



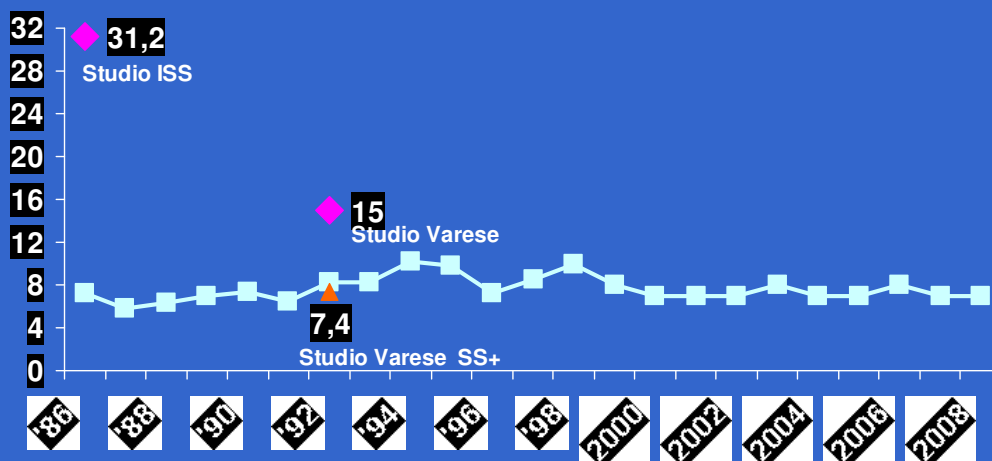
Biella 29 gennaio 2011
Dal globale al locale:
grandi pandemie e malattie infettive emergenti

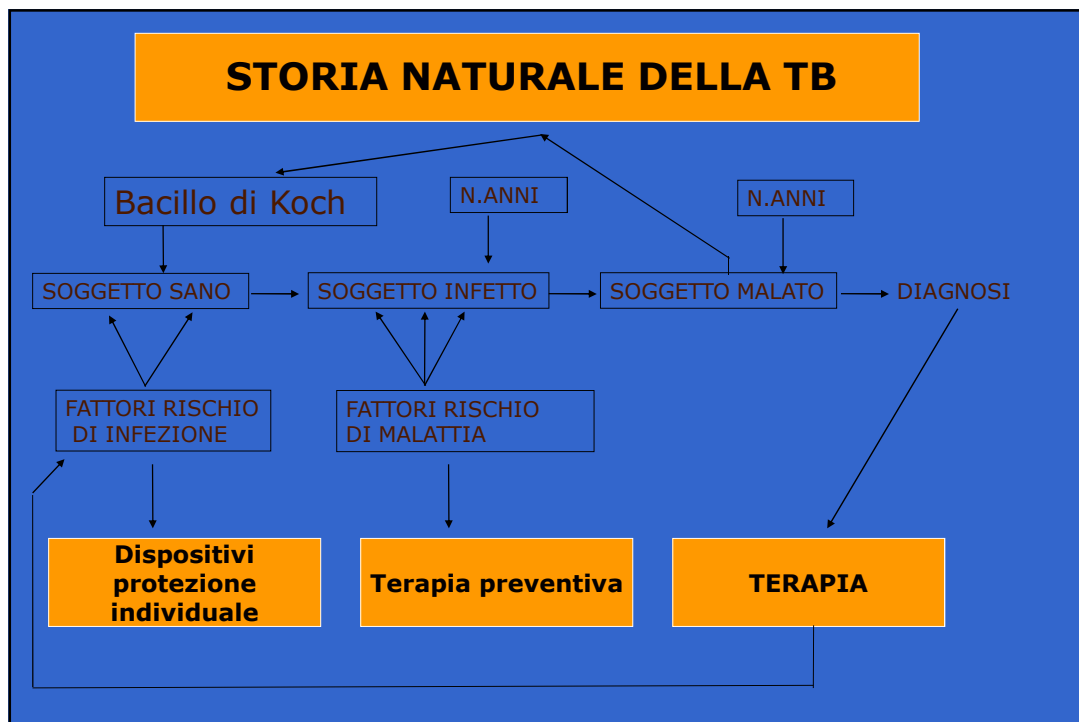
- Trattamento della tubercolosi e delle sue forme multi-resistenti



Giorgio Besozzi
Centro di Formazione TB
Villa Marelli - Milano

Incidenza casi notificati ITALIA, 1986-2008
(per 100,000 ab.)





