

# Nuove prospettive terapeutiche per la tubercolosi multifarmaco-resistente

**Roberto Parrella**  
**Francesco Scarano**  
**Mario De Marco**  
**Annunziata De Rosa**

La tubercolosi, nonostante i progressi diagnostici e terapeutici degli ultimi anni, resta una delle 10 principali cause di morte nel mondo. Nel 2017 il numero stimato di nuovi casi nel mondo è di 10 milioni con 558.000 pazienti affetti da Tubercolosi rifampicina-resistente (RR-TB) dei quali 460.000 con caratteristiche di tubercolosi multifarmaco-resistente (MDR-TB)<sup>1</sup>.

La diagnosi e il trattamento della MDR-TB rappresentano una sfida continua per la sanità mondiale. In particolare le terapie comunemente impiegate sono lunghissime e segnate dalla comparsa di tossicità che ne riducono notevolmente i tassi di successo.

Il regime terapeutico convenzionale utilizzato generalmente per la tubercolosi multiresistente è costituito da un *backbone* di almeno 5 farmaci efficaci da somministrare per un periodo di 20-24 mesi secondo le linee guida diffuse nel 2016 dalla World Health Organization (WHO)<sup>2</sup>.

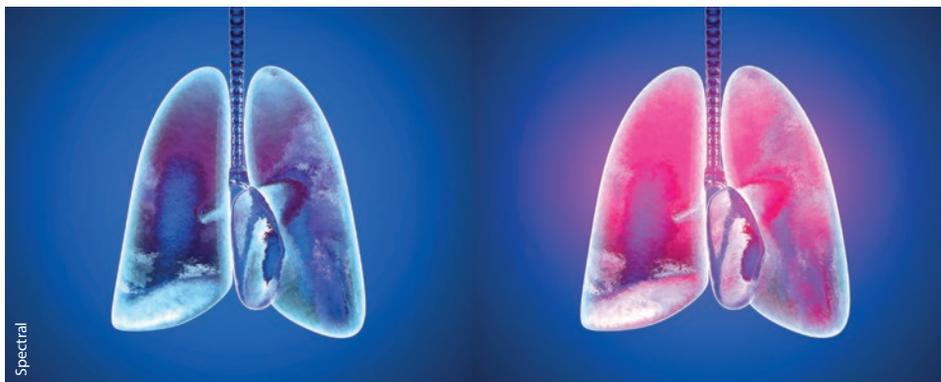
Le *Linee Guida WHO 2016* hanno effettuato una sostanziale e rivoluzionaria

modifica nei criteri di classificazione dei farmaci per la MDR-TB suddividendoli in 4 gruppi rispetto al precedente schema a 5 categorie<sup>2</sup>:

- **GRUPPO A, flurochinolonici** – levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina;
- **GRUPPO B, agenti iniettabili** – amikacina, capreomicina, kanamicina (streptomycin);
- **GRUPPO C, altri farmaci del core** – etionamide/protionamide, cicloserina/terizidone, linezolid, clofazimina;
- **GRUPPO D, farmaci da aggiungere** –  
**D1** - pirazinamide, etambutolo, isoniazide ad alte dosi;  
**D2** - bedaquilina, delamanid;  
**D3** - PAS, imipenem-cilastatina, meropenem, penicillina-clavulanato (tioacetazone).

I GRUPPI A, B e C rappresentano il *core* da cui attingere per costruire un *backbone* adeguato. Nel GRUPPO D, invece, sono inseriti i farmaci che possono essere aggiunti eventualmente allo schema base.

Il regime terapeutico consigliato è disegnato utilizzando un farmaco del GRUPPO A, uno del GRUPPO B e almeno due del



GRUPPO C. La pirazinamide deve essere aggiunta nei primi otto mesi della fase intensiva di trattamento. Inoltre, viene consigliato di rafforzare il regime aggiungendo etambutolo e alte dosi di isoniazide. Il test di resistenza genotipico guida la scelta terapeutica in attesa dei test fenotipici. Nel caso in cui non si riesca a raggiungere il numero di 5 farmaci utili per realizzare lo schema di trattamento potranno essere aggiunti altri farmaci del GRUPPO D2 e D3<sup>2</sup>.

La fase di continuazione prevede, invece, l'utilizzo di almeno 4 farmaci efficaci per 12 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale.

La durata finale del regime di trattamento "convenzionale" non deve essere inferiore a 20 mesi.

Un aspetto importante è che tale tipo di trattamento veniva raccomandato non solo per i pazienti affetti da MDR-TB ma anche per i soggetti con RR-TB indipendentemente dalla conferma o meno di una resistenza concomitante all'isoniazide.

Purtroppo, l'eccessiva durata del trattamento e l'elevata frequenza di eventi avversi rappresentano criticità importanti che determinano frequenti interruzioni e fallimenti terapeutici con tassi di successo subottimali che generalmente superano appena il 50%<sup>3</sup>.

