

**Società Medico – Chirurgica di Ferrara
Cona (Fe) 21 Settembre 2013
Tubercolosi polmonare : criticità, novità
prospettive**



I farmaci antitubercolari di 2° linea : prospettive e limiti

Marco Libanore

**Unità Operativa Complessa Malattie Infettive
Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara
Nuovo "Arcispedale S. Anna " Polo Ospedaliero Cona (Fe)**



131 anni dalla scoperta dell'agente causale

- **1882** : R. Koch > identifica il micobatterio tubercolare;
- **1952** : Waksman scopre la streptomina;
- **1963** : viene sintetizzata la rifampicina;
- **1990** : prime segnalazioni di forme MDR;
- **2006** : primo report di XDR-TBC ;
- **2007** : Individuazione di casi di TBC TDR;
- **2009**: Isolati per la prima volta ceppi SXDR;
- **2012 (Dic.)** : l' importante novità terapeutica per le forme MDR

Criticità

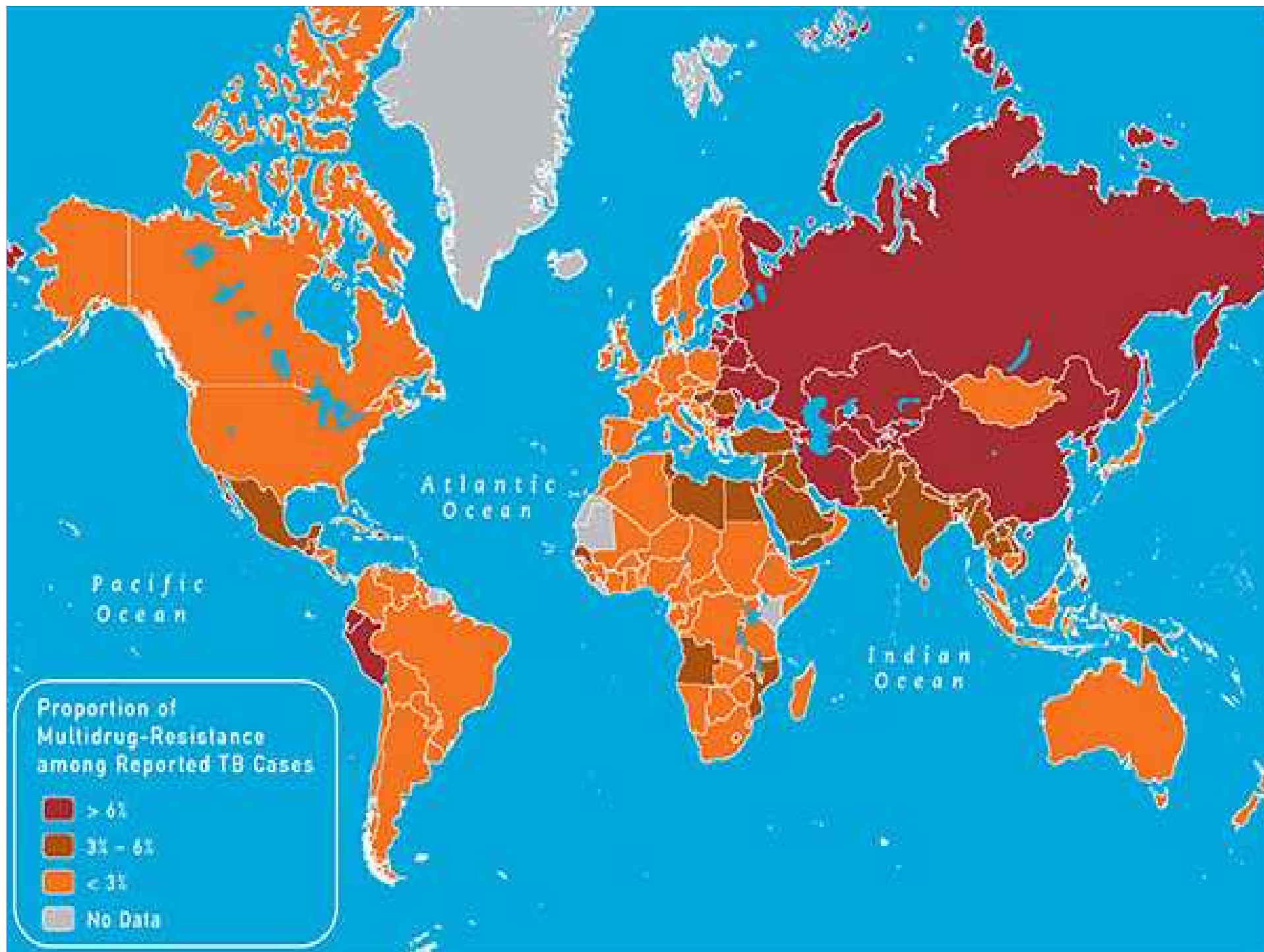


Selezione di ceppi resistenti: cause

- 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

Fattori di rischio per forme MDR

- Contatto stretto con persone affette da TBC MDR;
- Contatto con soggetti affetti da TBC attiva che non hanno risposto al trattamento: fallimenti, recidive, ecc. e di cui non è conosciuto il test di resistenza;
- Contatto con individui con TBC attiva provenienti da aree ad elevata prevalenza di MDR: es. ex URSS;
- 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: es. Ucraina



Epidemiologia della TBC MDR (OMS 2012)

- Europa orientale (soprattutto Ucraina e Russia) 40 - 60% ;
- India/Cina in espansione in alcuni contesti > ex URSS;
- USA 14%;
- Europa occidentale 3 – 7%;
- Africa 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 che presentano coinfezione da HIV

GLOBAL XDR-TB



WORLD HEALTH ASSEMBLY RESOLUTION:

The 2009 resolution urged all WHO Member States *"to achieve universal access to diagnosis and treatment of MDR-TB and XDR-TB"*

XDR-TB

- 69 countries** have reported at least one case of XDR-TB (by the end of 2010)
- There are an estimated 25,000 cases of XDR-TB emerging every year

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%) , Iraniani (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 ?

