercolosi XDR

Incidenza e % esito del trattamento

N°casi MDR	% casi XDR	XDR % Esito favorevole	Nazione	Riferimento Bibliografico
1407	5,3	29,3	Corea del Sud	Kim DH AJRCCM 2008
1989	6,0	46	Perù	Bonilla CA Plose One 2008
651	7,4	60,4	USA	Mitnick CD NEJM 2008
678	0,9	37,5	U.K.	Abubakar I Thorax 2009
NR	0,02	66	USA	Shah NS JAMA 2009
83	9,6	63,6	Italia	Migliori GB EID 2007
608	4,8	48,3	Russia	Keshavjee S Lancet 2008

Tubercolosi XDR : principi generali WHO 2008

- Adottare farmaci del I° gruppo che possono essere efficaci;
- Se sensibile impiegare un agente iniettabile possibilmente per 12 mesi (aminoglicoside o capreomicina);
- Può essere presa in considerazione l'uso di Moxifloxacina (da considerare come farmaco aggiuntivo oltre i 5);
- Utilizzare il N° maggiore di farmaci del IV° gruppo non impiegati precedentemente e ritenuti più efficaci ;

Tubercolosi XDR : principi generali (II°)

- Ricorrere a 2 o più molecole del gruppo 5;
- Considerare la possibilità d'impiego di isoniazide ad alte dosi (15 -20 mg/Kg/die) se sono documentati bassi livelli di resistenza;
- Ipotizzare la possibilità d'intervento chirurgico nelle forme localizzate;
- Garantire importanti misure di controllo dell'infezione;
- Trattare adeguatamente l'infezione da HIV se associata;
- Provvedere ad un monitoraggio completo e supportare per la massima aderenza alla terapia

Terapia forme TBC XDR Esempio

- Etionamide (250 mg x 3 /die)
- Cicloserina (250 mg x 3 /die)
- PAS (4 g x 2 /die)
- Moxifloxacina (400 mg/die)
- Imipenem/Cilastatina (500 mg x 4 e.v/die)
- Linezolid (600 mg /die o 600 mg x 2/die)

Durata della Terapia TBC XDR

- Non è stata chiaramente definita da studi clinici controllati ;
- WHO indica un **periodo minimo di 18 mesi** dopo la negativizzazione delle colture (5 consecutive); **possibilmente per 24 mesi**;
- Basata sul quadro clinico di presentazione;
- Fattori implicati: costi, disponibilità dei farmaci, tossicità, attività battericida, miglioramento clinico osservato ed aderenza del paziente alle terapie

Terapia tubercolosi polmonare XDR (Mitnick CD New Eng J Med 2008)

- Durata del trattamento 24,9 mesi
(range 13,3 – 29);
- N° medio chemioterapici impiegati 5,3
+/- 1,3 ;
- Farmaci adottati complessivamente
18;
- **Esito favorevole 60%;**
- Deceduti 23%

Chemioterapici adottati nelle forme di tubercolosi XDR (Mitnick CD New Eng J Med 2008 modificata)

- Etambutolo, Pirazinamide, Streptomicina, Amikacina, Capreomicina, Kanamicina, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, Sparfloxacina, Moxifloxacina, Cicloserina, Etionamide, PAS, Amoxicillina/Clavulanato; Claritromicina, Clofazimina, Rifabutina, Linezolid, Meropenem, Imipenem

Attività in vitro di Linezolid su ceppi tubercolari MDR e XDR

(Prammananan T IJAA 2009)

- Breakpoints per i micobatteri non è stato ancora definito;
- Una MIC $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ è stata proposta come cut-off di sensibilità;
- In accordo con questo breakpoint il 99,3% degli isolati è risultato sensibile

Impiego di Linezolid nella terapia di combinazione della TBC MDR (Von der Lippe J Infect 2005)

- 10 pazienti trattati → colture negative dopo 10-37 giorni dall'introduzione del farmaco (la riduzione della dose / die da 1200 mg a 600 mg/die non riduceva l'incidenza di effetti collaterali)
- 7 pz. svilupparono importanti effetti collaterali:
 - 6 **neuropatia periferica** (regredita nel 50% dei casi)
 - 5 **depressione midollare** (regredita dopo sospensione del farmaco)

Impiego di Linezolid nella terapia di combinazione della TBC MDR (Hae – Seong N IJAA 2009)

