

Società Medico Chirurgica di Ferrara
“Approccio razionale alle gestione
spondilodisciti infettive”
Ferrara 10 Maggio 2014



La spondilodiscite tubercolare

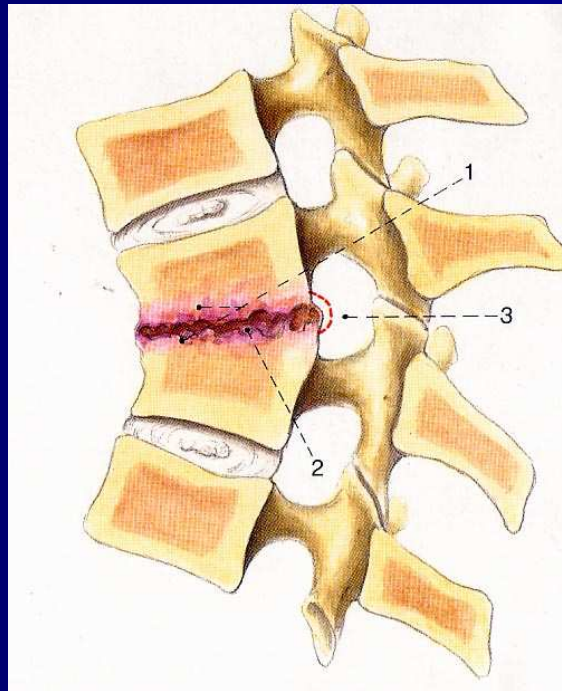
Marco Libanore

Unità Operativa Complessa Malattie Infettive

Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Nuovo “Arcispedale S. Anna ” Polo Ospedaliero Cona (Fe)

TB or NOT TB?



**That is the
question**

Il dilemma

Spondilodiscite tubercolare

- **Storia**
- **Epidemiologia**
- **Etiopatogenesi**
- **Diagnosi**
- **Aspetti Clinici**
- **Aspetti differenziali**
- **Dati di laboratorio**
- **Microbiologia**
- **Imaging**
- **Terapia**

Spondilodiscite tubercolare

- **Storia**
- **Epidemiologia**
- **Etiopatogenesi**
- **Diagnosi**
- **Aspetti Clinici**
- **Aspetti differenziali**
- **Dati di laboratorio**
- **Microbiologia**
- **Imaging**
- **Terapia**

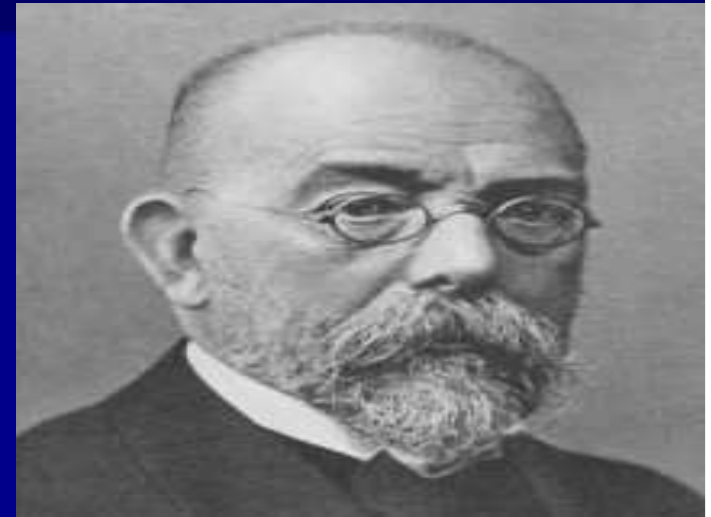
Triade di Pott (1779)

- Sir Percivall Pott stabilisce un nesso patogenetico tra la presenza di **ascesso** , **gibbo** e **paraplegia**

Tubercolosi vertebrale

Storia

- < 1882: oscurantismo.....
- 1882: > Koch..... rimedi ignoti
- 1945: inizio era antibiotica (Sm)
- 1950: antibiotici e chirurgia
- 1980: tassi minimi d'incidenza.....poi AIDS
- 1990 : ripresa incidenza della malattia.....migrazione, degrado sociale, altre condizioni di immunodepress.



Elioterapia e scarico



Spondilodiscite tubercolare

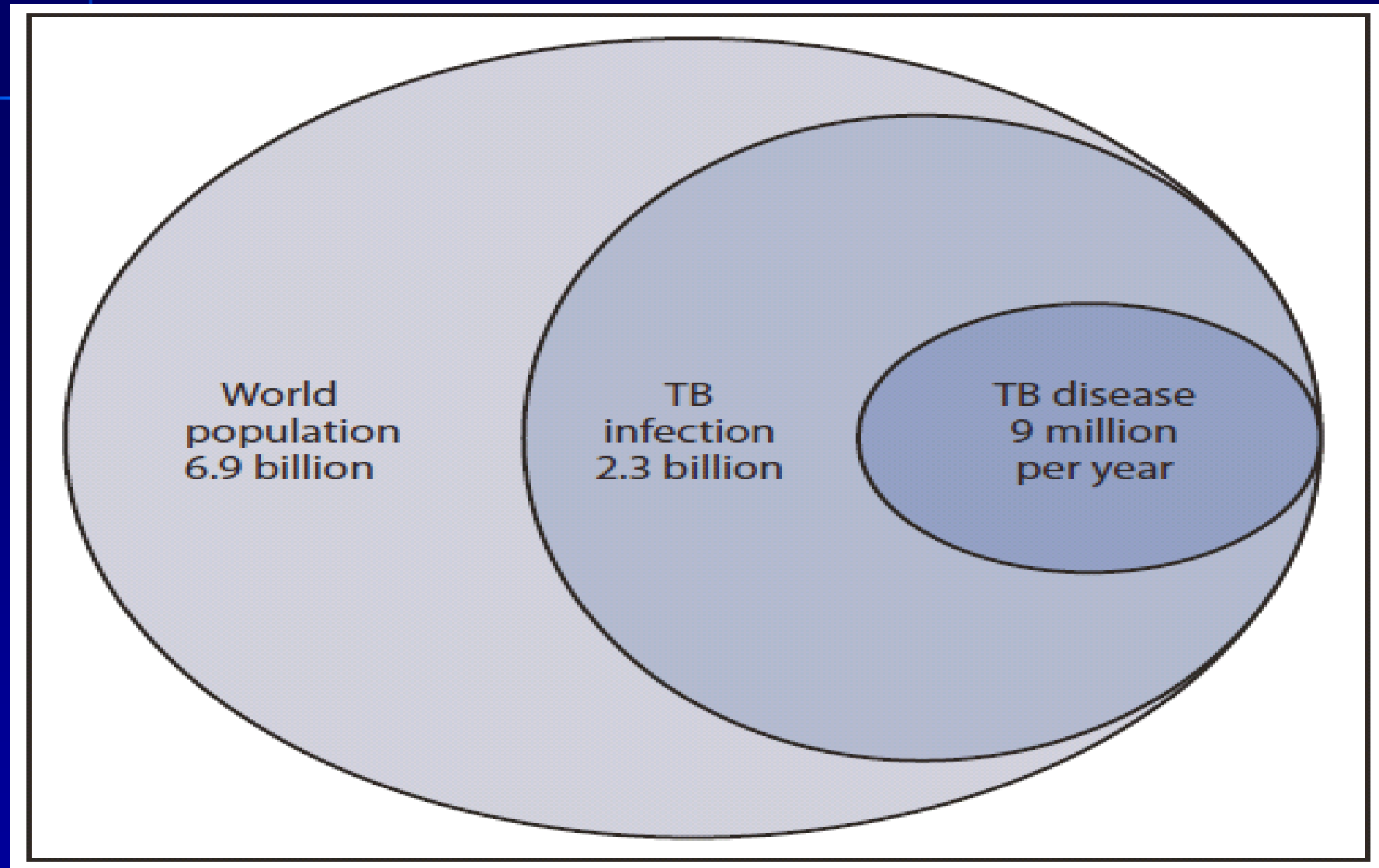
- **Storia**
- **Epidemiologia**
- **Etiopatogenesi**
- **Diagnosi**
- **Aspetti Clinici**
- **Dati di laboratorio**
- **Microbiologia**
- **Imaging**
- **Diagnosi differenziale**
- **Terapia**

Spondilodisciti infettive

Cause di aumento dell'incidenza negli ultimi 20 anni

- Aumentata sopravvivenza di pazienti con comorbidità cronico - degenerative;
- Elevato ricorso a trattamenti chemioterapici ed immunosoppressori;
- **Riemergenza della tubercolosi;**
- Diagnostica più accurata

Impatto epidemiologico
1/3 del mondo infettato dal micobatterio tubercolare
WHO 2014



Epidemiologia TBC

(W.H.O Report 2014)

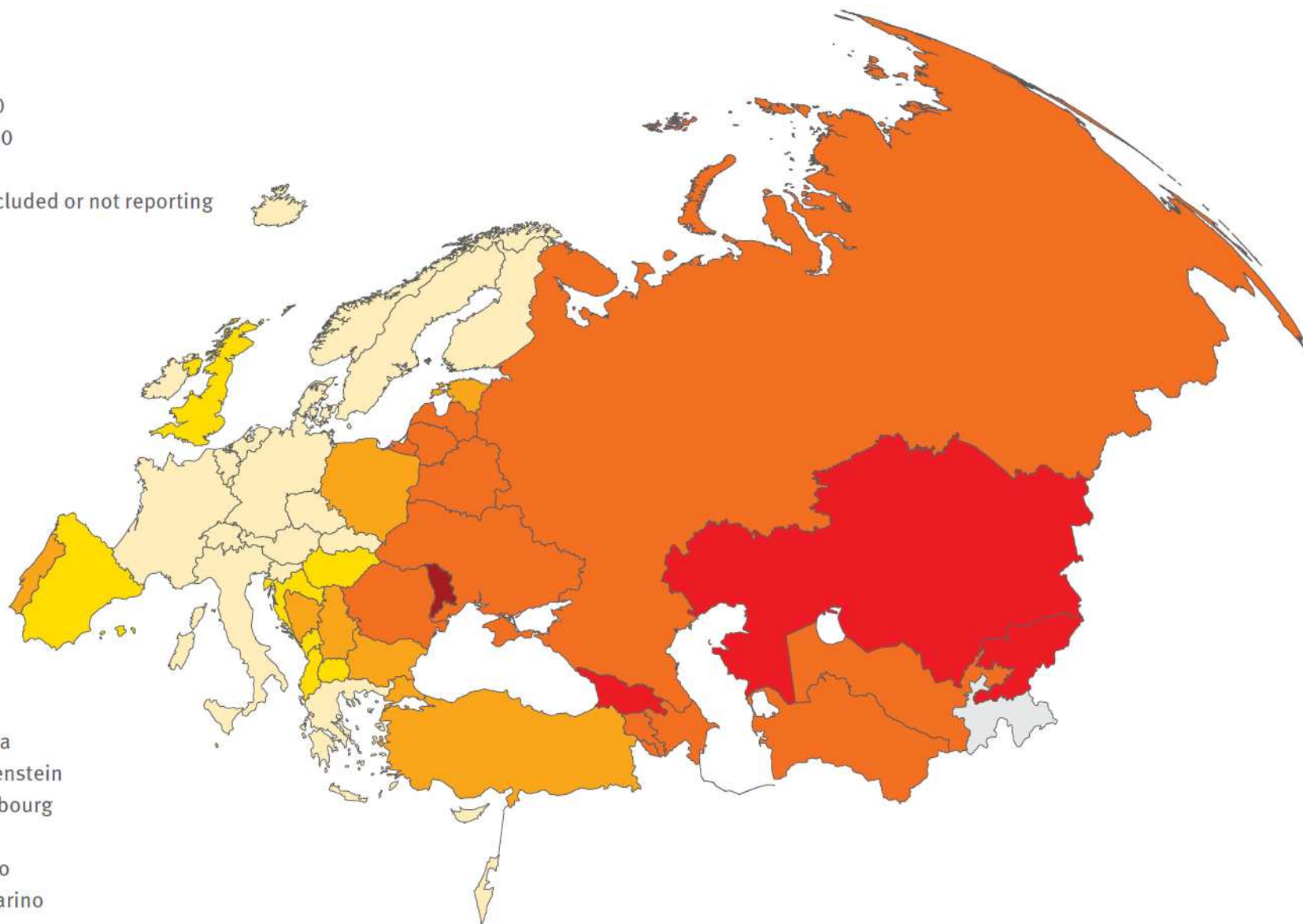
- Ogni anno 9.000.000 di nuovi casi con
- 1.500.000 decessi
- 3.000.000 non hanno accesso alle cure



Map 1b: Estimated TB incidence per 100 000 population, European Region, 2012

- ≤ 10
- 11–20
- 21–50
- 51–100
- 101–150
- > 150
- Not included or not reporting

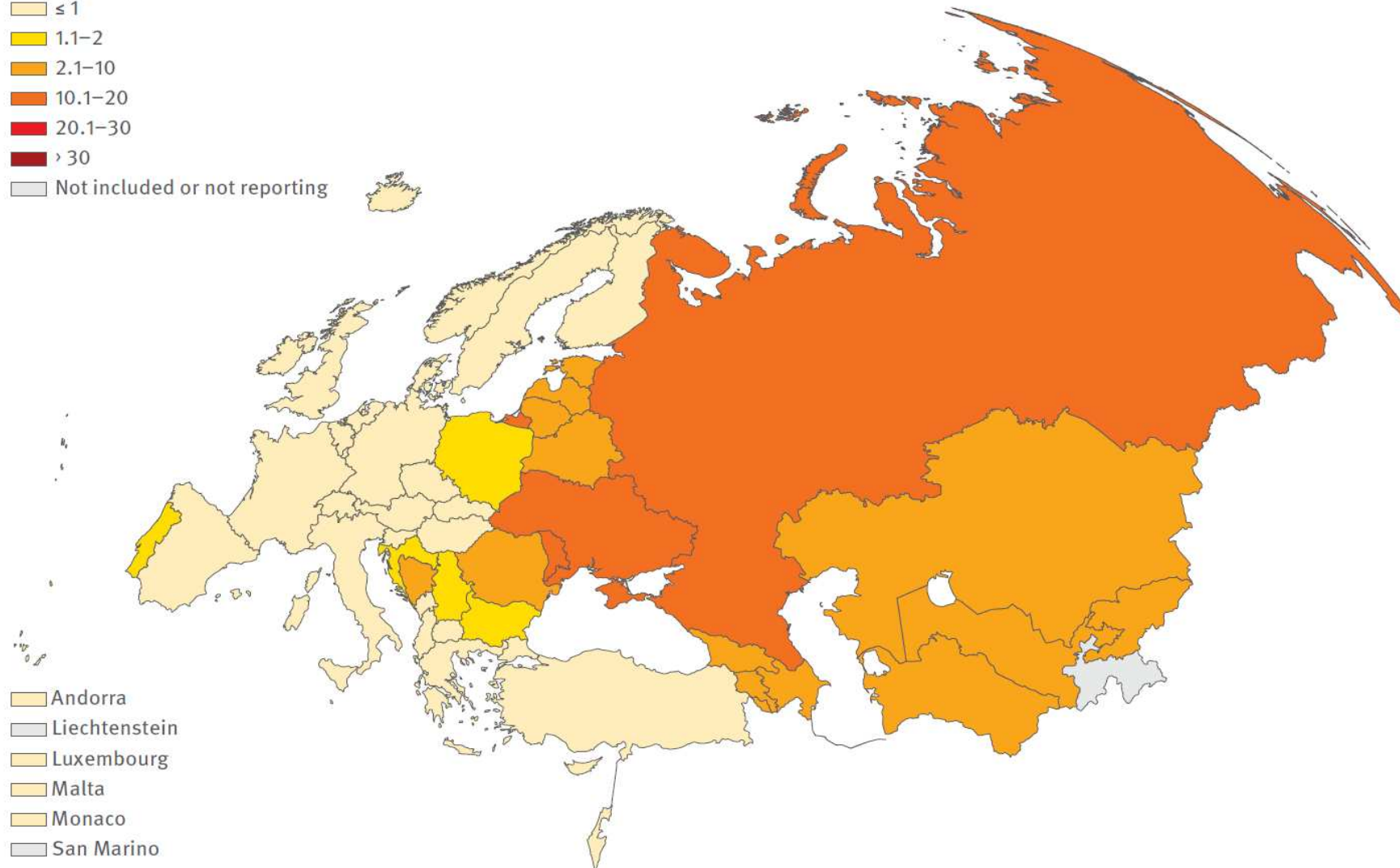
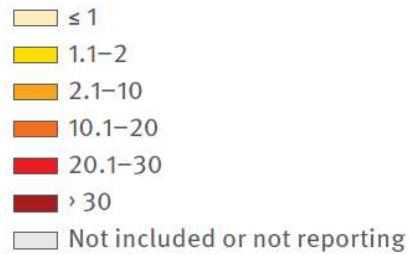
- Andorra
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta
- Monaco
- San Marino