Tubercolosi TDR

(Migliori GB Euro Surveill. 2007)

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

Terapia della tubercolosi

- Lunga
- Complessa
- Spesso gravata da problemi di tossicità
- Assenza di novità per circa 50 anni
- Rifampicina ultimo farmaco prodotto per la terapia della TBC fino al dicembre 2012

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

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

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 50-80 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**

Farmaci per la terapia della tubercolosi MDR

(Guidelines of treatment of tuberculosis 4° Ed. WHO 2010)

Gruppo 1 : Agenti orali di 1° linea

- Pirazinamide
- Etambutolo
- Rifabutina

Farmaci per la terapia della tubercolosi MDR

(Guidelines of treatment of tuberculosis 4° Ed. WHO 2010)

Gruppo 2 : Agenti iniettabili

- Kanamicina
- Amikacina
- Streptomicina
- Capreomicina

Farmaci per la terapia della tubercolosi MDR

(Guidelines of treatment of tuberculosis 4° Ed. WHO 2010)

Gruppo 3 : Fluorochinoloni

- Levofloxacinina
- Ofloxacinina
- Moxifloxacinina

Farmaci per la terapia della tubercolosi MDR

(Guidelines of treatment of tuberculosis 4° Ed. WHO 2010)

Gruppo 4 : Agenti orali batteriostatici 2° linea

- Acido paraminosalicilico
- Cicloserina
- Terizidone
- Protionamide
- Etionamide

Farmaci per la terapia della tubercolosi MDR

(Guidelines of treatment of tuberculosis 4° Ed. WHO 2010)

Gruppo 5 : Agenti con ruolo da definire nella terapia della TBC

- Linezolid
- Clofazimina
- Tioacetazone
- Amoxicillina/clavulanato
- Imipenem/cilastatina
- Meropenem / clavulanato
- Claritromicina
- Isoniazide al alte dosi (16 – 20 mg/kg/die)

Cicloserina

- D-4- amino S – isossazolidone ;
- Rapidamente assorbito per via orale;
- Ottima diffusione in tutti i tessuti e liquidi organici compreso LCR, anche a meningi integre;
- Buona penetrazione intracellulare;
- Discreta diffusione nel latte;
- Eliminato per via renale prevalentemente in forma attiva, solo il 35% viene inattivato;