La terapia antitubercolare

- Curare un ammalato di tubercolosi, va oltre il singolo rapporto medico-paziente, ma coinvolge tutta la collettività.
- Non è quindi solo una attività clinica, ma un intervento di salute pubblica

Requisiti di un farmaco anti-TB

- Precoce attività battericida
- Attività sterilizzante
- Capacità di prevenire l'emergenza di resistenze ai farmaci d'accompagnamento

Grading of activity of anti-tuberculosis drugs

Extent of activity	Prevention of resistance	Early bactericidal	Sterilizing
High	isoniazid rifampicin	isoniazid	rifampicin pyrazinamide
	ethambutol streptomycin	ethambutol rifampicin	isoniazid
Low	pyrazinamide thioacetazone	streptomycin pyrazinamide thioacetazone	streptomycin thioacetazone ethambutol

Mitchison D.A. 1985

FARMACI ESSENZIALI E DOSAGGI

Farmaci attualmente considerati di prima scelta
nel trattamento antitubercolare

Isoniazide (H): 5 mg/kg/die (max 300 mg/die)

Rifampicina (R): 10-12 mg/kg/die (max 600 mg/die)

Pirazinamide (Z): 25 mg/kg/die (max 2 g/die)

Etambutolo (E): 20 mg/kg/die (max 2 g/die)

Streptomicina (S): 15 mg/kg/die (max 1 g/die)

Pazienti con tubercolosi di primo accertamento
polmonare ed extrapolmonare.

Regime raccomandato: 6 mesi

Fase iniziale (2 mesi): RHZE

Fase di mantenimento (4 mesi): RH

Pazienti con recidiva di tubercolosi,
polmonare o extrapolmonare

Regime raccomandato: 8 mesi

Fase iniziale (3 mesi) RHZES*

Fase di mantenimento (5 mesi): RHE

* S per i primi 2 mesi.

Raccomandazioni 1

La terapia standard di breve durata ha un elevato tasso di guarigioni (95%) a patto che:

- I farmaci siano prescritti correttamente, sia per dosaggi che per posologia
- Il paziente assuma correttamente i farmaci:
 - Nelle dosi indicate
 - Nella modalità indicata
 - Per tutto il tempo necessario, senza alcuna interruzione

Raccomandazioni 2

Attraverso il monitoraggio del trattamento, dobbiamo valutare l'aderenza del paziente che è fondamentale per:

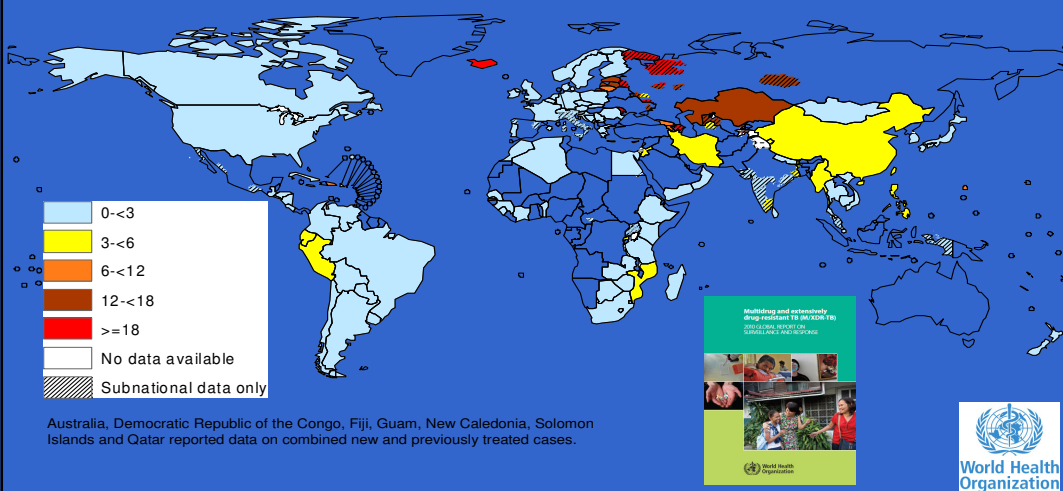
- **ottenere la guarigione**
- **impedire le recidive**
- **impedire la comparsa delle resistenze**