- 11 pazienti con TBC MDR refrattaria;
- 2 soggetti trattati con Linezolid 600 mg in monosomministrazione giornaliera e 9 con 300 mg x 2 /die;
- Negativizzazione delle colture dopo 1 – 4 mesi dall'inizio della terapia con il farmaco;
- 6 neuropatia periferica ; 2 neuropatia periferica + neurite dell' ottico; 1 neurite ottico (dopo un periodo medio di 4 mesi) e 2 anemia;
- 3 avevano progressione della malattia dopo interruzione del farmaco e gli altri mostravano colture ancora positive dopo 16 mesi di terapia;
- Risposta sostenuta al trattamento si aveva al termine dei 24 mesi in **6/11**;
- La dose giornaliera di Linezolid di 600 mg/die è efficace, consente di eliminare la mielotossicità, ma non la neurotossicità.
- Il dosaggio ottimale di Linezolid per il trattamento delle forme MDR non è stato ancora stabilito: molti pazienti alla luce degli effetti collaterali evidenziati potrebbero non tollerare l'impiego del farmaco a lungo termine.

Casi notificati di TBC nella Provincia di Ferrara

(Cova M, Soncini G, Viviani U SIP AUSL Fe)

Anno	N° casi polmonari	Extracomunitari	N° casi extrapolmonari	Extracomunitari	Totali
2002	21	7	13	2	34
2003	15	6	10	2	25
2004	22	14	10	3	32
2005	18	6	14	4	32
2006	14	7	17	3	31
2007	28	14	14	3	42

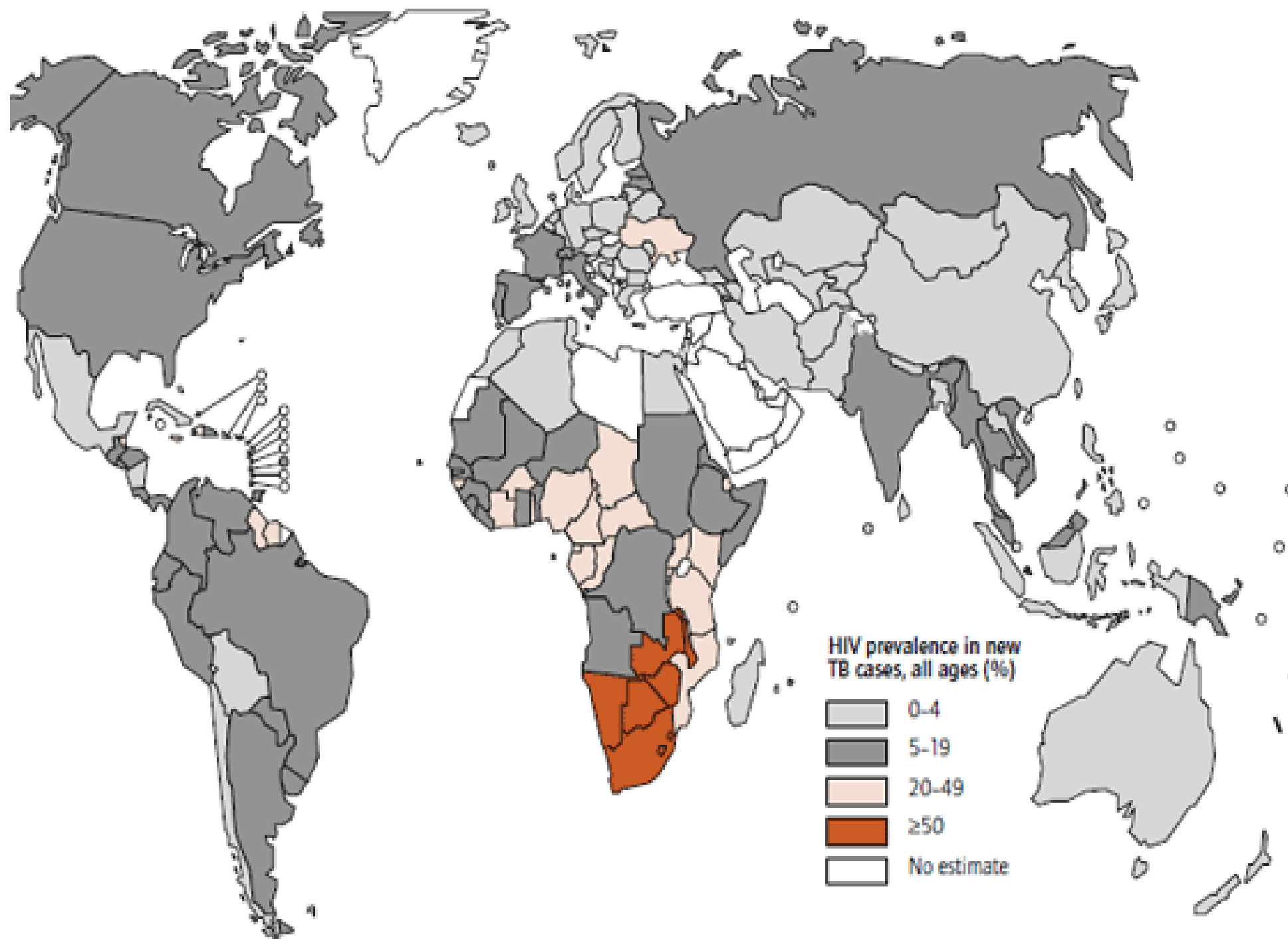
Incidenza di TBC nella Provincia di Ferrara (380.000 abitanti)