Cicloserina

2°

- Emivita di 10 ore ;
- 250 mg x 3 /die per 5-7 giorni settimana;
- Controindicazioni: pz con instabilità mentale, epilettici, depressi o in gravidanza;
- Non assumere alcolici in quanto il farmaco potenzia il loro effetto;
- L' associazione con etionamide potenzia la neurotossicità ;

Terizidone

- Derivato sintetico della Cicloserina;
- Meno tossico rispetto ad essa ;
- Presenta buoni livelli ematici;
- Eliminato in forma attiva per via renale;
- L' elevata e persistente concentrazione urinaria lo rendono particolarmente indicato nella TBC urinaria;

Terizidone 2°

- 250 mg x 3 al dì (max 900 mg/die);
- Controindicato nei soggetti con grave insufficienza epatica;
- Usare con cautela nei soggetti con epilessia, turbe psichiche e in presenza di grave insufficienza renale.

Etionanide/Protionamide

- Derivato semisintetico dell'acido isonicotinico;
- Ottima attività antimicobatterica;
- Notevole tossicità;
- Intolleranza gastrointestinale: nausea, vomito, sapore metallico, anoressia, algie addominali, diarrea (di origine centrale);

Etionanide/Protionamide

2°

- Ottima diffusione in tutti i tessuti e liquidi organici compreso LCR;
- Elevata penetrazione intramacrofagica;
- Metabolizzato a livello epatico (80%) ed eliminato in forma inattiva per via renale ;
- Controindicata in gravidanza ;
- Batteriostatico;
- 10-15 mg/Kg/die (max 1 g/die) durante i pasti principali;
- 250 mg x 3 al dì per 5-7 gg settimana;

Etionanide/Protionamide

3°

- Associare nicotinamide per prevenire disturbi neuropsichici e piridossina per prevenire le polineuriti ;
- Non impiegare nella insufficienza epatica grave ;
- I pz in terapia non devono assumere alcolici in quanto potenzia il loro effetto;
- Interferenza con fenitoina ed antidiabetici orali potenziandone la tossicità;
- Potenziamiento della neurotossicità in associazione con isoniazide o cicloserina

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/Meropenem 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;
- Negli ultimi tempi , alcuni Autori, hanno proposto anche cicli terapeutici brevi : 12 mesi