Suggerimenti per favorire l'aderenza 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 pz. che la mancata aderenza al trattamento comporta la sospensione del sussidio previsto dalla normativa vigente (11-14.000 euro).
- Ricerca attiva dei pazienti che non si presentano ai controlli.

% MDR-TB among new TB cases, 1994-2009

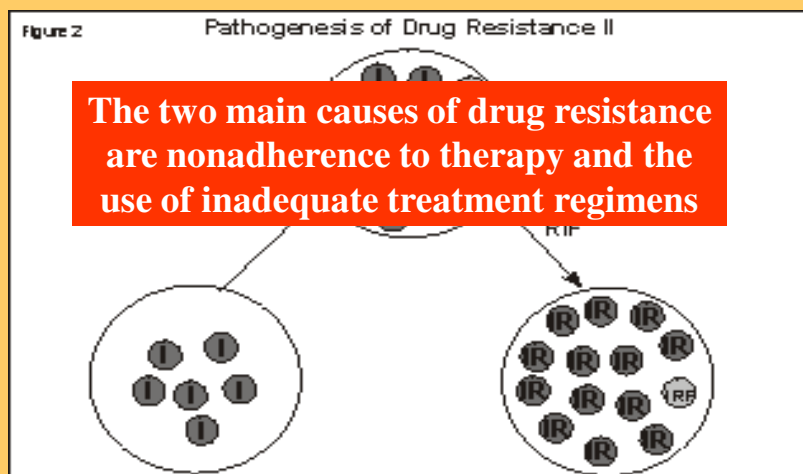
THE
STOP TB
DEPARTMENT



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.
© WHO 2010. All rights reserved

**MDRTB = Multidrug-Resistant
Tuberculosis =
Resistance to at least rifampin and
isoniazid**

Pathogenesis of Drug Resistance - II



Adapted from Reichman LB, 1992

Emergence of XDR-TB - March 2006



XDR = Multidrug-resistant TB (MDR-TB) plus resistance to (i) any *fluoroquinolone*, and (ii) at least 1 of 3 injectable second-line drugs *capreomycin*, *kanamycin*, *amikacin* (new definition agreed October 2006)

MDR-TB = resistance to at least *isoniazid* and *rifampicin*, the two most powerful first-line anti-TB drugs

Of 17,690 isolates from 49 countries during 2000–2004, 20% were MDR-TB and 2% were XDR-TB

XDR-TB found in:
USA: 4% of MDR-TB
Latvia: 19% of MDR-TB
S Korea: 15% of MDR-TB

MDR e XDR

Al di là delle definizioni, l'outcome di questi pazienti è subordinato:

- al numero dei farmaci a disposizione,
- alla loro potenza,
- agli effetti collaterali,
- alla compliance,
- alle patologie associate,
- alla esperienza delle strutture di cura