Tasso di mortalità per TBC

ECDC Report 2014

Map 1a: Estimated TB mortality per 100 000 population, European Region, 2012



TBC MDR

Report ECDC 2014

Map 8: Percentage of notified TB cases with multidrug resistance among new laboratory-confirmed pulmonary TB cases, European Region, 2012

- < 1
- 1–1.9
- 2–5.9
- 6–9.9
- 10–15
- > 15
- Not included or not reporting

- Andorra
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta
- Monaco
- San Marino

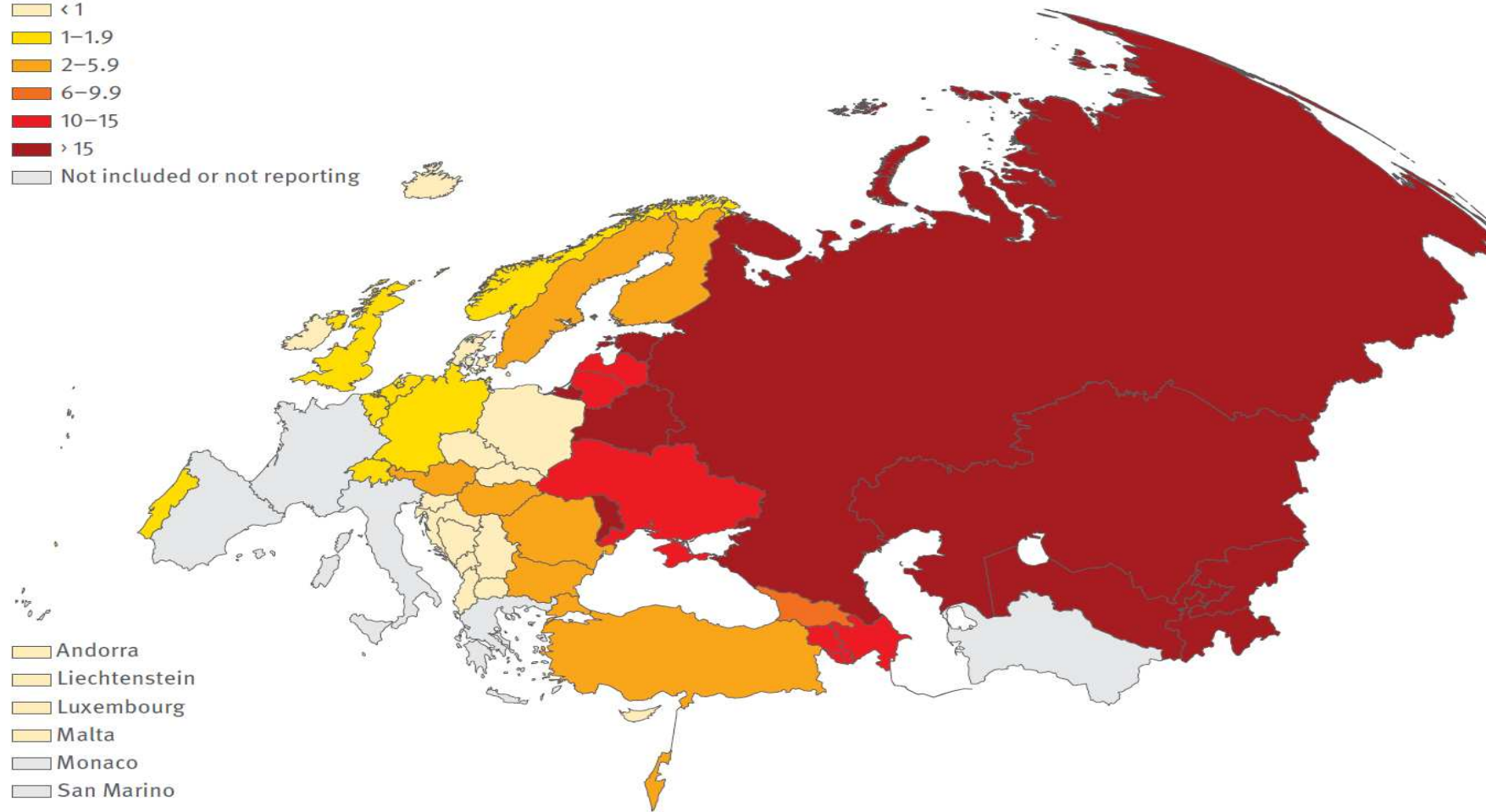
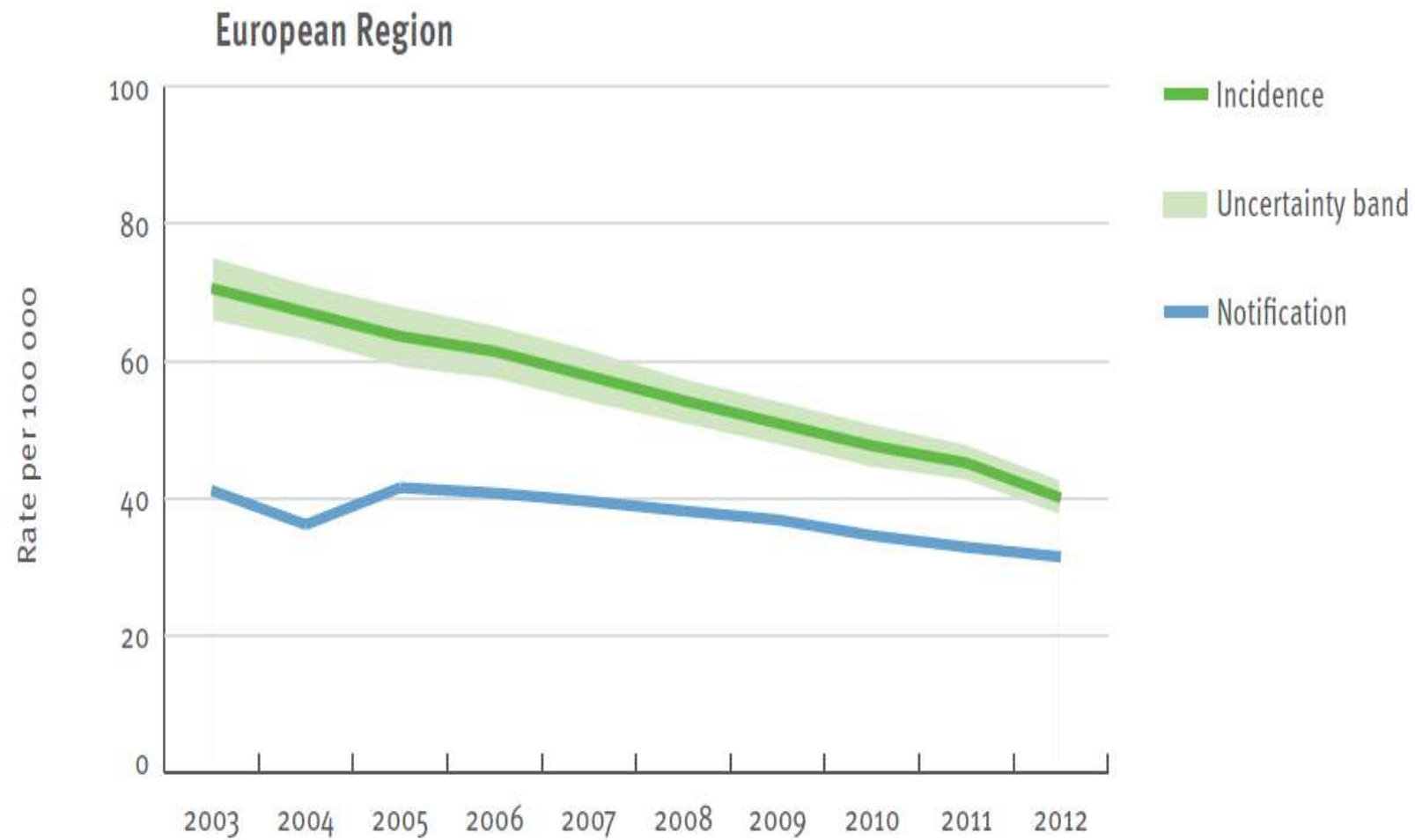


Figure 1: TB estimated incidence and notification per 100 000 population, European Region, 2003–2012



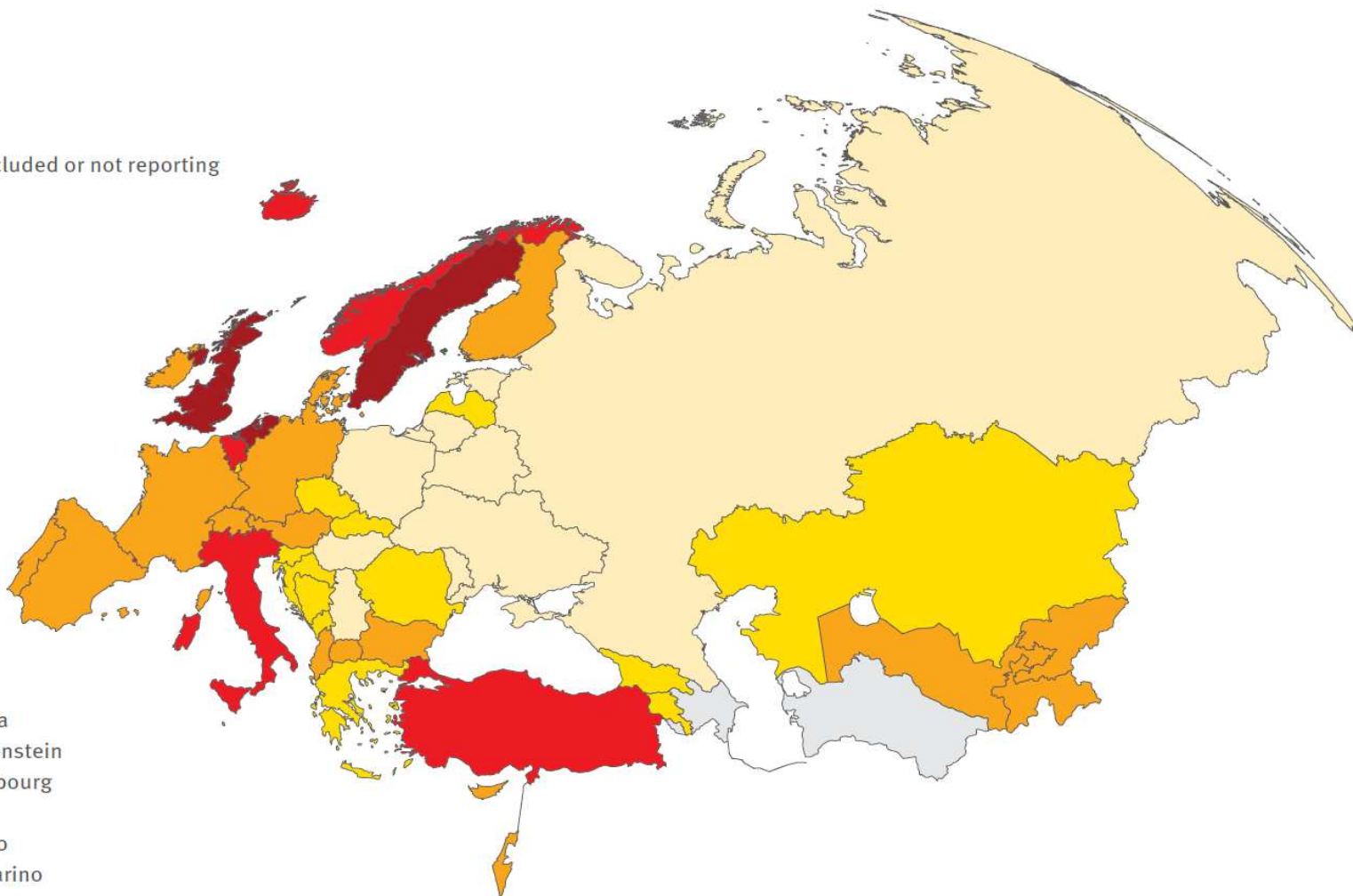
% di casi TBC extrapolmonari

ECDC 2014

Map 5: Percentages of notified extrapulmonary TB cases among all TB cases, European Region, 2012

- ≤ 10
- 11–20
- 21–30
- 31–40
- > 40
- Not included or not reporting

- Andorra
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta
- Monaco
- San Marino



Italy

Total population at 1 January 2012 by EUROSTAT: 60 820 696

Tuberculosis case notifications, 2012

Total number of cases	3142	
Notification rate per 100 000	5.2	
New & relapses (lab+) number	1623	
New & relapses (lab+) notification rate per 100 000	2.7	
Pulmonary	2132	(67.9%)
of which smear-positive	784	(36.8%)
Laboratory-confirmed TB cases*	2439	(77.6%)
Mean age of new native TB cases	56.1 years	
Mean age of new foreign TB cases	35.5 years	
Foreign origin of all TB cases	1832	(58.3%)
New (not previously treated)	1623	(51.7%)

