

Supertubercolosi: mito e verità

SUPERBUGS: Strumenti di intervento nell'era post-antibiotica

Strategie future per un problema attuale

Luigi R. CODECASA

CRR TB Ist Villa Marelli - ASST Niguarda - Milano

Sistema Socio Sanitario

Ospedale Niguarda

Regione Lombardia

Dear Doctor Luigi Codecasa,

First of all i am sorry that i am not speaking italian. My name is Catalin Vintila and for the moment i am hospitalized in Sondalo, i have TB-MDR. Monday 16.04 i must come at villa Marelli because the doctors from here told me that i am scheduled in that day.

I am a romanian citizen living in Romania and my hospitalization at Sondalo was the first time for me in Italy. In Romania the treatment wasnt enough for me so one day i decided to cheat the system just to have a chance to live my life, so my story begins with some emails sent to Doctor G.B. Migliori who forward them to Doctor Giorgio Besozzi and so on to Doctor Saverio De Lorenzo. In this way i arrived at Sondalo and they accepted me and gave me the treatment, i dont have words to thanks all of them for the chance i received. I only wish that Romania in the future will have doctors like all of you.

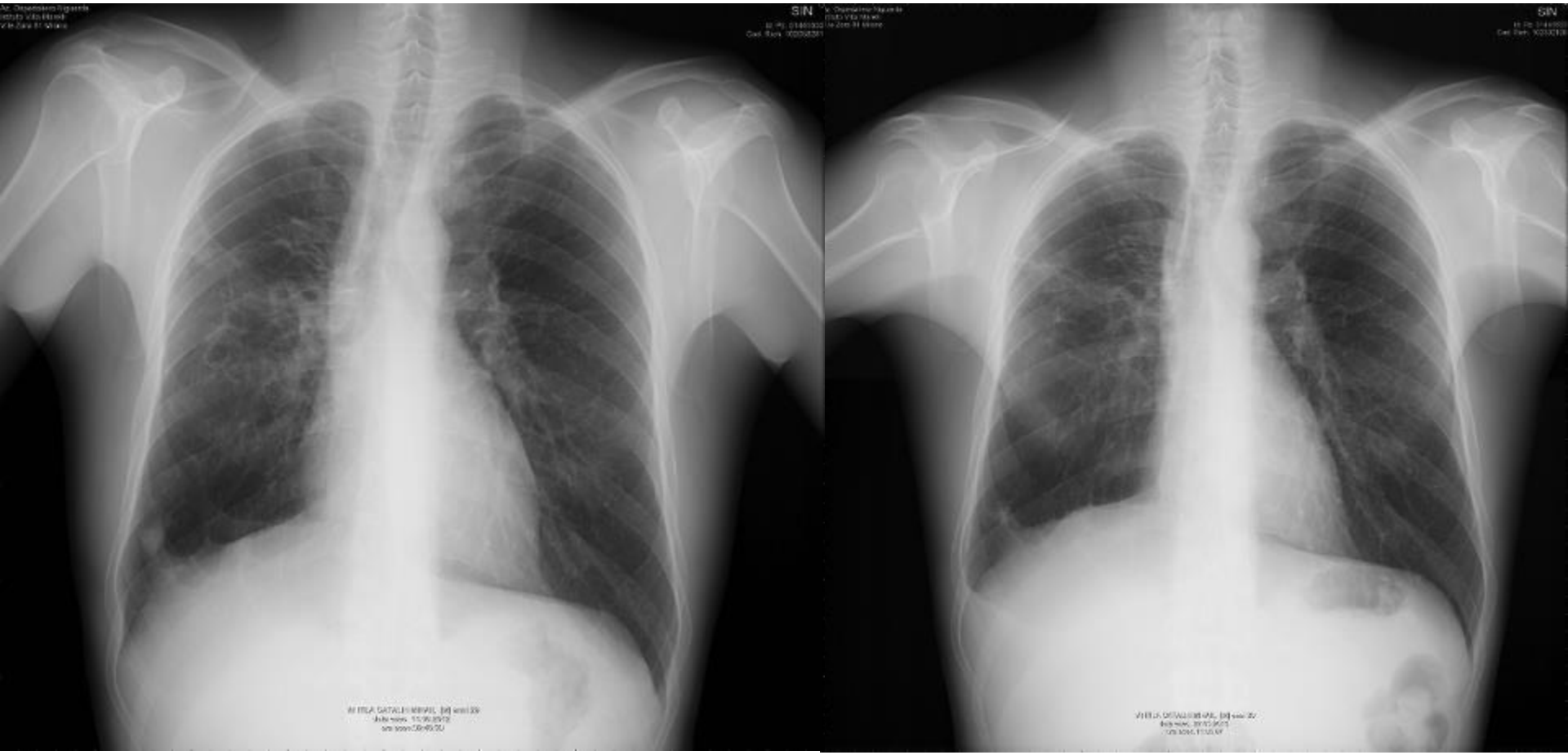
Now i understand that Villa Marelli will give me the treatment for the next period. As i live in Romania i want to ask you to help me, to be a little flexible with the dates i must come for the treatment, because are some days in a month when i have a cheap flight and the plane for return to Romania is in the same day. I am asking all this things because i dont know people in Milano or near and is a little difficult for me to stay in a hotel 2 days per month and i hope in the future i will learn italian and find a job somewhere in Milano, in this way i will pay taxes and i will deserve the treatment.