I farmaci di seconda linea

Chinolonic

Amikacina-Kanamicina

Etionamide

Cicloserina

PAS

Capreomicina

Altri farmaci

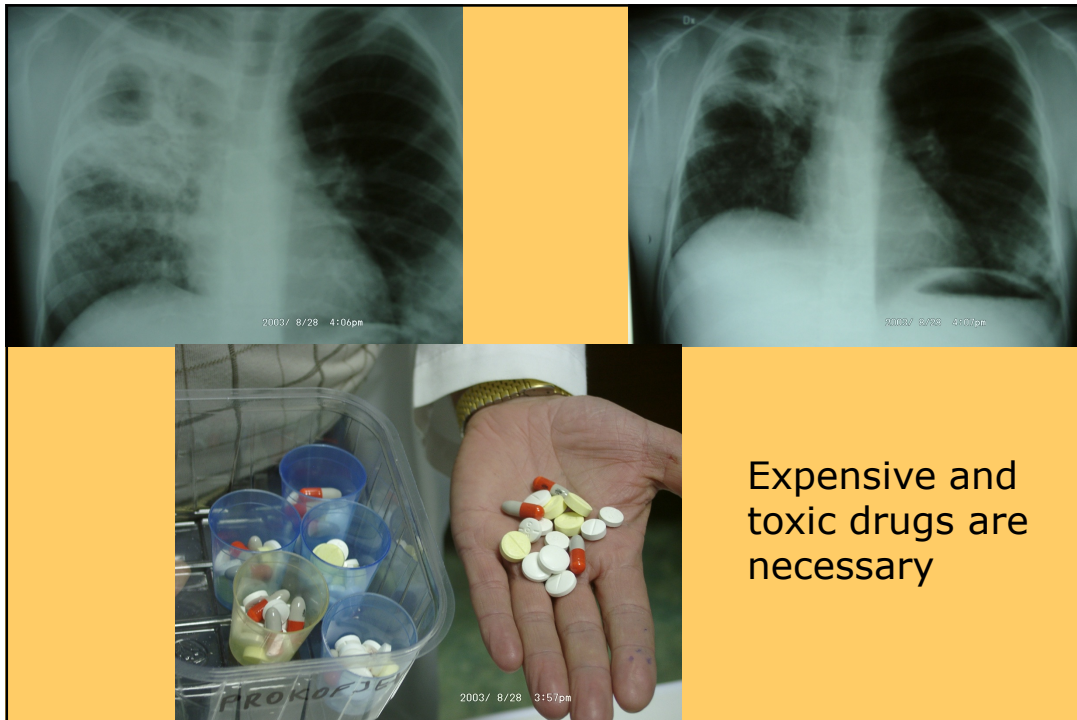
Linezolid

Macrolidi

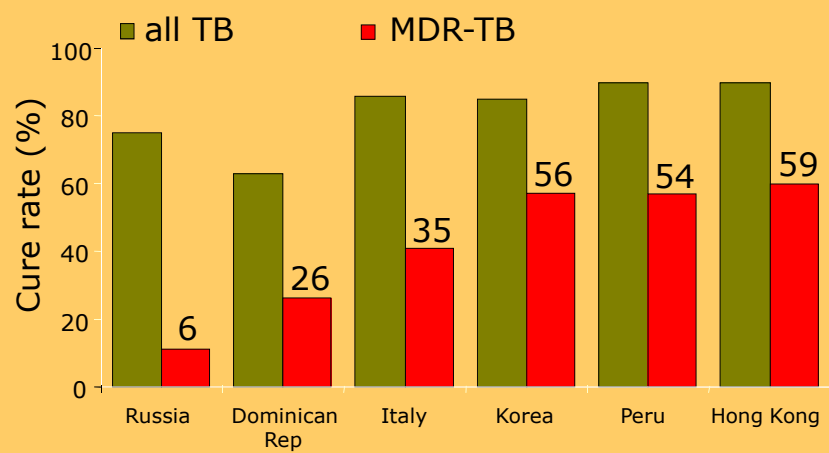
Clofazimina

Amoxicillina/a.clavulanico

Imipenem



MDR-TB is harder to cure



(Espinal et al. JAMA 2000)

World Health Organization

Raccomandazioni per disegnare un trattamento per MDR-TB

Impiegare almeno 5 farmaci a cui il ceppo sia sensibile. Ove possibile privilegiare farmaci di prima linea: Z, E

Considerare la via parenterale per farmaci per i quali vi sia sensibilità (aminoglicosidi, capreomicina). Continuare la somministrazione per > 6 mesi dopo la conversione della coltura

Usare un chinolone

Aggiungere un batteriostatico di seconda linea per giungere a 5 farmaci. Tra i farmaci di questa categoria, preferire ETH/Pt e CS per la loro efficacia, la notorietà degli effetti collaterali e il loro costo. Impiegare PAS in caso di resistenze elevate

Altri farmaci : Se il regime scelto non arriva a 5 farmaci considerare altri agenti quali Amx/Clav. e Clofazimina in funzione delle condizioni cliniche, della carica batterica, del grado di resistenza e di altri fattori.