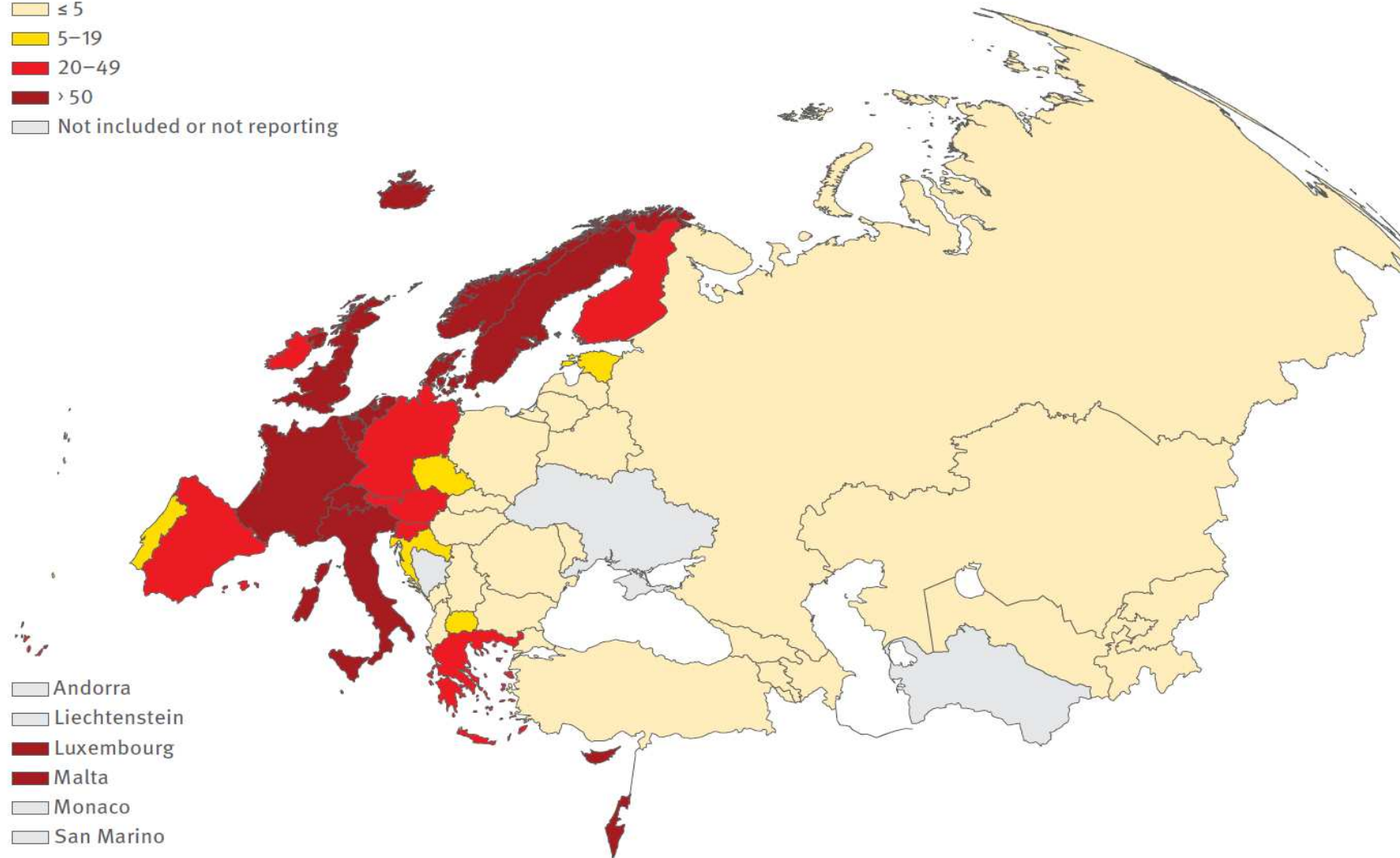
* Data reported by national reference laboratory

Casi TBC in Stranieri

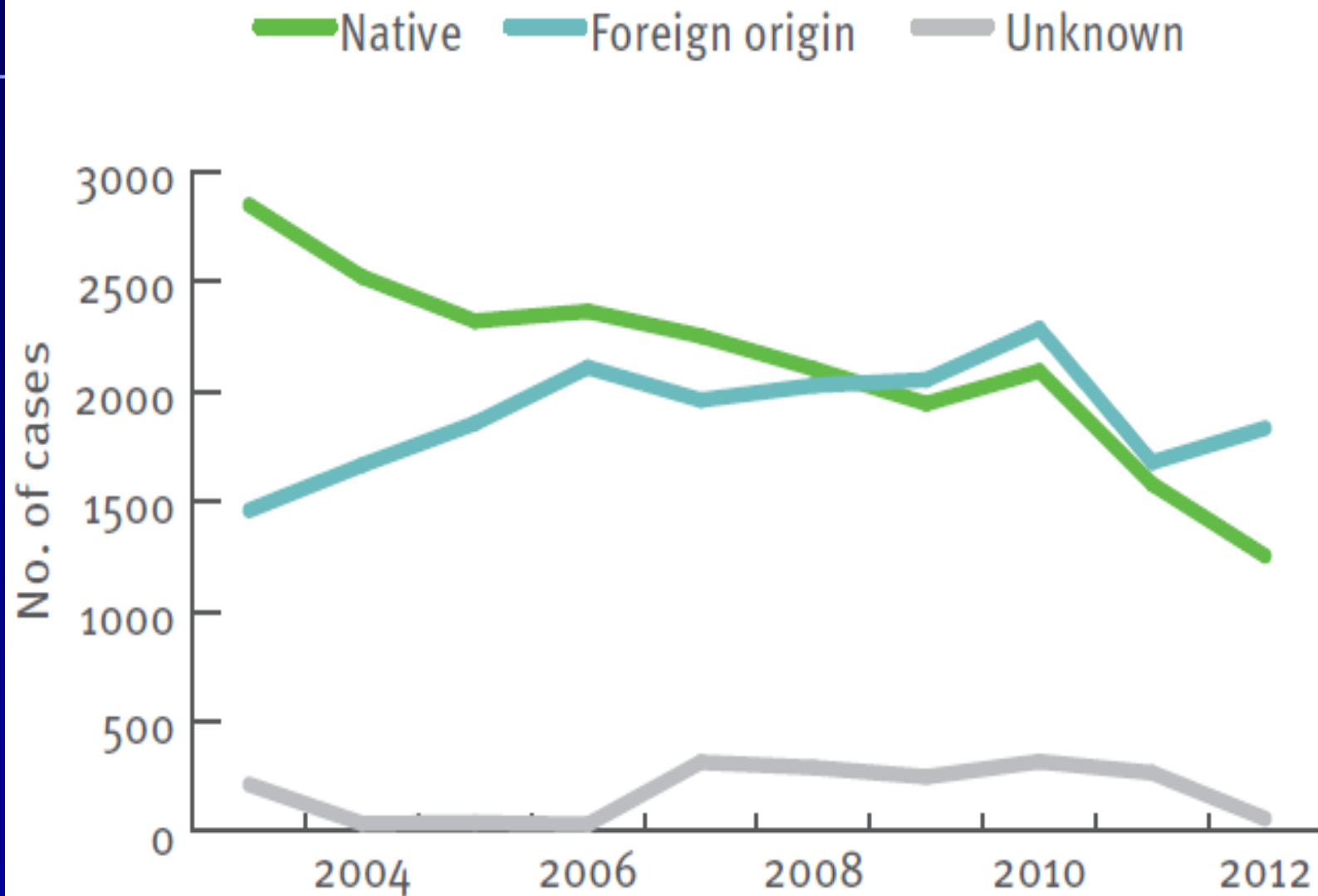
Report ECDC 2014

Map 4: Percentages of notified TB cases of foreign origin among all TB cases, European Region, 2012

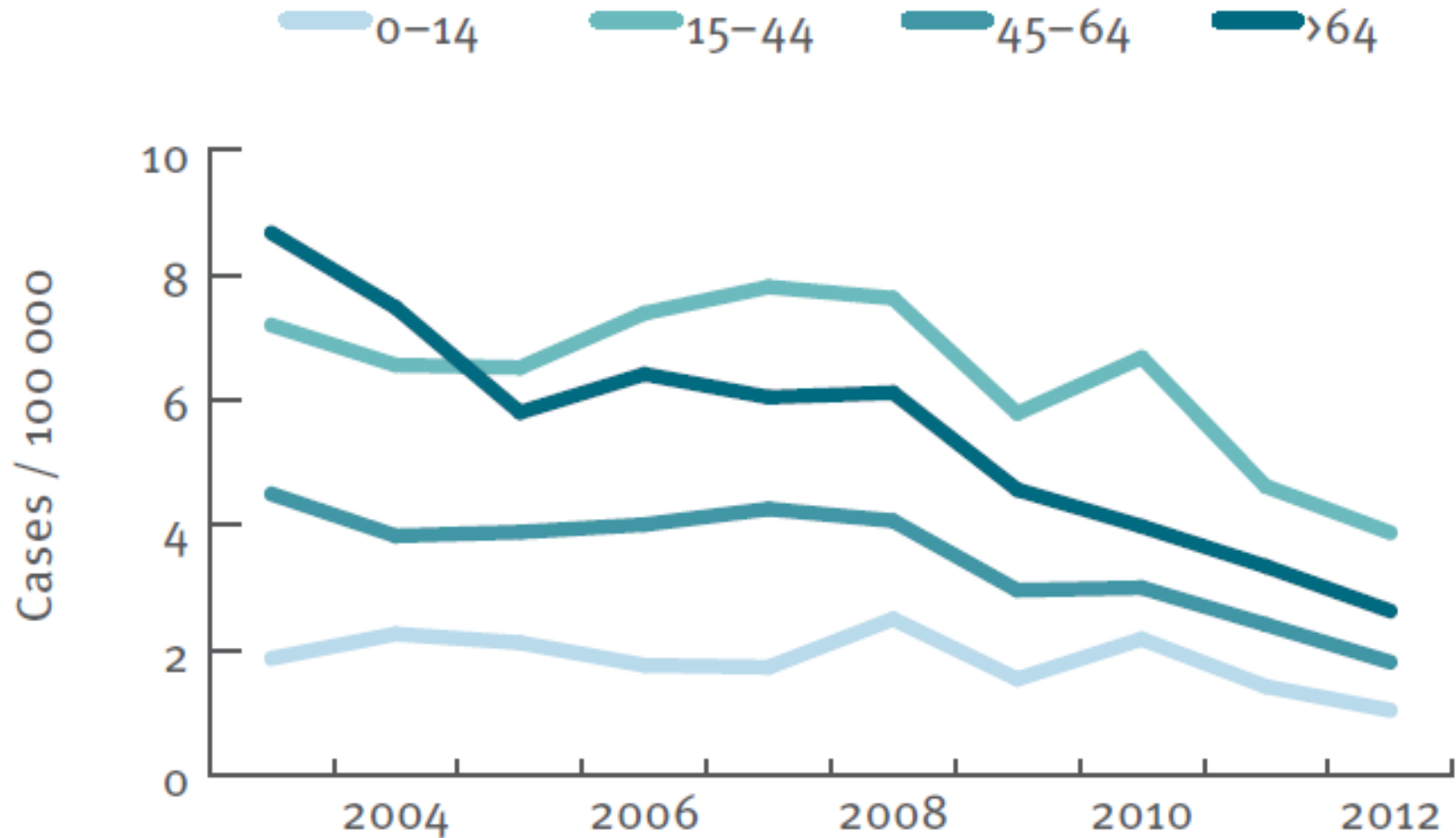
- ≤ 5
- 5–19
- 20–49
- > 50
- Not included or not reporting



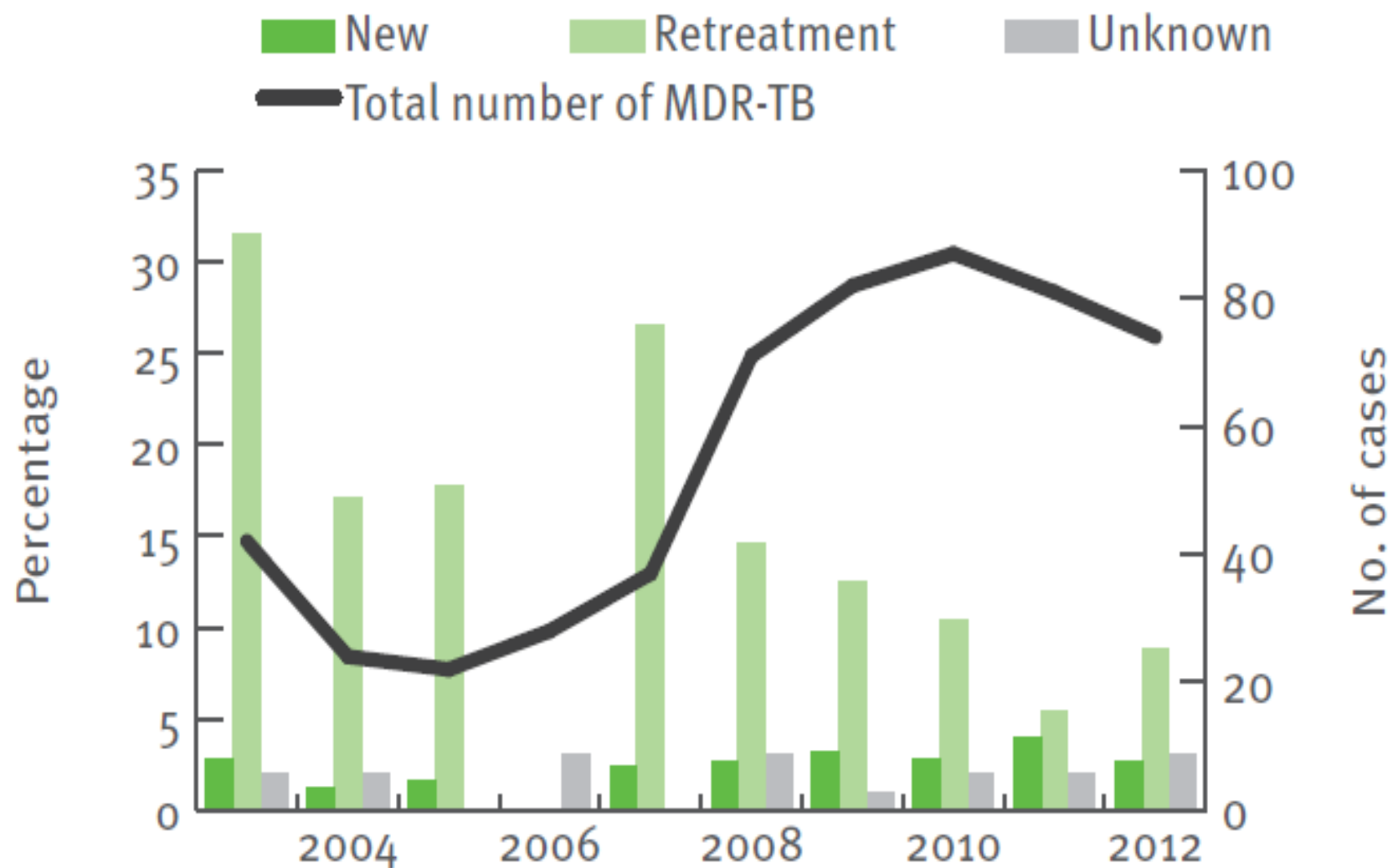
Tuberculosis cases by geographical origin, 2003–2012



New TB cases - notification rates by age group, 2003–2012



MDR-TB cases by previous treatment history, 2003–2012



Osteomielite tubercolare

(Ministero della Salute)