(Cova M, Soncini G, Viviani U. SIP AUSL Fe)

Anno	N° casi	Inc. x 100.000
2002	34	9,7
2003	25	7,2
2004	32	9,2
2005	32	9,2
2006	31	9
2007	42	12

Tubercolosi nella Provincia di Ferrara Esito del trattamento (Viviani U., Cova M., Soncini G. 2009)

Esito/Anno	2004	2005	2006	2007	2008
Guariti/ trattamento completato	19(59,4%)	23(71,9%)	26(83,4%)	34(80,9%)	33(86,8%)
Persi	7	5	1	-	1
Trattamento Interrotto	2	1	1	-	1
Fallimento/ Deceduti per TBC	1	3	1	1	-
Deceduti x altra causa	3	-	2	7	3
Totale	32	32	31	42	38



TBC e AIDS (WHO, 2008)

- TBC rappresenta l'infezione opportunistica più frequente in associazione all'AIDS;
- Nel 2000: 13 milioni di casi di TBC HIV-correlata;
- In Italia 7% di TBC HIV correlate;

Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV infected adults and adolescent (MMWR 2009)

- Quando la TB è diagnosticata o sospettata in pazienti HIV positivi la terapia antitubercolare dovrebbe essere iniziata immediatamente per favorire:
 - a) Il killing rapido dei bacilli tubercolari;
 - b) La prevenzione delle resistenze;
 - c) La riduzione del periodo di contagiosità

Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV infected adults and adolescent (MMWR 2009)

- La DOT è raccomandata per tutti i pazienti con TBC e infezione da HIV;
- La probabilità di successo terapeutico è ulteriormente incrementata con il supporto di incentivi sociali e sanitari (DOT rinforzata);
- Le raccomandazioni per i regimi terapeutici della TBC HIV – correlata seguono gli stessi principi delle forme HIV negative

Fattori condizionanti l' HAART in pazienti in terapia antitubercolare (I°)

- Ridotta aderenza ad entrambe le terapie per complessità e durata delle stesse;
- Tossicità cumulativa di entrambi i regimi (epatotossicità, disturbi gastrointestinali, neuropatia periferica, artralgie, uveiti, leucopenia, dermatiti) soprattutto primi 2 mesi;

Fattori condizionanti l' HAART in pazienti in terapia antitubercolare (II°)

- Incremento del rischio di reazione paradose delle manifestazioni del TBC (riesarcebazione dei sintomi di TBC): sindrome da immunoricostituzione;
- Le complesse interazioni farmacologiche: soprattutto citocromo P450 ;
- Rifamicine potenti induttori di P 450 accelerano il metabolismo degli antiretrovirali (PI e NNRTI);
- NRTI non sono metabolizzati attraverso il citocromo P 450: non vi sono limitazioni all'uso concomitante di questi farmaci con le rifamicine

TBC e AIDS

Indicazioni e strategie terapeutiche antiretrovirali (MMWR 2009)

- Iniziare presto la HAART (> 2 settimane dopo l'inizio della terapia anti-TBC) in soggetti con CD4 < 100/mm³;
- Dilazionare la HAART al termine del secondo mese di terapia antitubercolare in soggetti con CD4 compresi tra 100 – 200/mm³;
- Iniziare la HAART durante la fase di mantenimento della terapia anti TBC in pazienti con CD4 stabili > 200/mm³;
- Procrastinare la HAART al termine del trattamento anti-tubercolare in individui con CD4 > 350/mm³

Strategie per definire la scelta ottimale della terapia ART in pazienti in terapia antitubercolare