Mukherjee J.S. et Al. 2004

Come disegnare uno schema di trattamento per TB -MDR

- Informazione/formazione adeguata del paziente
- Completa e accurata raccolta anamnestica
- Quali farmaci usare
- Quanti farmaci usare
- Per quanto tempo
- Dove trattare il paziente

L'errore medico più frequente nella genesi della TB MDR è rappresentato dall'inserimento di un singolo farmaco ad una terapia che sta fallendo.

Ceppi isolati a Sondalo nel terzo trimestre 2008

SM	INI	RMP	ETB	PZA	CH	ETH	CICL	AK	PAS
R	R	R	R	S	S	R	S	R	S
R	R	R	R	R	R	S	R	R	R
R	R	R	R	R	R	S	R	R	S
R	R	R	R	R	S	S	R	R	R
S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
R	R	R	R	R	S	S	R	S	S
S	R	R	R	S	R	R	R	S	R
R	R	R	R	R	S	R	R	S	R
R	R	R	R	R	S	S	R	S	S
S	R	R	R	R	S	S	R	S	R
R	R	R	R	R	S	S	R	S	R
R	R	R	R	S	S	S	R	S	R
S	R	R	S	R	S	R	R	S	R
R	R	R	R	S	R	R	R	S	R
S	R	R	R	S	S	S	R	S	R

Prevenire è più facile

- ✓ Il trattamento è complesso e l'outcome povero
- ✓ I tassi di mortalità sono molto elevati
- ✓ I costi sono altissimi
- ✓ L'approvvigionamento dei farmaci è difficoltoso
- ✓ La prevenzione delle resistenze è affidata alla corretta terapia del caso sensibile
- ✓ Urge la ri-formazione della classe medica

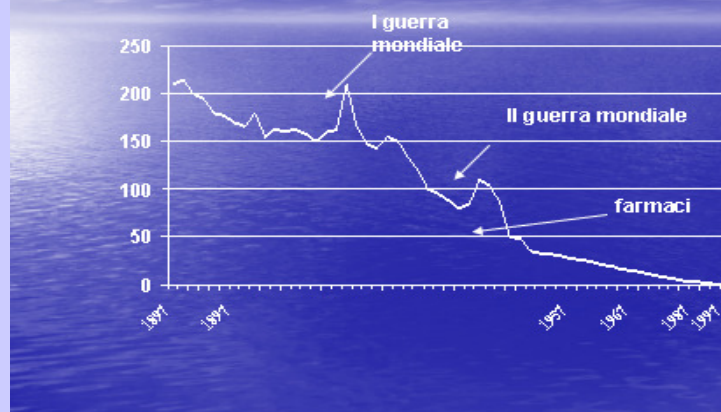
I pazienti affetti da TB-MDR che non raggiungono la negativizzazione, pongono rilevanti problemi di salute pubblica.

Essi devono essere isolati in quanto vi è il rischio che trasmettano una malattia incurabile. Una loro prolungata ospedalizzazione comporta problemi etici, economici e realizza un'occasione difficilmente controllabile di diffusione nosocomiale della malattia. D'altra parte, la quarantena dei pazienti nelle loro abitazioni, che costituirebbe un potenziale rimedio alla diffusione della malattia, è raramente possibile. In qualsiasi modo attuato, l'isolamento dei pazienti multiresistenti non può che amplificarne l'emarginazione

Conclusioni

- ✓ Curare la tubercolosi non è difficile
- ✓ Il monitoraggio della terapia sì
- ✓ Il problema MDR si può contenere attualmente solo se lo si previene.
- ✓ La prevenzione degli MDR coincide con il trattamento adeguato per farmaci, dosaggi, tempi e modalità di somministrazione.
- ✓ Attualmente il miglior farmaco anti MDR è la "compliance terapeutica", dei pazienti e dei servizi.

Mortalita' in Italia



Come dicono e' fisici dello etico, che nel principio del suo male è facile a curare e difficile a conoscere, ma, nel progresso del tempo, non l'avendo in principio conosciuta né medicata, diventa facile a conoscere e difficile a curare.

N. Machiavelli, Il Principe