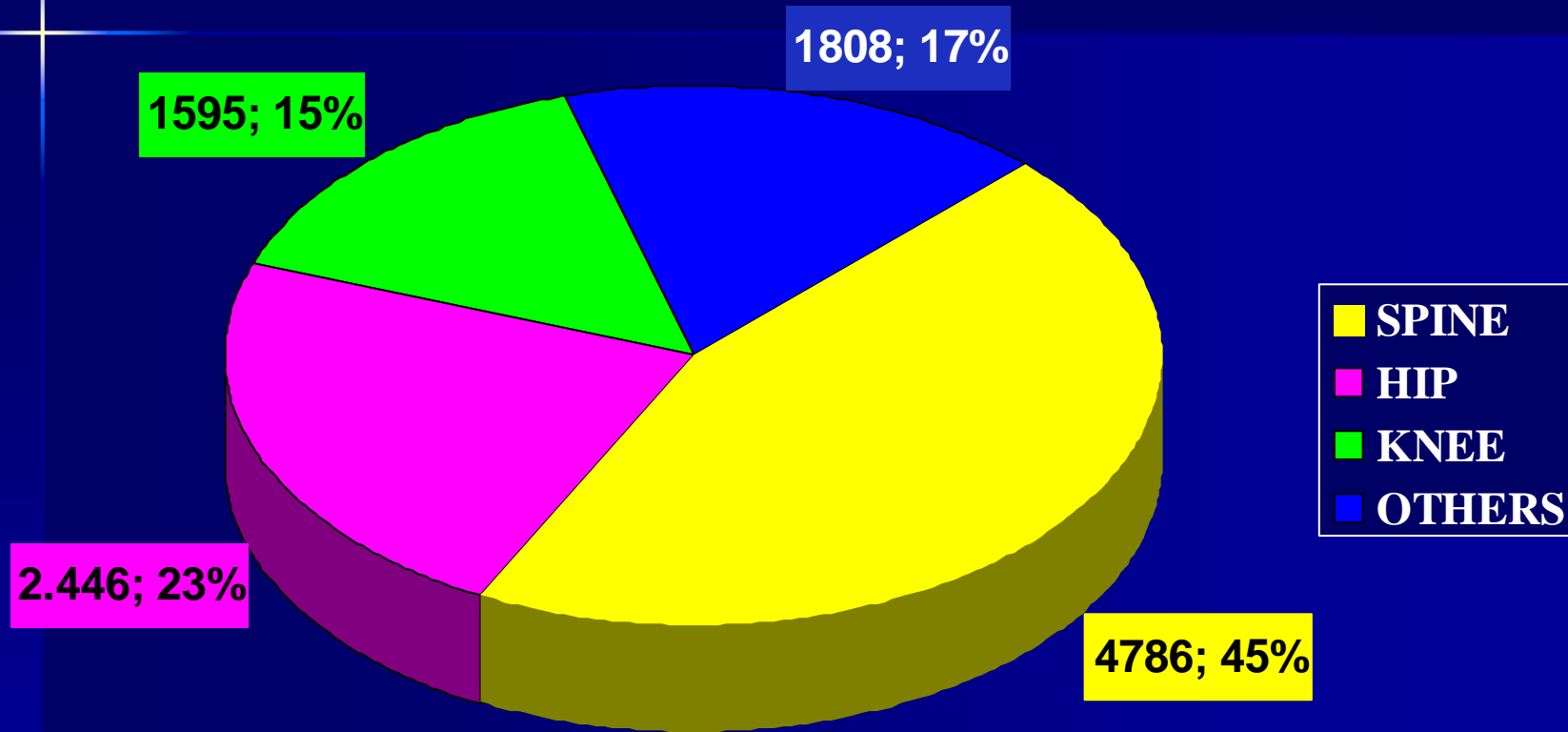
- **Nell'ambito dei casi di tubercolosi extrapolmonare l'interessamento osteoarticolare è in aumento;**
- **La TBC osteoarticolare è più frequente nelle popolazioni immigrate;**
- **La colonna vertebrale rappresenta il distretto maggiormente colpito (40-60%);**
- **La spondilodiscite tubercolare costituisce il 4 – 10% delle forme extrapolmonari;**

TBC extrapolmonare Emilia Romagna 2010 – 2011

(Agenzia Sanitaria Sociale Emilia – Romagna)

- 2010
- Casi TBC vertebrale 10
- Incidenza 2%
- 2011
- Casi TBC vertebrale
- Incidenza 3,6%

Tubercolosi osteoarticolare (10636 Cases *)

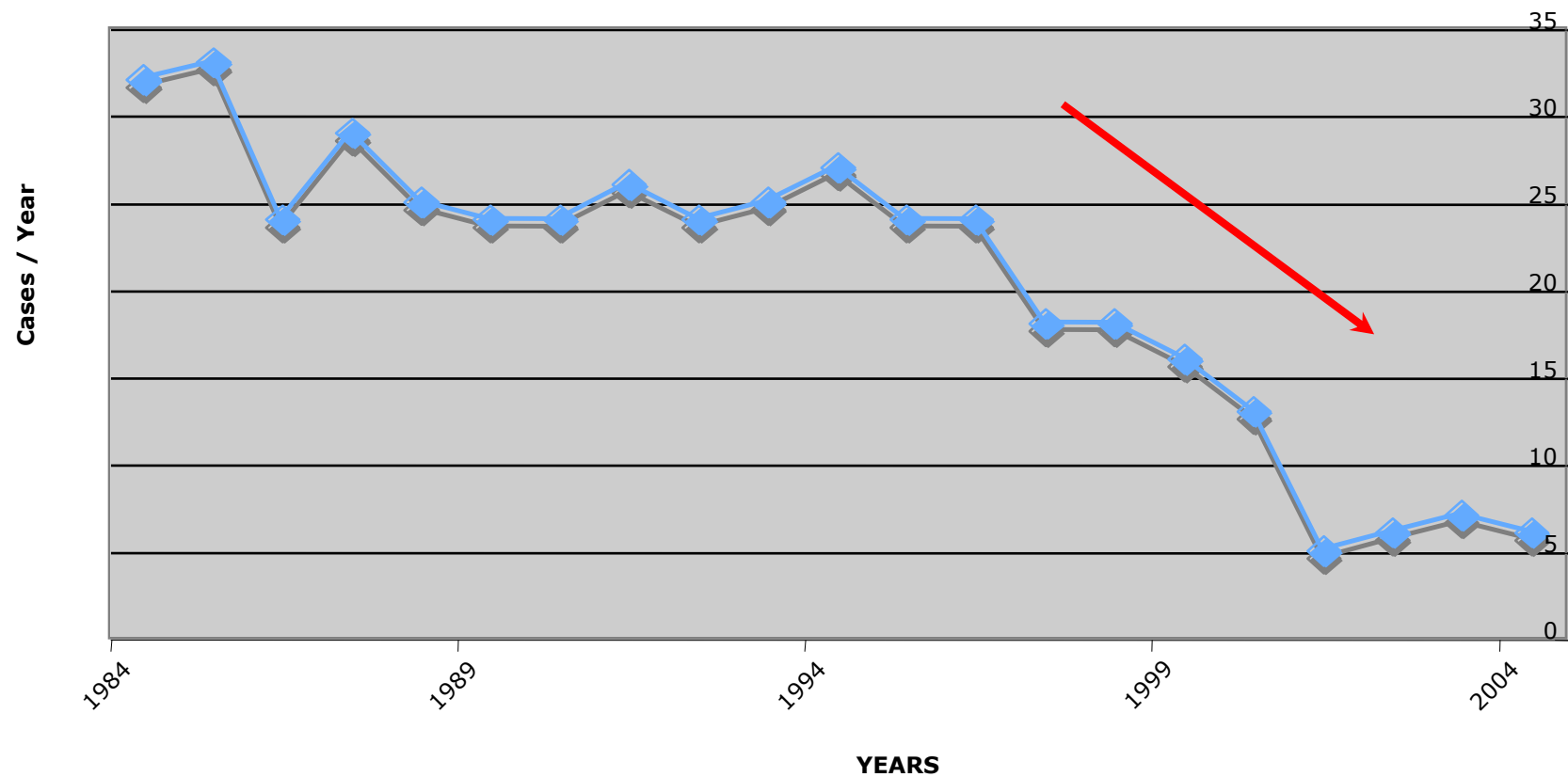


* *Istituti Codivilla-Putti from 1923 to 2005*

Ricoveri 1984 – 2004 per spondilodiscite TBC

Codivilla – Putti Cortina (BL)

POTT Cases Thoraco - lumbar Spine



EPIDEMIOLOGIA

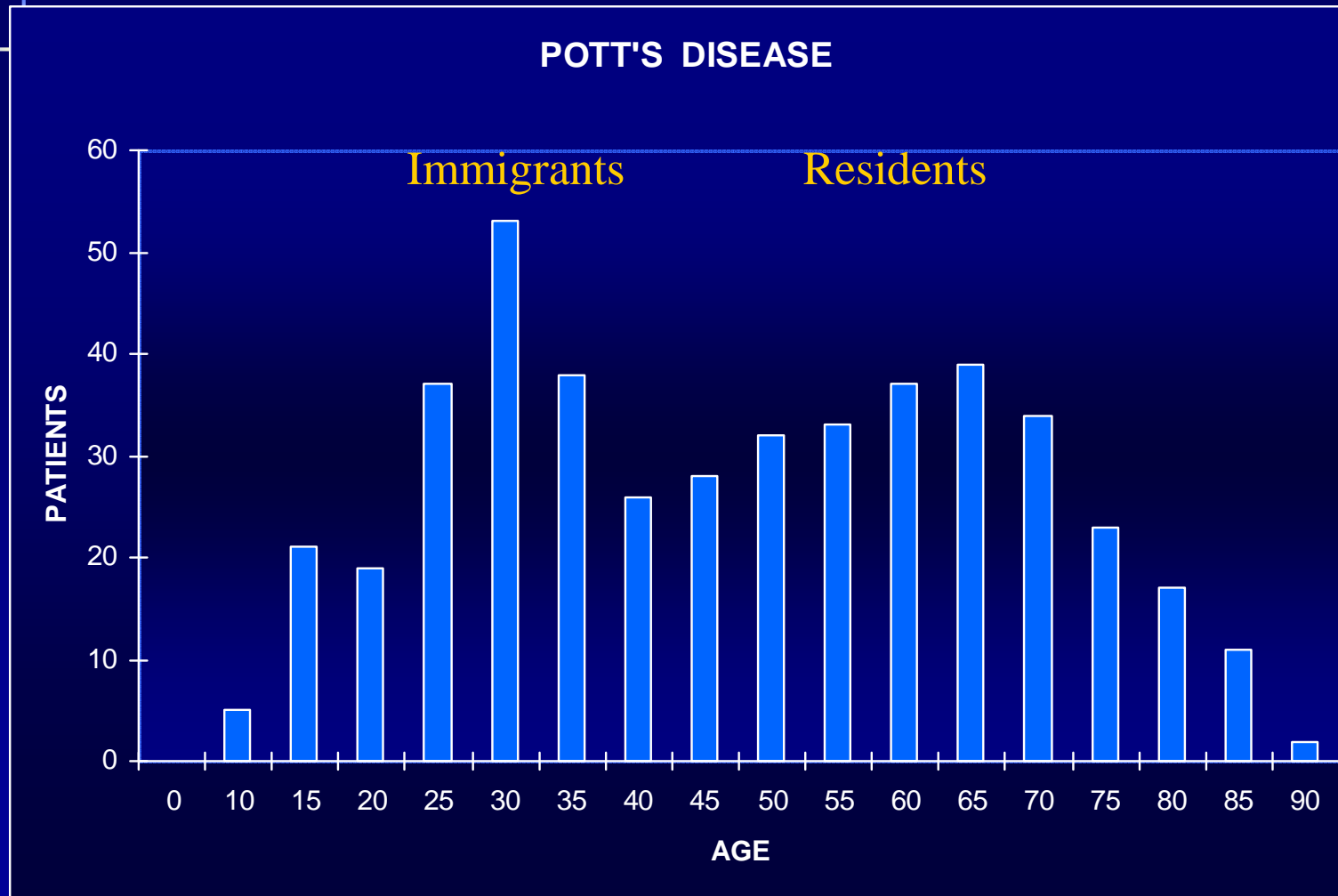
- **Età media:** Immigrati 25 anni ca.
Italiani : 50 – 60 anni
- **Ritardo diagnostico:** forme tbc 6 mesi
forme aspec. 40 gg

Dati ISTITUTI CODIVILLA-PUTTI Cortina 1984 - 2004

455 Pazienti con Spondilodiscite TBC

ISTITUTI CODIVILLA-PUTTI Cortina D'Ampezzo, Italy
1984 - 2004

455 pazienti con spondilodiscite tubercolare



Spondilodiscite tubercolare
Casi diagnosticati
A.O.U. Ferrara
2003 - 2013

- 17 casi (10 M e 7 F);
- Età media 59,8 anni (range 15 – 88);
- 12 italiani , 3 africani, 2 asiatici;
- 17 pz 1 ricovero, 1 pz 2 ricoveri , 1 pz 3 ricoveri ;
- Totale 20 DRG x tubercolosi vertebrale;
- Nessun decesso ;

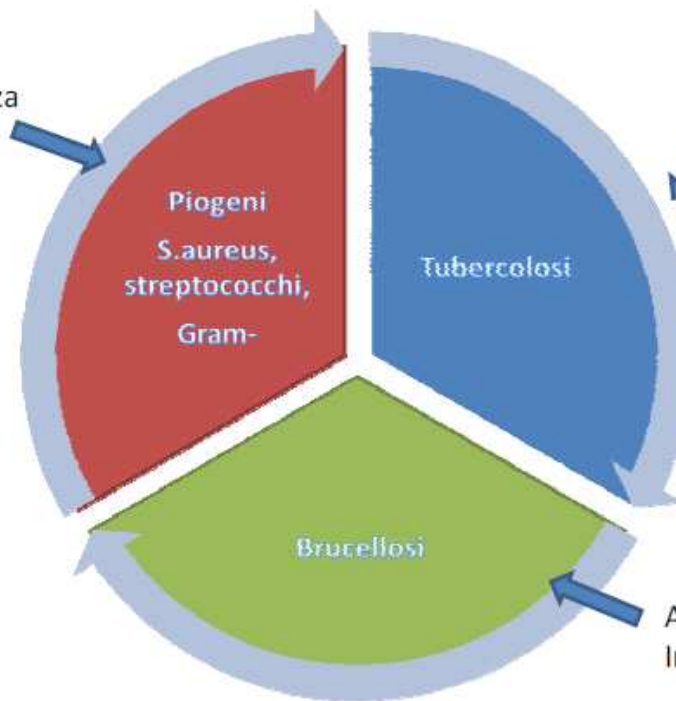
Spondilodiscite tubercolare

- **Storia**
- **Epidemiologia**
- **Etiopatogenesi**
- **Diagnosi**
- **Aspetti Clinici**
- **Dati di laboratorio**
- **Microbiologia**
- **Imaging**
- **Terapia**

Spondilodisciti infettive

Agenti eziologici principali

Sepsi
Diabete mellito
Tossicodipendenza
Chirurgia spinale



Aree endemiche
Immigrazione

Aree endemiche
Immigrazione

Modalita di contagio

- Via aerea
- Via alimentare

- Focolai coevi
- Riattivazione di focolai spenti o latenti per condizioni transitorie di immunodepressione

VIA di DIFFUSIONE

FILTRO VERTEBRALE:
FLUSSO EMATICO LENTO

- **EMATOGENA** **ARTERIOSA**
 VENOSA
- **LINFATICA**
- **CONTIGUITA'**

Spondilodiscite tubercolare

- **Storia**
- **Epidemiologia**
- **Etiopatogenesi**
- **Aspetti Clinici**
- **Aspetti clinici differenziali**
- **Diagnostica di laboratorio**
- **Diagnostica Microbiologia**
- **Imaging**
- **Terapia**

Quadro clinico classico

- Anamnesi spesso significativa;
- Decorso spesso cronico;
- Rapidi aggravamenti ;
- Frequente presenza ascessi e crolli vertebrali ;
- Lesioni neurologiche più frequenti nel tratto toracico ;