Per queste gravi limitazioni, negli ultimi anni in alternativa al trattamento convenzionale standard di lunga durata è stato proposto un regime di breve durata (*shorter*) della durata complessiva di 9-11 mesi<sup>3,4</sup>.

La fase intensiva della durata di 4 mesi prevede l'associazione di 7 farmaci con somministrazione giornaliera DOT: kanamicina/amikacina, moxifloxacina/gatifloxacina, prothionamide/etionamide, clofazimina, etambutolo, pirazinamide e isoniazide ad alto dosaggio. Successivamente è prevista una fase di continuazione di 5 mesi con 4 farmaci: pirazinamide, moxifloxacina/gatifloxacina, clofazimina ed etambutolo. Tale regime, tuttavia, non può essere utilizzato in caso di:

- 1) farmacoresistenza o di presunta inefficacia di uno dei farmaci (a eccezione dell'isoniazide);
- 2) precedente utilizzazione di farmaci inclusi nello schema per più di un mese (a meno che non sia confermata la sensibilità farmacologica);
- 3) intolleranza o rischio di tossicità;
- 4) stato di gravidanza;
- 5) TB disseminata/extrapulmonare in HIV<sup>3,4</sup>.

In particolare, l'esclusione dei pazienti con resistenza o sospetta inefficacia dei farmaci inclusi nel regime terapeutico rappresenta una criticità importante che limita in

maniera pesante l'utilizzo di tale schema<sup>4</sup>.

Successivamente, a seguito di nuovi dati provenienti da *trial* clinici, studi osservazionali e da programmi di implementazione terapeutica, la WHO ha convocato un *meeting* nel luglio 2018 per valutare i risultati di questi ultimi riscontri con un *Guideline Development Group* (GDG)<sup>5</sup>.

Con il documento *Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)* il GDG, viste le importanti informazioni raccolte dai documenti esaminati, ha comunicato i cambiamenti "chiave" scaturiti da queste nuove evidenze scientifiche<sup>5</sup>.

Il documento WHO, in base alle nuove acquisizioni e alle nuove evidenze sull'efficacia, sulla sicurezza e sul bilanciamento tra queste due caratteristiche fondamentali, suggerisce una ulteriore e diversa suddivisione in soli tre gruppi dei farmaci anti-MDR-TB:

- il **Gruppo A** comprende i farmaci che devono essere scelti prioritariamente (levofloxacina/moxifloxacina, bedaquilina e linezolid);
- nel **Gruppo B** sono inseriti i farmaci da aggiungere successivamente ai precedenti (clofazimina e cicloserina o terizidone);
- il **Gruppo C** contiene farmaci che completano il regime o da utilizzare quando quelli dei Gruppi A e B non possono essere usati (etambutolo, delamanid, pirazinamide, imipenem-cilastatina o meropenem, amikacina o streptomicina, etionamide o protionamide, PAS).

Il regime in questo caso viene disegnato aggiungendo sequenzialmente i farmaci dal Gruppo A al Gruppo C tenendo conto della posizione ottenuta relativamente al bilancio tra rischi e benefici.

Il documento WHO non deve essere

ancora interpretato come linea guida ma in breve tempo i cambiamenti già annunciati saranno inseriti nelle prossime indicazioni terapeutiche.

Da questa "rivoluzione terapeutica" emergono alcuni fondamentali cambiamenti tra i quali:

- la preferenza verso l'utilizzo di una terapia completamente orale;
- la "promozione" di bedaquilina, linezolid e clofazimina a farmaci "prioritari".

Per quanto riguarda il regime "breve" lo *STREAM Stage 1 trial* ha evidenziato che i tassi di successo tra i pazienti sottoposti ad un trattamento breve e quelli che praticano un regime convenzionale sono simili<sup>5</sup>. Altri studi osservazionali hanno mostrato che il regime breve ha un rischio più basso di interruzione del trattamento ma che è associato a un aumentato rischio di recidiva<sup>5</sup>.

In definitiva, nuove strategie terapeutiche stanno emergendo gradualmente allo scopo di semplificare gli schemi terapeutici per la MDR-TB e migliorare gli *outcome* di tali pazienti. Aspettiamo, pertanto, fiduciosi le prossime indicazioni che sicuramente rivoluzioneranno gli schemi terapeutici per questa temibile patologia.

## Bibliografia

- 1) World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2018*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
- 2) World Health Organization. *WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>.
- 3) GANDHI NR, BRUST JCM, SHAH NS. *A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis*. *Eur Respir J* 2018; 52:1801350.
- 4) CAMINERO JA, SCARDIGLI A, VAN DER WERF T, TADOLINI M. *Treatment of drug-susceptible and drug resistant tuberculosis* in: MIGLIORI GB, BOATHAMLEY G, DUARTE R, RENDON A. *Tuberculosis* (ERS Monograph). Sheffield (UK): European Respiratory Society 2018.
- 5) World Health Organization. *Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug - and rifampicin - resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)*. WHO, 2018.