- A tutt'oggi non esistono evidenze cliniche;
- Esistono Linee – Guida Internazionali (WHO, DHHS);
- Prevedono due strategie alternative;
- I° Regime: anti TBC standard (con Rifampicina) + HAART con Efavirenz (dose 800 mg/die anziché 600 mg/die);
- II° Regime: anti TBC con Rifabutina + HAART con PI (dose ridotta a 150 mg x 3 alla settimana ; i PI riducono il metabolismo della Rifabutina)

STUDIO RIFART

(Carosi GP, Matteelli A)

- Terapia della TBC in soggetti con coinfezione da HIV: studio multicentrico prospettico randomizzato per definire l'aderenza in soggetti in trattamento antiretrovirale con inibitori delle proteasi versus analoghi non nucleosidici della trascrittasi inversa (14 Centri Clinici Italiani di Malattie Infettive)
- **REGIME A:**
 - RMP+INH+ETB+PZA
 - Tenofovir+Emtricitabina+Efavirenz
- **REGIME B:**
 - RFT+INH+ETB+PZA
 - Tenofovir+Emtricitabina+Lopinavir/Ritonavir

Obiettivi dello studio

- Comparare l'aderenza alla terapia in due regimi di trattamento antitubercolare ed antiretrovirale in soggetti HIV positivi con TBC
- Confrontare la risposta clinica e viro-immunologica per HIV nei due regimi di trattamento
- Comparare l'outcome della terapia antitubercolare nei due regimi di trattamento
- Valutare comparativamente il tasso di eventi avversi e reazioni paradosse ai due regimi
- Descrivere comparativamente il profilo farmacocinetico delle rifamicine e degli antiretrovirali (tenofovir, lopinavir ed efavirenz) quando utilizzati contestualmente

Condizioni particolari in grado di influire potenzialmente sulla condotta terapeutica (AIPO, 2005)

Condizione	Conseguenze
Gravidanza e allattamento	Non modifiche alla terapia standardizzata. Evitare SM. PZA e ETB possono essere teratogeni.
Età pediatrica	Tollerabilità > adulti. Se condizioni scadenti > epatotossicità. Evitare SM e ETB. Aggiungere Vit. B6.
Età geriatrica	Frequenti effetti collaterali. Possibili interferenze farmacologiche con altre terapie > emivita dei farmaci. PZA -> gotta. SM e KN dosi non > 750 mg/die.
Insufficienza renale cronica	RMP, INI, PZA si possono somministrare regolarmente. SM e ETB in base ai valori di clearance della creatinina. SM si somministra 4-6 ore prima della dialisi.
Epatopatia	Necessario determinare gli IFE prima dell'inizio della terapia. Trattamento mantenuto fino a ALT > 5 volte i valori normali
Silicosi	Trattamento standardizzato di 8 mesi
Diabete e immunodepressione non HIV	Schema tradizionale

Nuovi farmaci anti – TBC (Jassal M Lancet Inf Dis 2009)

- Farmaci con meccanismo d'azione diversificato per prevenire le cross – resistenze;
- Efficaci e maneggevoli (effetti avversi ed interazioni limitate);
- Diarylquinoline (R 207910 o TMC 207);
- Nitroimidazopirani (PA 824 – OPC 67683);
- Oxazolidinone (PNU- 100480);
- Analoghi etambutolo;
- Cerulenina;
- Acido transcinnamico;
- Nuovi macrolidi;
- Pirroli;
- Rifamicine long – acting;
- Gamma interferon per aerosol

Terapia anti –TBC: conclusioni

- Stiamo scontando un forte ritardo nella ricerca farmacologica di nuove molecole contro il micobatterio tubercolare;
- I nuovi chemioterapici saranno a disposizione non prima di 3 o 4 anni;
- Necessario **attrezzarsi per combattere una malattia infettiva divenuta aggressiva;**
- La mancanza di antimicobatterici veramente attivi sui ceppi MDR amplifica e rende tanto più importante **il concetto di prevenzione delle resistenze**

Terapia anti –TBC : prevenzione della resistenza

- Corretto approccio alla terapia standard nei casi di primo accertamento;
- Corretto monitoraggio degli effetti collaterali;
- Controllo costante dell'aderenza al trattamento.

Per approfondimenti

- Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis: emergency update 2008;
www.WHO/HTM/TB/2008.402; (2008)
- Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV infected persons;
www.cdc.gov/mmwr/preview (2009)
- Plan to combat extensively drug resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force;
www.nebi.nlm.gov/pubmed (2009)

www.ospfe.it

Terapia della Tuberculosis