Spondilite tuberculare

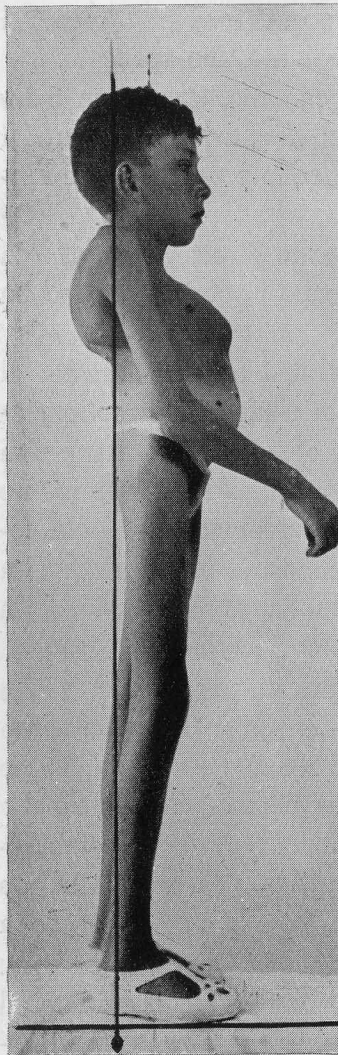


Fig. 34

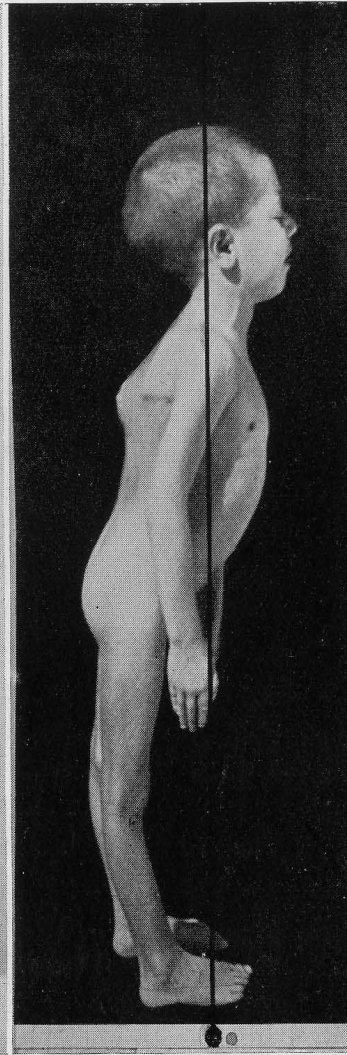


Fig. 35

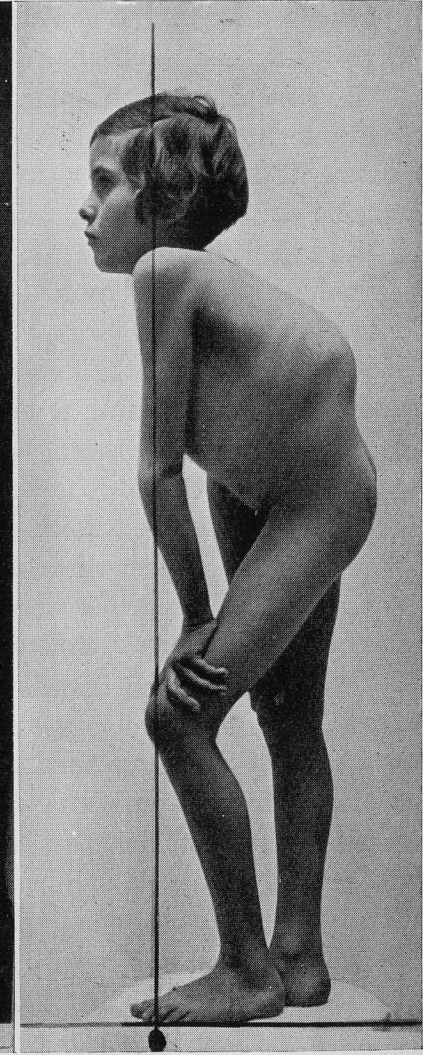
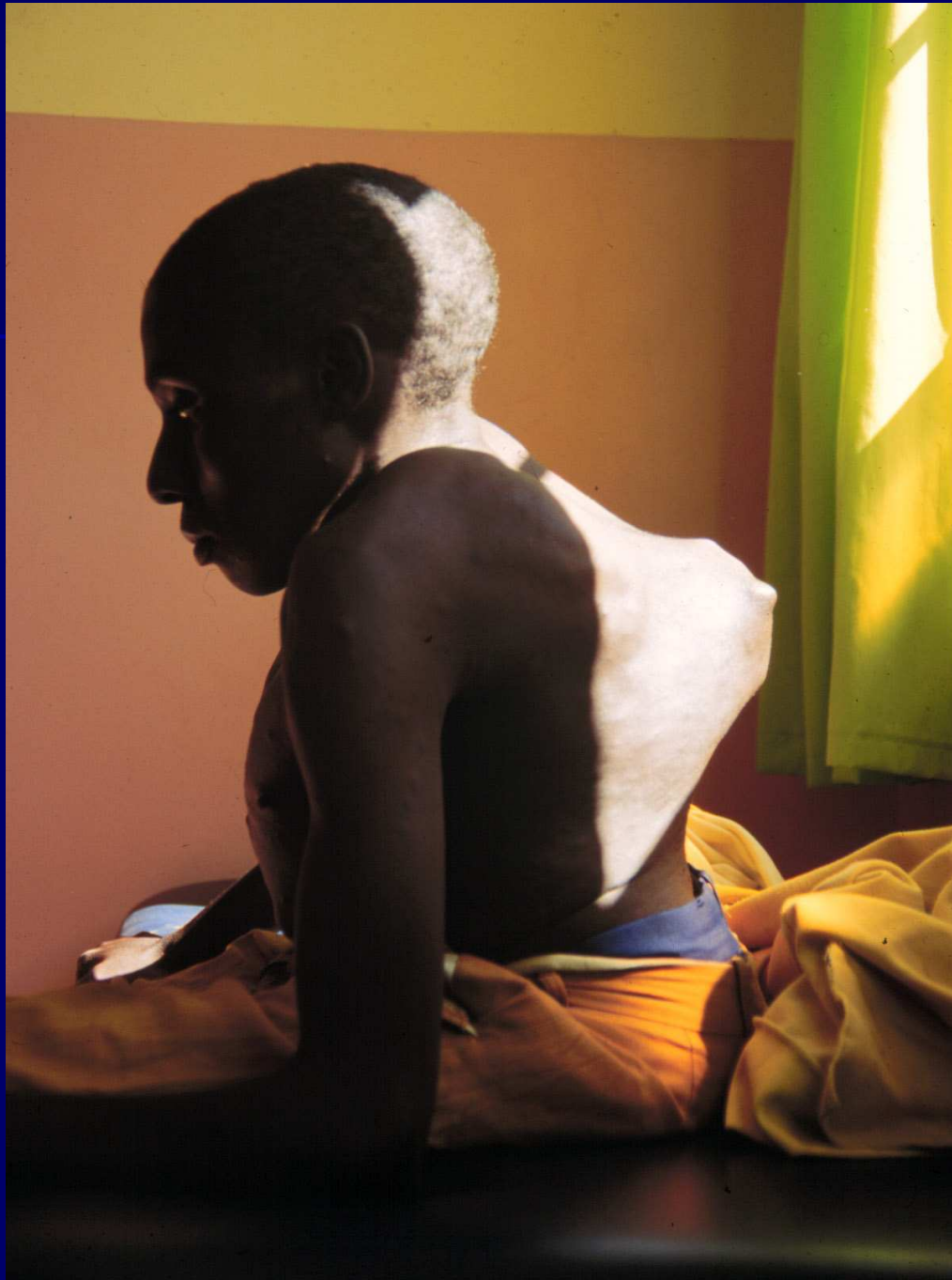


Fig. 36

Fig. 34 - Spondilite dorsale a gibbo rotondo. Spostamento dell'appiombamento indietro. Sproporzione fra il corpo e gli arti inferiori. — Fig. 35 - Gibbo aguzzo nella spondilite dorsale media. Recurvamento delle ginocchia per ristabilire l'equilibrio del corpo. — Fig. 36 - Gibbo dorso-lombare e contrattura psocica. Squilibrio del corpo che per sostenersi ha bisogno dell'appoggio delle mani sulle ginocchia



Una nuova entità : la spondilodiscite tubercolare nel terzo millennio

- *Le caratteristiche cliniche della tubercolosi vertebrale appaiono oggi profondamente mutate rispetto ai quadri classici*

Iter diagnostico

- Anamnesi
- Clinica
- Imaging
- Diagnostica di laboratorio
- Diagnostica microbiologica
- Biopsia (es. istologico)

Spondilodisciti TBC vs Piogeniche

Possibili analogie

- Dolore ;
- Rigidità ;
- Insufficienza rachidea ;
- Restringimento discale ;
- Osteolisi vertebrali ;

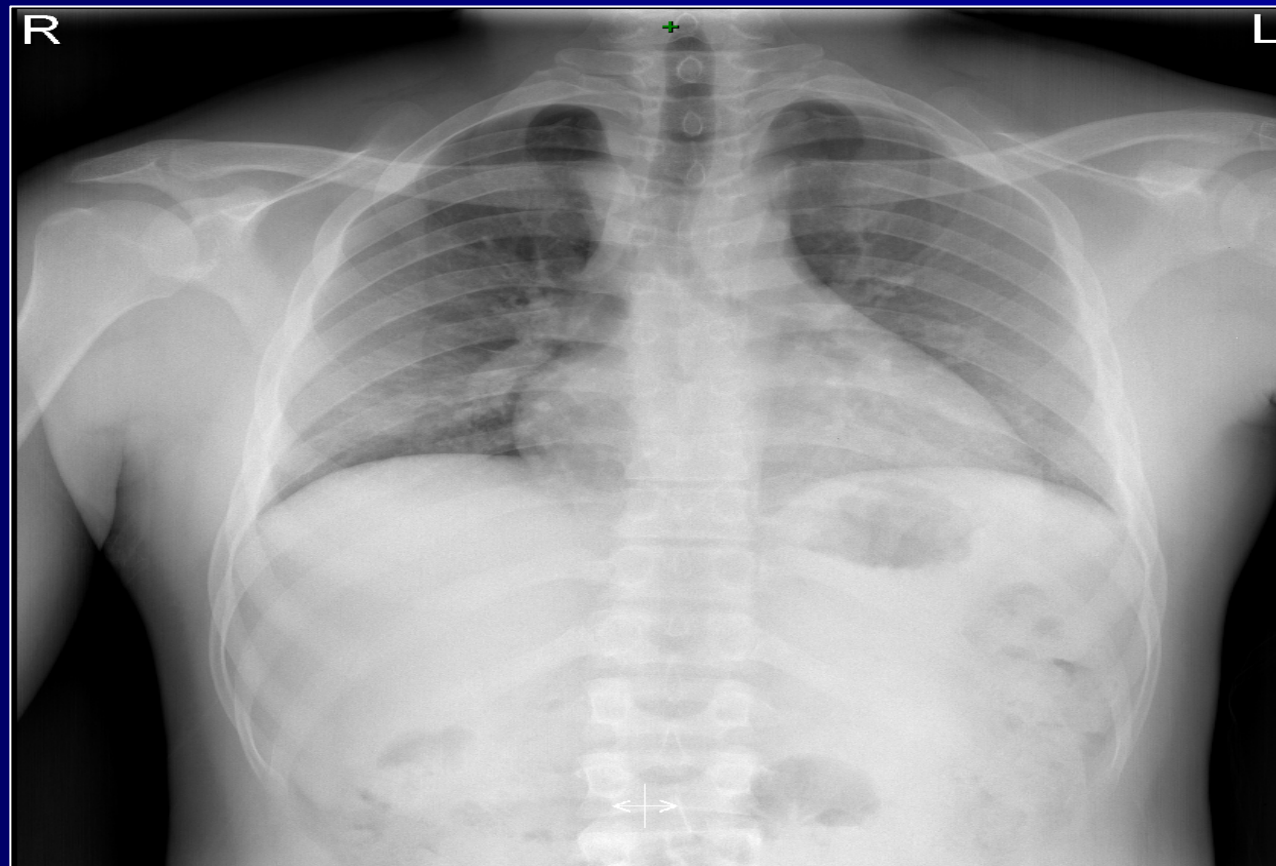
Caratteristiche cliniche segmentarie Rachide cervicale

- **Dolore e Rigidità**
- **Disturbi Neurologici**
- **Disfagia / Disfonia**
- **Torcicollo**

Caratteristiche cliniche segmentarie Rachide dorsale

- **DOLORE (METAMERICO)**
- **RIGIDITA'**
- **GIBBO**
- **DEFICIT NEUROLOGICI**
- **POSSIBILI DISTURBI
RESPIRATORI**

D. Rx Torace 22/04/2013



D. Rx Rachide 28/04/2013



Caratteristiche cliniche segmentarie Rachide lombare

- **DOLORE**
- **RIGIDITA'**
- **CRURALGIA - COXALGIA -
SCIATALGIA**
- **DISTURBI NEUROLOGICI**

Diagnosi differenziale

	Piogenica	Tubercolare	Brucellare
Intervallo diagnosi	2-3 mesi	6 mesi	2 – 6 mesi
Aspetti clinici			
Dolore dorsale	+++	+++	+++
Sintomi costituzionali	+	+++	++
Localizzazione anatomica			
Lombare	45-50%	3-5%	60%
Toracica	rara	+++	+
Sacro-iliaca	rara	10%	+++
Ascessi psoas	+	+++	+
Aspetti RM			
Risparmio disco	-	+	-
Impregnazione gadolinio	omogenea	eterogenea	

Kourbeti IS, et al. Current Opin Rheumatol 2008;20:471-79

Spondilodisciti TBC vs Piogeniche

Quadro differenziale

Sintomi/segni	TBC	Piogeniche
Febbre	+/-	+++
Segni flogosi	+/-	+++
Ascessi	+++	-/+
Cifosi	+++	+/-
Segni neurol.	++	+/-
Pr. riparativi	+/-	+++

Spondilodiscite tubercolare

- **Storia**
- **Epidemiologia**
- **Etiopatogenesi**
- **Diagnosi**
- **Aspetti Clinici**
- **Dati di laboratorio**
- **Microbiologia**
- **Imaging**
- **Diagnosi differenziale**
- **Terapia**

Indici aspecifici

- **Emocomo con F**
- **VES**
- **PCR**
- **Fibrinogeno**
- **Sideremia**
- **Globuline**

Indici specifici

- Test cutaneo alla tubercolina (R. Mantoux);
- Quantiferon test ;

Spondilodiscite tubercolare

- **Storia**
- **Epidemiologia**
- **Etiopatogenesi**
- **Diagnosi**
- **Aspetti Clinici**
- **Dati di laboratorio**
- **Microbiologia**
- **Imaging**
- **Diagnosi differenziale**
- **Terapia**

Microbiologia

- Esame microscopico diretto campioni biologici /biopsie per BAAR (Ziehl – Neelsen);
- GenXpert per Rifampicina ;
- PCR per B.K. sugli stessi materiali;
- Colturale tradizionale + identificazione di specie con sonde molecolari;
- Antibiogramma versus Rmp, Sm, Ncz , Eta ;
- Se resistenze > Lab. Microbiologia II° Livello

Microbiological diagnosis of spinal tuberculosis

Revisione della letteratura 1980-2007.