Novità

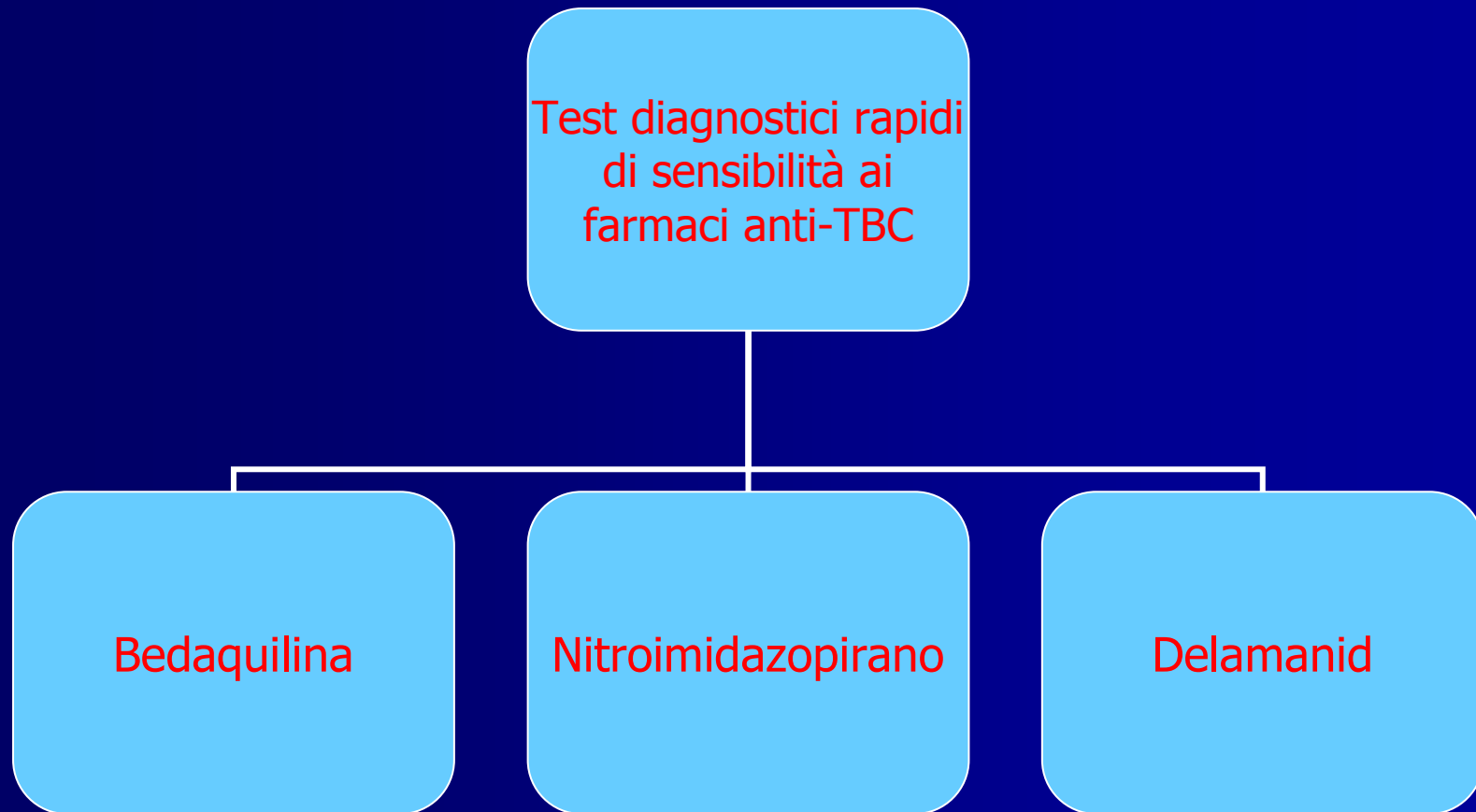


Novità terapia della TBC MDR

- Disponibilità di **nuovi farmaci** ;
- **Nuovi indicazioni** per l'impiego di farmaci già conosciuti ;
- Terapie orientate verso l'ospite basate sull'**impiego di immunomodulanti** ;
- **Test di sensibilità** ai farmaci in vitro di tipo **rapido** per consentire modifiche in tempi brevi, aumentare la % di successo e limitare lo sviluppo di resistenze

TBC : novità diagnostico - terapeutiche

(Wong E.B. Trend in Microbiology 2013)



Bedaquilina (Sirturo)

(Gras J Drugs Today 2013)

- Nuova classe: diarilchinoloni;
- Inibitore della ATP sintetasi ;
- Potente e selettiva attività micobattericida in vitro e in vivo nel modello animale ;
- Buon assorbimento per via orale con lunga emivita (24 h);
- Metabolizzato per via epatica (citocromo p 450);
- Dose giornaliera prime due settimane, poi 3 gg / settimana;
- Impiego in combinazione con altri farmaci anti-TBC e con antiretrovirali;
- **Approvato da FDA con procedura d'urgenza, per le forme MDR**, a 50 anni dalla sintesi della rifampicina;
- Trial clinico di fase II di TBC MDR associato in terapie di combinazione a 5 farmaci di 2° linea ha determinato il 50% di negativizzazione dell' espettorato a 78 gg di trattamento : 81% efficacia alla 24° settimana e 52,4% alla 104 settimana;
- Rapida negativizzazione dell' espettorato in forme MDR (50%);
- M
- Maggiore mortalità negli studi di fase 2 al follow-up versus gruppo di controllo;

Nitroimidazopirano (PA – 824)