- **Intervallo diagnosi 20 – 61 gg (3 – 1080)**
- **TB polmonare concomitante 20/70 (28,6%)**
- **Ziehl-Neelsen-positivi 45,2%**
- **Colturale positivo 213/359 (59,3%)**
- **Drug-resistant TB 40/69 (58%)**

- **Utilità della PCR su campioni non-respiratori**

Spondilodiscite tubercolare

- **Storia**
- **Epidemiologia**
- **Etiopatogenesi**
- **Diagnosi**
- **Aspetti Clinici**
- **Dati di laboratorio**
- **Microbiologia**
- **Imaging**
- **Diagnosi differenziale**
- **Terapia**

IMAGING

- ◆ **RX STANDARD**
- ◆ **TC**
- ◆ **SCINTIGRAFIA**
- ◆ **TAC - PET**

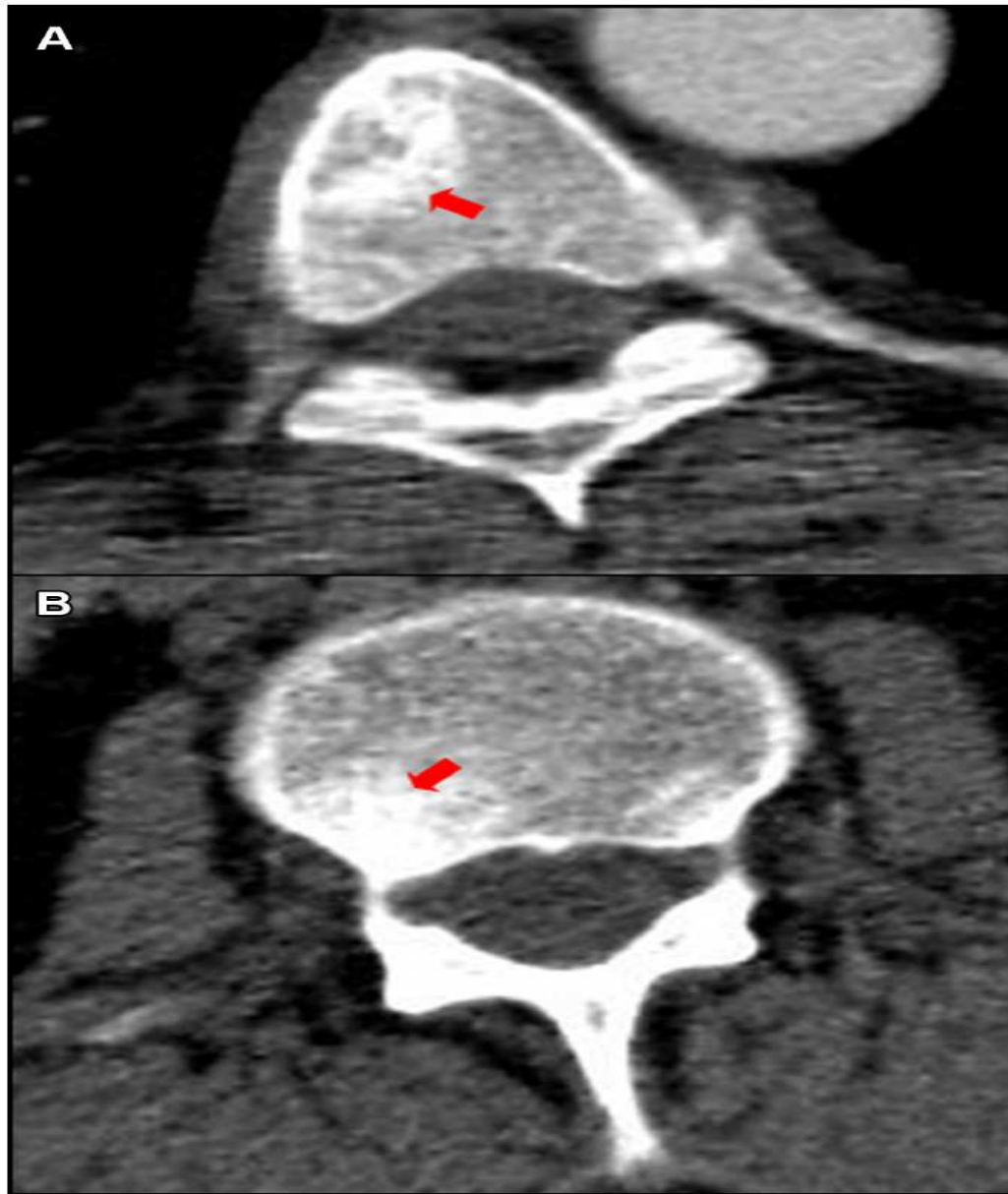


Figure 1 Total-body computed tomography (CT) revealed heterogeneous hyperdense lesions of the vertebral bodies of T11, L1, and L2.

IMAGING

Duarte RM Eur Spine J 2013

- Segmento toracico inferiore e lombare;
- **Somi vertebrali**
stadi iniziali :
frequente coinvolgimento porzioni anteriori del soma vertebrale con 3 tipi di pattern:
forma paradiscale (più frequente);
interessamento discale e diffusione per contiguità al corpo adiacente , T1 ipointenso e T2 iperintensità eterogenea ; estroflessione anteriore con grande ascesso ad estensione al di sotto del Legamento ant. ;
deformità piana centrale con risparmio del disco intersomatico ;
stadi tardivi : T1 intensità variabile con il reintegro osseo

IMAGING

Duarte RM Eur Spine J 2013

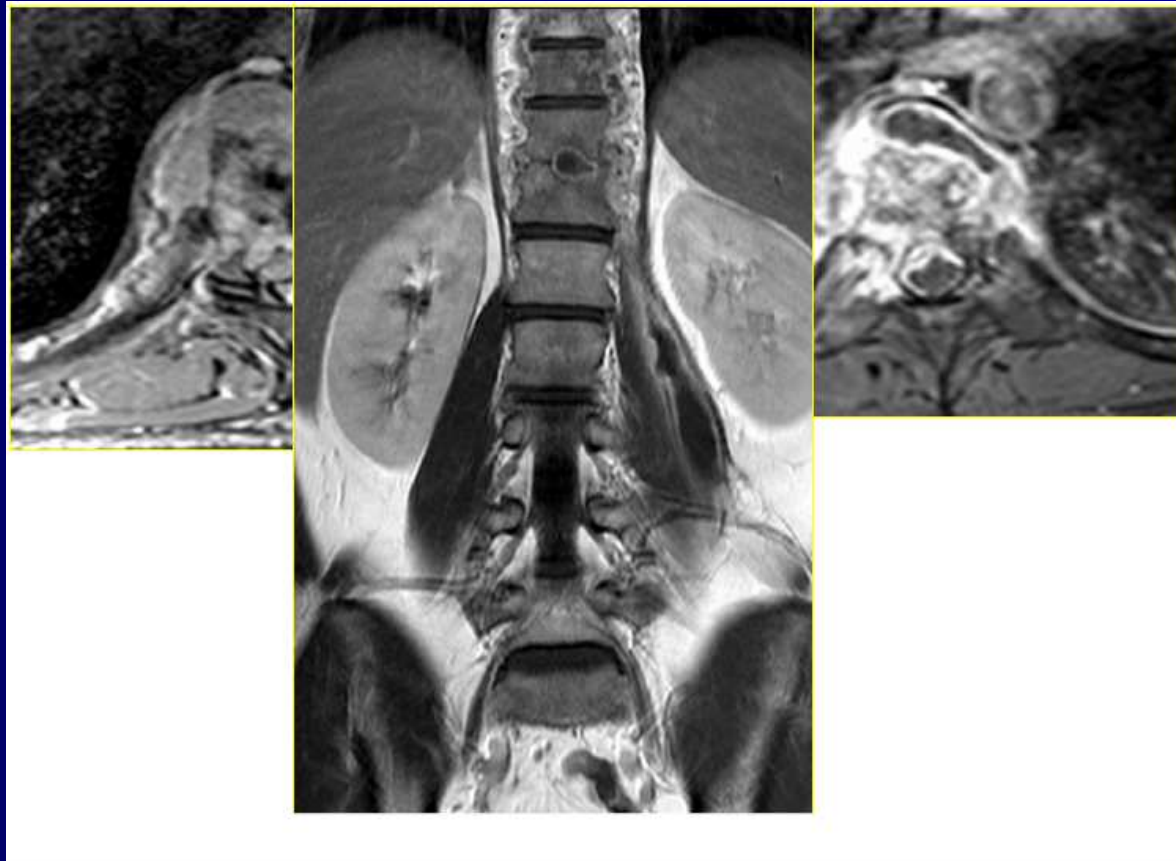
II°

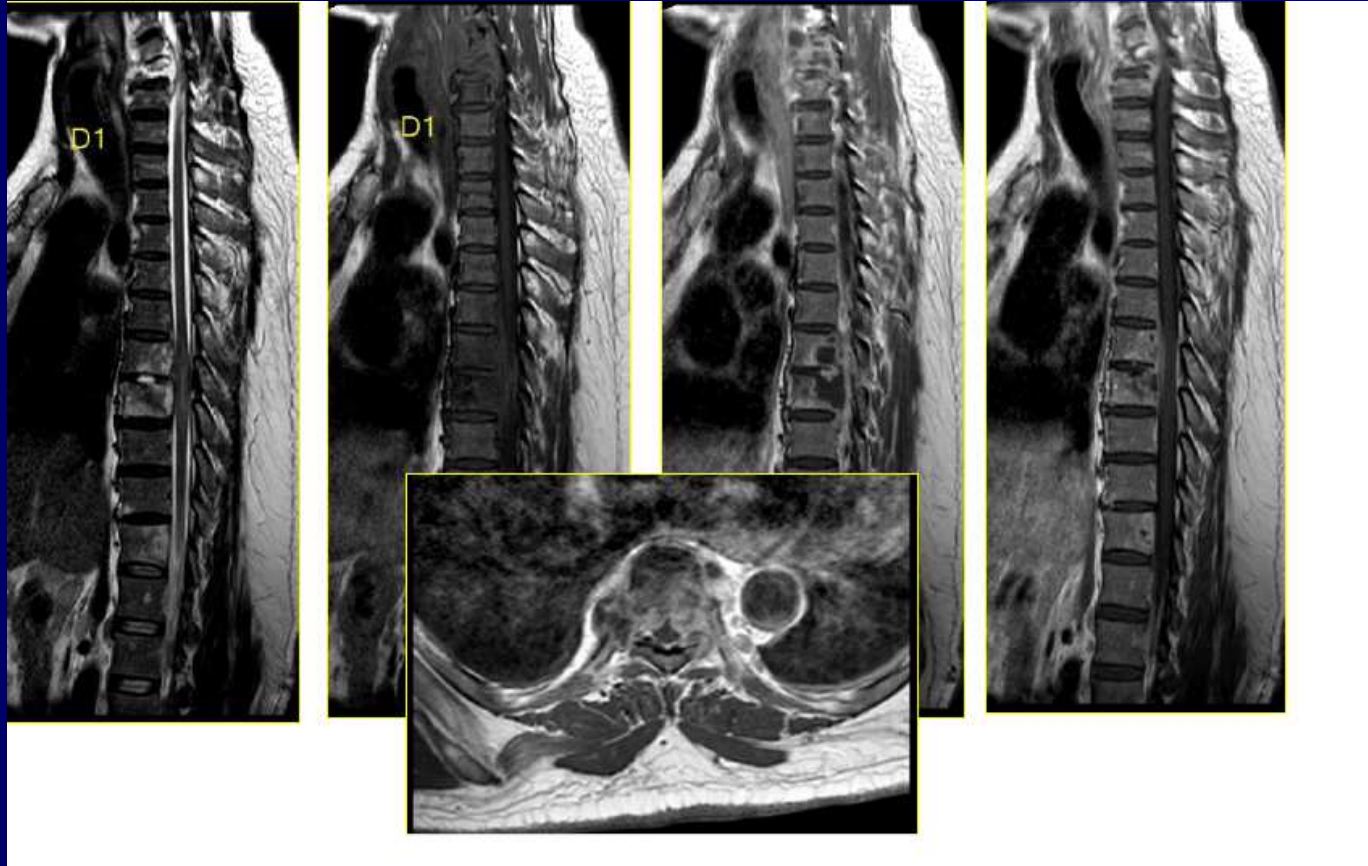
- Interessamento dello spazio interdiscale : **Variabile** : da forme con spazio discale risparmiato a forme severe con grave distruzione;
- Spazio paraspinale/epidurale : presenza di ascessi paraspinali con bordo fine rinforzato;
- Elementi posteriori : possono essere presenti nel 10% dei casi;
- Estensione al di sotto del legamento anteriore: può essere più diffuso rispetto all' interessamento del soma vertebrale;
- Coinvolgimento di vertebre adiacenti : presenti con elevata distruzione delle componenti ossee;
- Interessamento a più livelli : abbastanza comune con lesioni ad elevata diffusione

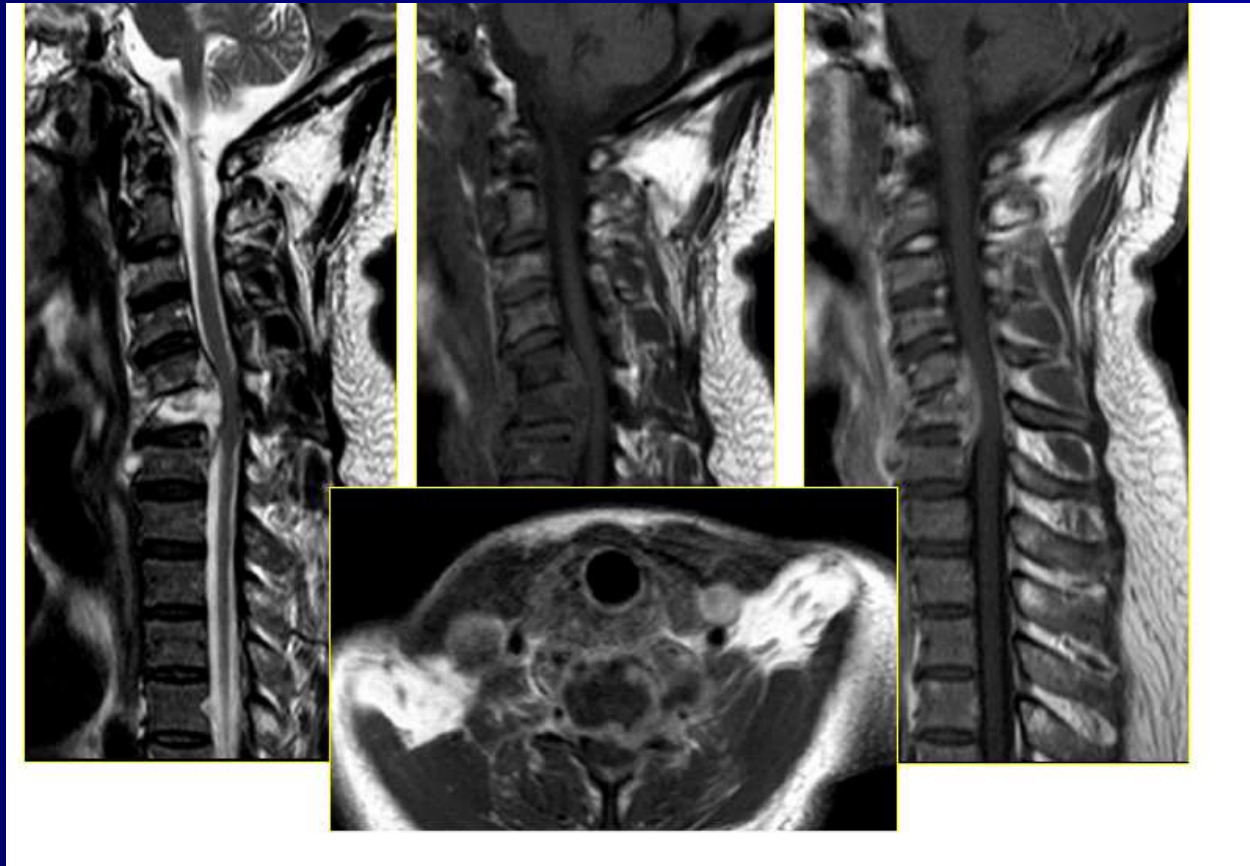


Figure 2 Lesions found in the vertebral bodies were enhanced by contrast medium (A), hypointense in T1-weighted images (B) and hyperintense in T2-weighted images (C); no cortical disruption, intervertebral disk space involvement, or paravertebral or epidural abscesses were seen.









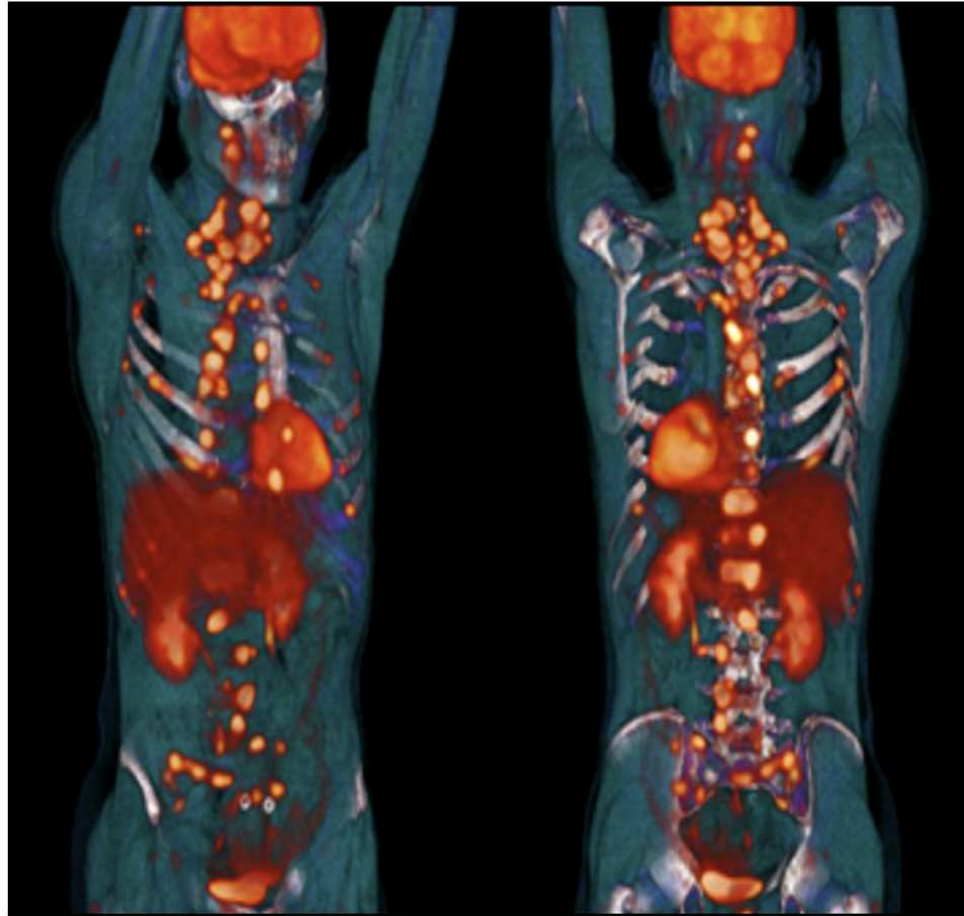


Figure 3 In this image from ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-CT (FDG-PET-CT), diffuse increased ^{18}F -FDG uptake was evident in the ribs, sternum, cervicothoracolumbar spine, sacrum, and symphysis pubis; the maximal standardized-uptake-value (SUV_{max}) was 18.

Spondilodiscite tubercolare

- **Storia**
- **Epidemiologia**
- **Etiopatogenesi**
- **Diagnosi**
- **Aspetti Clinici**
- **Dati di laboratorio**
- **Microbiologia**
- **Imaging**
- **Biopsia**
- **Diagnosi differenziale**
- **Terapia**

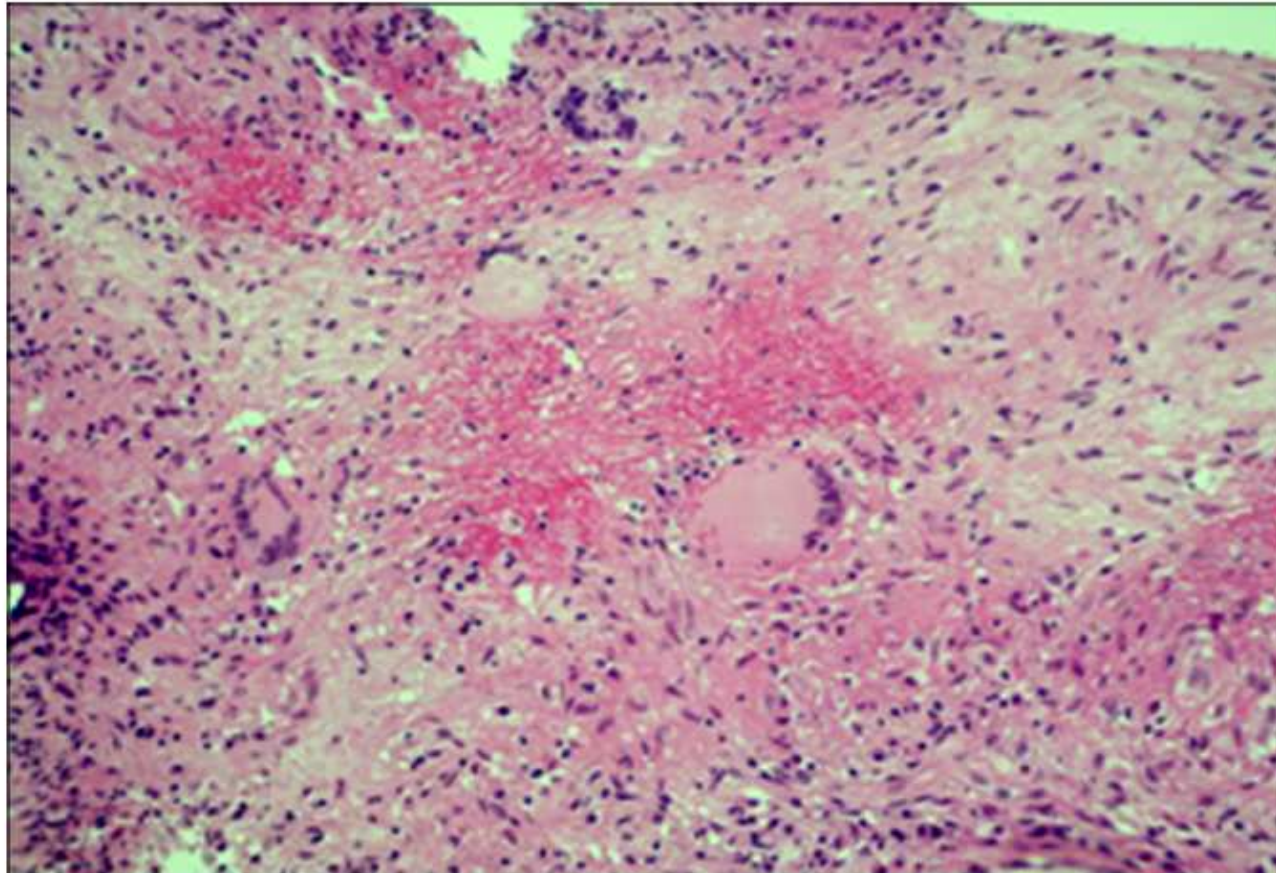
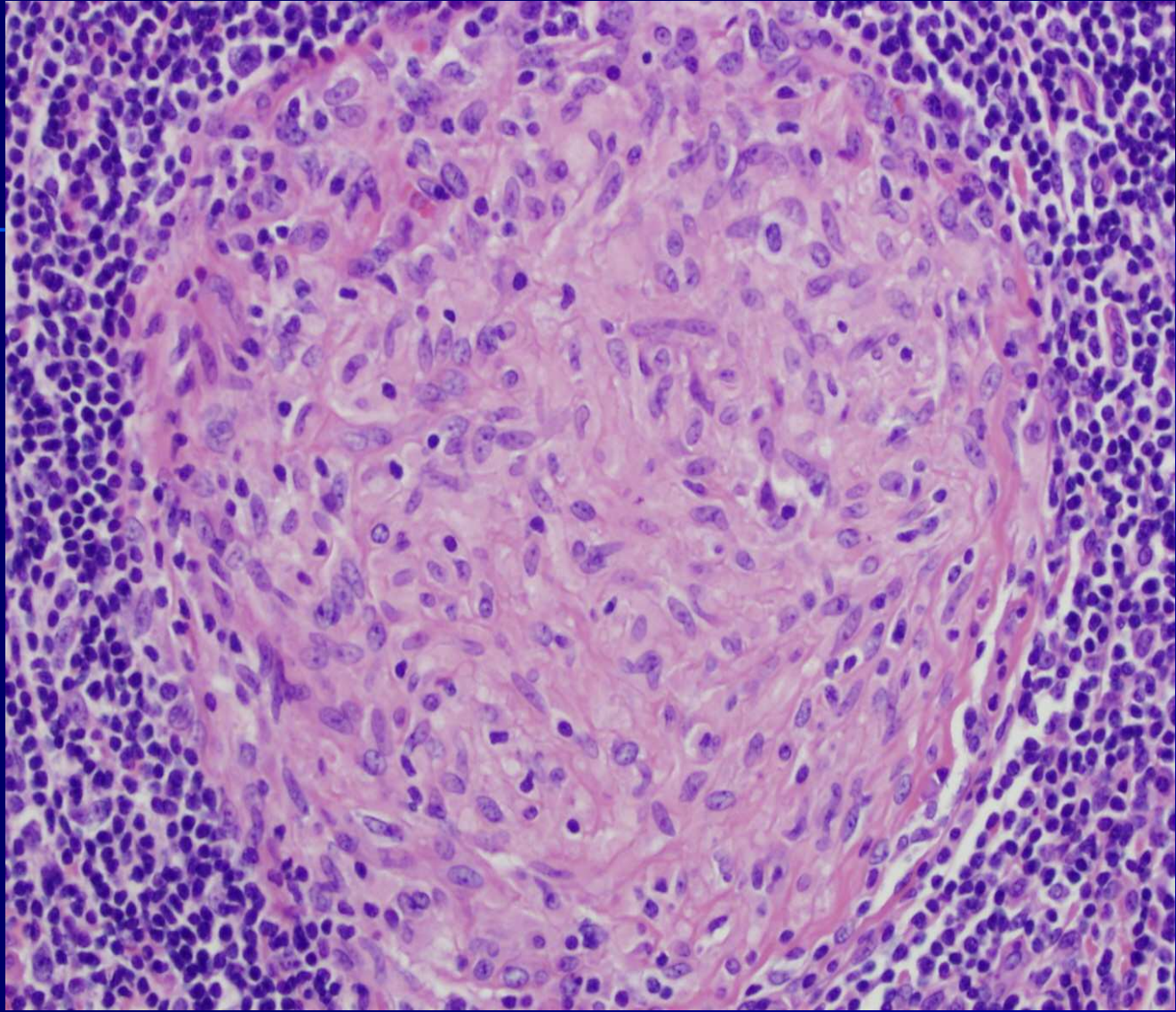
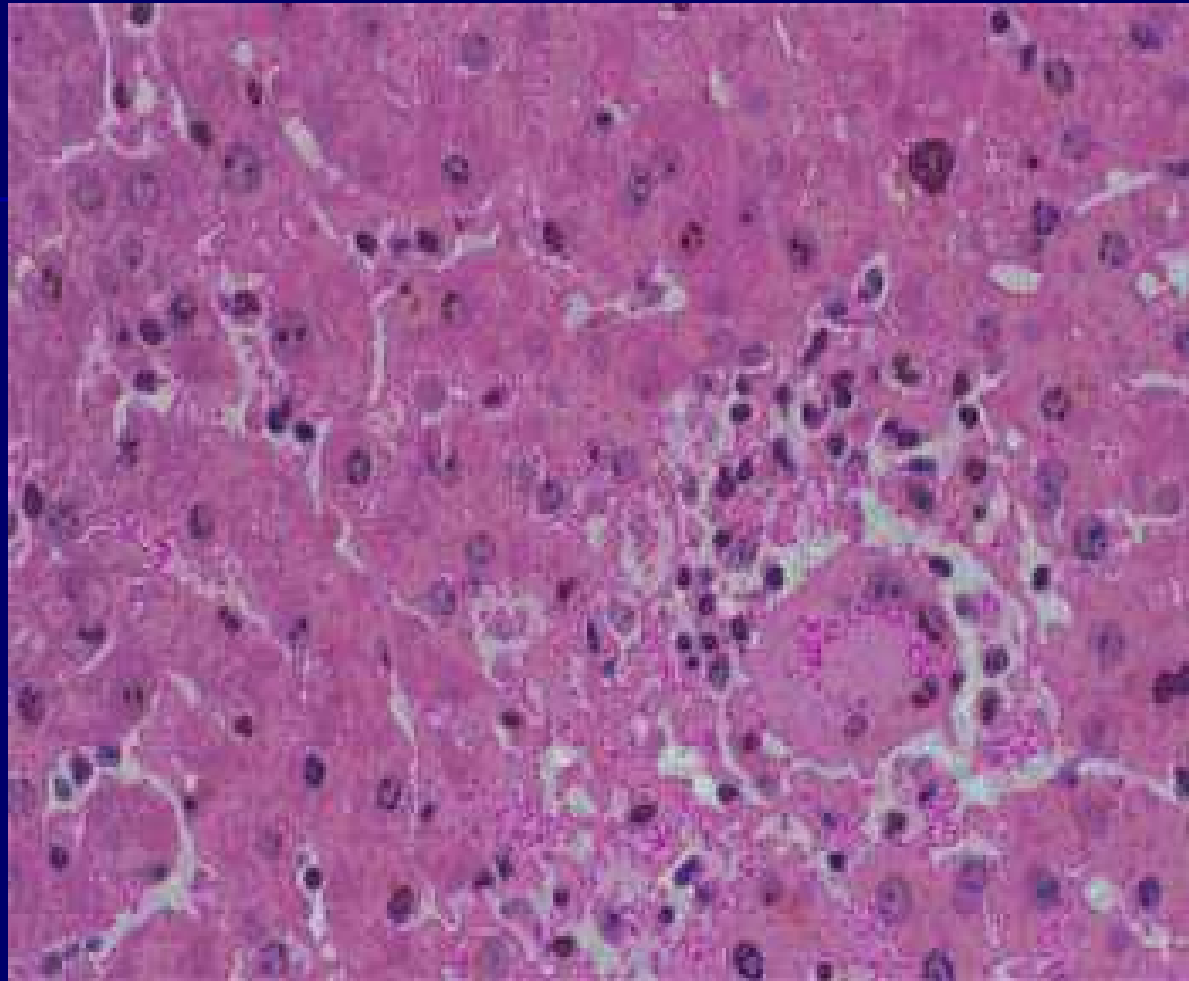


Figure 4 This necrotizing granulomatous inflammatory infiltrate was discovered during a biopsy of L1, the most hypermetabolic vertebra (hematoxylin and eosin, 20x).