- Nitroimidazo-oxazina , derivato del metronidazolo;
- Attività micobattericida nei confronti delle forme replicanti e dormienti ;
- Meccanismi d' azione: inibizione degli acidi micolici della parete dei micobatteri e liberazione di ossido nitrico con blocco respiratorio dei B.K.
- Attività battericida tempo dipendente vs forme sensibili e resistenti ;
- Dose giornaliera 100 – 200 mg ;
- In combinazione con Moxifloxacina e Pirazinamide, nel modello animale, attività battericida e sterilizzante superiore ai 4 farmaci standard
- Scarse interazioni farmacologiche poiché non è inattivato attraverso il citocromo P 450;
- Impiegato nelle forme MDR

Delamanid

- Nitrodiidroimidazoxazolo, è un altro derivato del metronidazolo;
- Inibisce la sintesi degli acidi micolici;
- Attività micobattericida impressionante;
- Ottima penetrazione intramacrofagica;
- MIC x B.K. 10 volte più bassa rispetto al PA-824, ma minore biodisponibilità > doppia somministrazione giornaliera: 100 mg x 2 al dì;
- Può potenziare i regimi standard di cura delle forme sensibili e di quelle MDR;
- Incremento della conversione dell' espettorato da 29,6% a 45,4%;
- Necessari ulteriori studi per definire tossicità e spettro degli effetti collaterali

Farmaci già in commercio riproposti in nuove combinazioni

- Farmaci appartenenti al gruppo 5 WHO degli antimicobatterici ;
- Ruolo nella terapia della TBC non ancora chiarito completamente;
- Da non impiegare routinariamente;
- Necessari ulteriori studi per la loro validazione

Farmaci per la terapia della tubercolosi MDR

(Guidelines of treatment of tuberculosis 4° Ed. WHO 2010)

Gruppo 5 : Agenti con ruolo da definire nella terapia della TBC

- Linezolid
- Clofazimina
- Tioacetazone
- Amoxicillina/clavulanato
- Imipenem/cilastatina
- Meropenem / clavulanato
- Claritromicina
- Isoniazide al alte dosi (16 – 20 mg/kg/die)

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.

Myungsun L N Engl J Med 2012

- Studio coreano randomizzato 41 pazienti con regimi contenenti Linezolid
- 2 bracci : 1 (21 pz) iniziava subito Linezolid 600 mg /die ; l'altro (20 pz) dopo 2 mesi cominciava lo stesso;
- Dopo la conversione o a 4 mesi i pz venivano randomizzati di nuovo in 2 bracci:
- 1 con Linezolid 600 mg /die e l'altro con 300 mg /die
- Nel I° braccio conversione dell'escreato nel 79%
- Nel II° braccio conversione nel 35%

Myungsun L N Engl J Med 2012

- Dopo 6 mesi l' **87%** delle colture dell'espettorato erano **negative** nei pz con regime contenente Linezolid;
- **82%** aveva presentato **effetti collaterali** correlati a Linezolid;
- Questi ultimi erano meno più limitati e meno gravi in quelli che assumevano 300 mg/die ;
- 13 pz hanno completato la terapia;
- 4 hanno sviluppato resistenza al farmaco
- Linezolid è efficace nel determinare una **rapida negativizzazione dell'espettorato** ma i pz devono essere strettamente monitorati per la **elevata frequenza di effetti collaterali anche gravi**

Altri oxazolidinoni

- Sutezolid : promettente attività antimicobatterica nel modello animale e migliore attività in vitro; consente un' abbreviazione della durata del ciclo terapeutico;
- Posizolid : discreta attività antimicobatterica

Conclusioni

- Il Numero di casi di tubercolosi MDR è in aumento in tutto il mondo;
- Dobbiamo incentivare l'aderenza alla terapia per favorire il completamento del ciclo terapeutico e limitare le resistenze;;
- Stiamo scontando un forte ritardo nella ricerca farmacologica di nuove molecole contro il micobatterio tubercolare, anche se nell'ultimo anno importanti passi avanti sono stati fatti ;
- Nuovi chemioterapici sono arrivati recentemente a disposizione ma non sono scevri da importanti effetti collaterali;
- E' necessario **attrezzarsi per combattere una malattia infettiva divenuta sempre più aggressiva;**

stop

TB

Prospettive



Strutture - Professionalità - Presidi diagnostico - terapeutici