Evoluzione

TBC	PIOGENICHE
Maggiore ricorso alla chirurgia	Ricorso minore alla chirurgia
Esiti invalidanti se diagnosi tardiva	Prognosi migliore
Possibili recidive	Recidive più limitate

Spondilodisciti TBC vs non TBC

(Codivilla – Putti 1984- 2004)

Aspetti	TBC	Non TBC
Ritardo diagnostico	12 – 18 mesi	7 mesi
Durata terapia	9 - 18	3 - 6
Ricorso chirurgia	23,5%	10%
Recidive	Possibili	Rare

SPONDILODISCITI

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- **ARTROSI**
- **OSTEOCONDROSI**
- **NEOPLASIE PRIMITIVE**
- **NEOPLASIE SECONDARIE**
- **NEUROFIBROMATOSI**
- **SPONDILITE ANCHILOSANTE**



Problemi diagnostici

- Quadro clinico non patognomonico;
- Imaging non specifico ;
- Biopsia : efficacia diagnostica limitata;
- Esame colturale non infrequentemente negativo;
- La diagnosi precoce assume un ruolo primario anche ai fini prognostici ;
- **Somma di elementi presuntivi / suggestivi > PDTA > Terapia ragionata/mirata**

132 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
- **2013 (Ott.)** : un altro farmaco si aggiunge.....

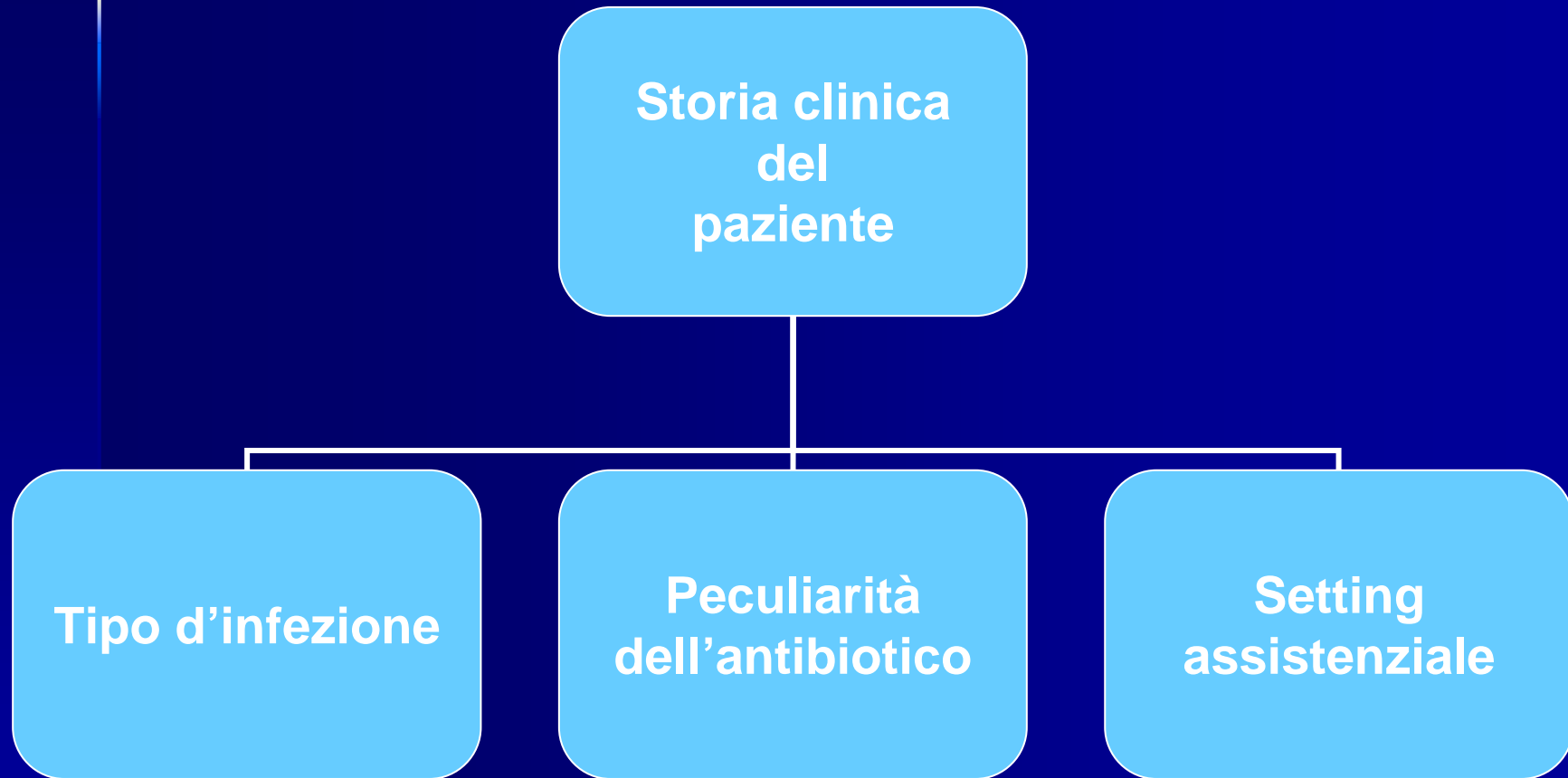
Cronologia degli antimicrobici

1938-1950	1950-1960	1960-1970	1970-1980	1980-1990	1990-2000	2000-2013
Sulfanilamide	Eritromicina	Ampicillina	Cefazolina	Co-amoxiclav	Cefetamet pivoxil	Linezolid
Sulfacetamide	Tetraciclina	Spectinomina	Amoxicillina	Cefoperazone	Cefprozile	Synercid
Gramicidina	Isoniazide	Cotrimoxazolo	Minociclina	Cefotiam	Ceftibuten	Ertapenem
Tirotricina	Pirazinamide	Cloxacillina	Pristinamicina	Latamoxef	Rufloxacin	Prulifloxacin
Sulfametizolo	Penicillina G - benzatina	Lincomicina	Fosfomicina	Netilmicina	Levofloxacin	Daptomicina
Penicillina G	Oleandomicina	Etambutolo	Tobramicina	Ceftriaxone	Moxifloxacin	Tigeciclina
Sulfadimidina	Spiramicina	Acido fusidico	Bacampicillina	Cefmenoxima	Cefepima	Bedaquiline
Sulfamerazina	Cicloserina	Acido nalidixico	Ticarcillina	Ceftazidima		Fidaxomicina
Streptomina	Tiamfenicolo	Tiabendazolo	Amikacina	Ceftizoxima		Ceftaroline
Bacitracina	Novobiocina	Gentamicina	Azlocillina	Cefonicid		Delamanid
Sulfadiazina	Vancomicina	Kanamicina	Josamicina	Cefotetan		
Polimixina	Penicillina V	Doxiciclina	Cefamandolo,	Cefbuperazone		
Clortetraciclina	Rifamicina	Carbenicillina	Cefoxitina,	Cefpiramide		
a	Trimetoprim	Rifampicina	Cefuroxima	Imipenem		
Cloramfenicolo	Colistina	Clindamicina	Mezlocillina	Ofloxacin		
Neomicina	Amfotericina B	Tobramicina	Cefotaxima,	Aztreonam		
Ossitetraciclina	Demeclociclina	Cefalexina	Cefsulodina	Ciprofloxacina		
a	Griseofulvina	Sisomicina	Cefmetazolo	Co-ticarciclav		
Penicillina G – procaina	Paromomicina		Norfloxacin	Cefixime		
	Meticillina		Piperacillina	Cefuroxime axetile		
	Metronidazolo			Roxitromicina		
				Azitromicina		
				Cefaclor		
				Fosfomicina		
				Rifapentina		
				Isepamicina		
				Midecamicina		
				Cefpodoxima		
				Lomefloxacina		
				Cefodizima		
				Cefotiam		
				Claritromicina		

Terapia della tubercolosi

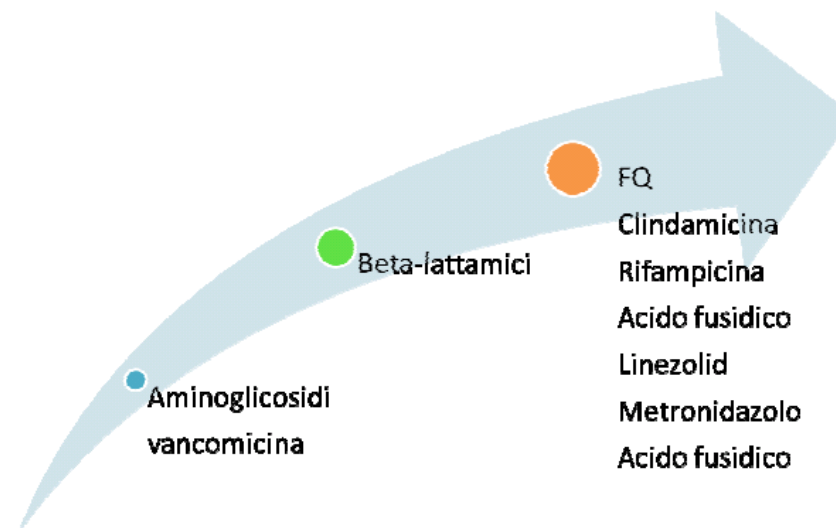
- Lunga
- Complessa
- Spesso gravata da problemi di tossicità
- Assenza di novità per circa 50 anni
- Rifampicina ultimo farmaco prodotto per la terapia della TBC fino al dicembre 2012

Elementi da considerare per ottimizzare la terapia delle infezioni gravi (l'albero terapeutico)



Tropismo osseo degli antibiotici

Grado di penetrazione degli antibiotici nell'osso



Grados F, et al. Joint Bone Spine 2007;74:133-39

Attività battericida degli antibiotici

Tempo dipendenti

Beta-lattamici
Glicopeptidi
Monobattamici
Oxazolidinoni
Macrolidi
Glicilciclina

Concentrazione-dipendenti

Aminoglicosidi
Fluorchinoloni
Rifampicina
Daptomicina
Telitromicina

Correlazione PK/PD e PDI

$\%T > MIC$

AUC / MIC
Cmax / MIC

Mazzei T. 2004 modificata

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): 20 mg/kg/die**
(max 2 g/die)

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

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

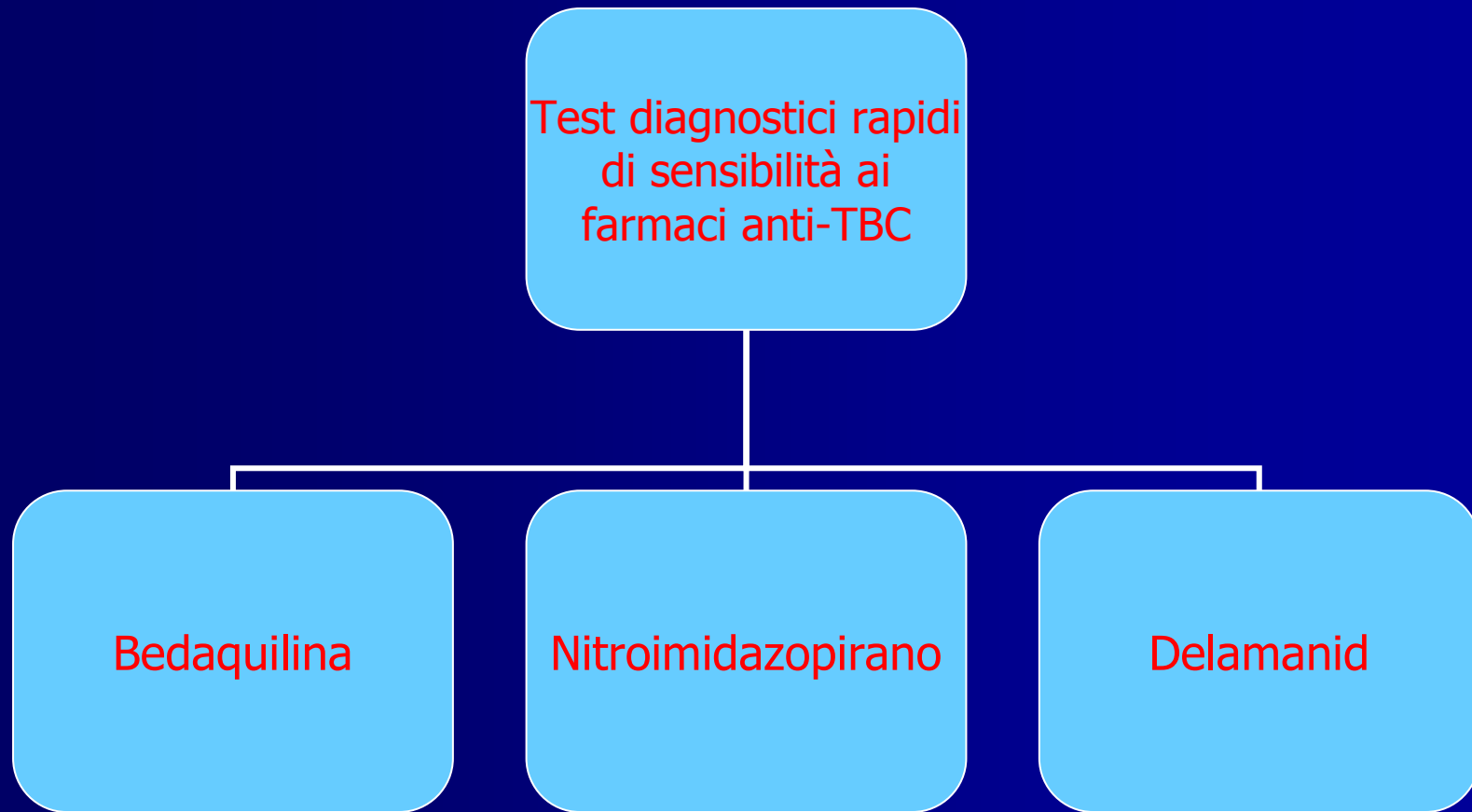
(Guidelines of treatment of tuberculosis 4° Ed. WHO 2010)

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)

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%);

Nitroimidazopirano

- 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 precedente, 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%;
- **Licenziato dalla FDA per le forme MDR nell' ottobre 2013**

Durata trattamento

Durata del trattamento

Tipo patologia	Durata trattamento consigliato
Osteomielite vertebrale ematogena	6 – 12 settimane
Spondilite brucellare	3 – 6 mesi
Spondilite tubercolare	9 – 12 mesi
Ascesso epidurale spinale	4 – 6 settimane
Ascesso epidurale associato a spondilodiscite	8 – 12 settimane

Kourbeti IS, et al. Current Opin Reumatol 2008;20:471-79

E' IMPORTANTE IL GIOCO DI SQUADRA
PER OTTENERE RISULTATI IMPORTANTI