I sent this email now because you and doctor Ferarese are my contacts that i received from Sondalo and i found the adress on the internet.

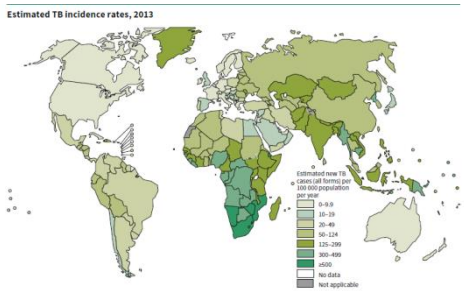
Thanks in advance

Sincerely,




SIN
SIN

Quadro globale della tubercolosi nel 2015

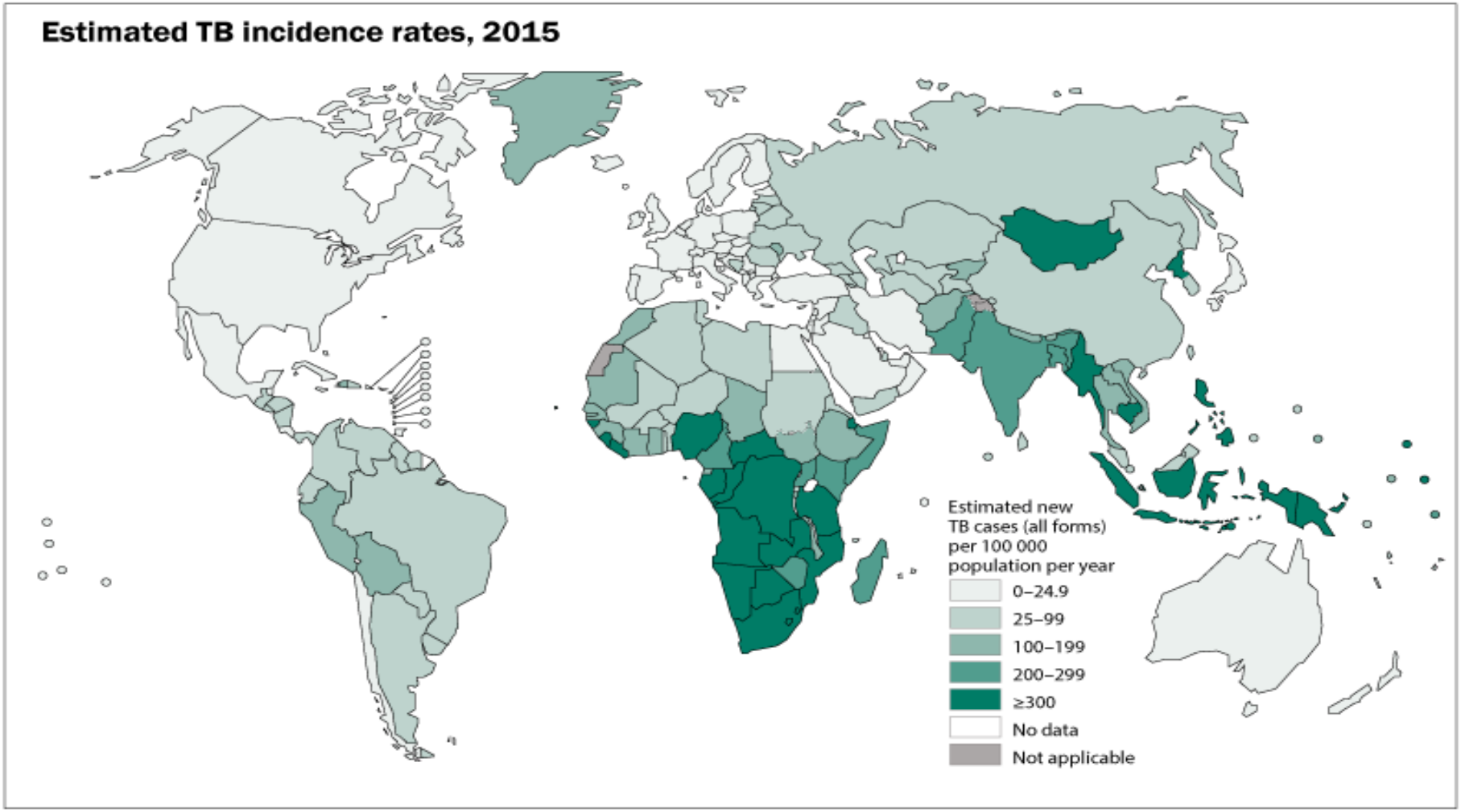


Numero stimato di

	Casi N. (%)	**Decessi N. (%)**
Tutte le forme di TB	10,4 milioni	1,8 milioni
TB associata all' HIV	1,2 milioni (12%)	400.000 (22%)
Bambini	1,0 milioni (10%)	169.000 (9,3%)
MDR/RR-TB	580.000 (5,6%)	250.000 (13,9%)

Fonte: WHO report, 2016

EPIDEMIOLOGIA



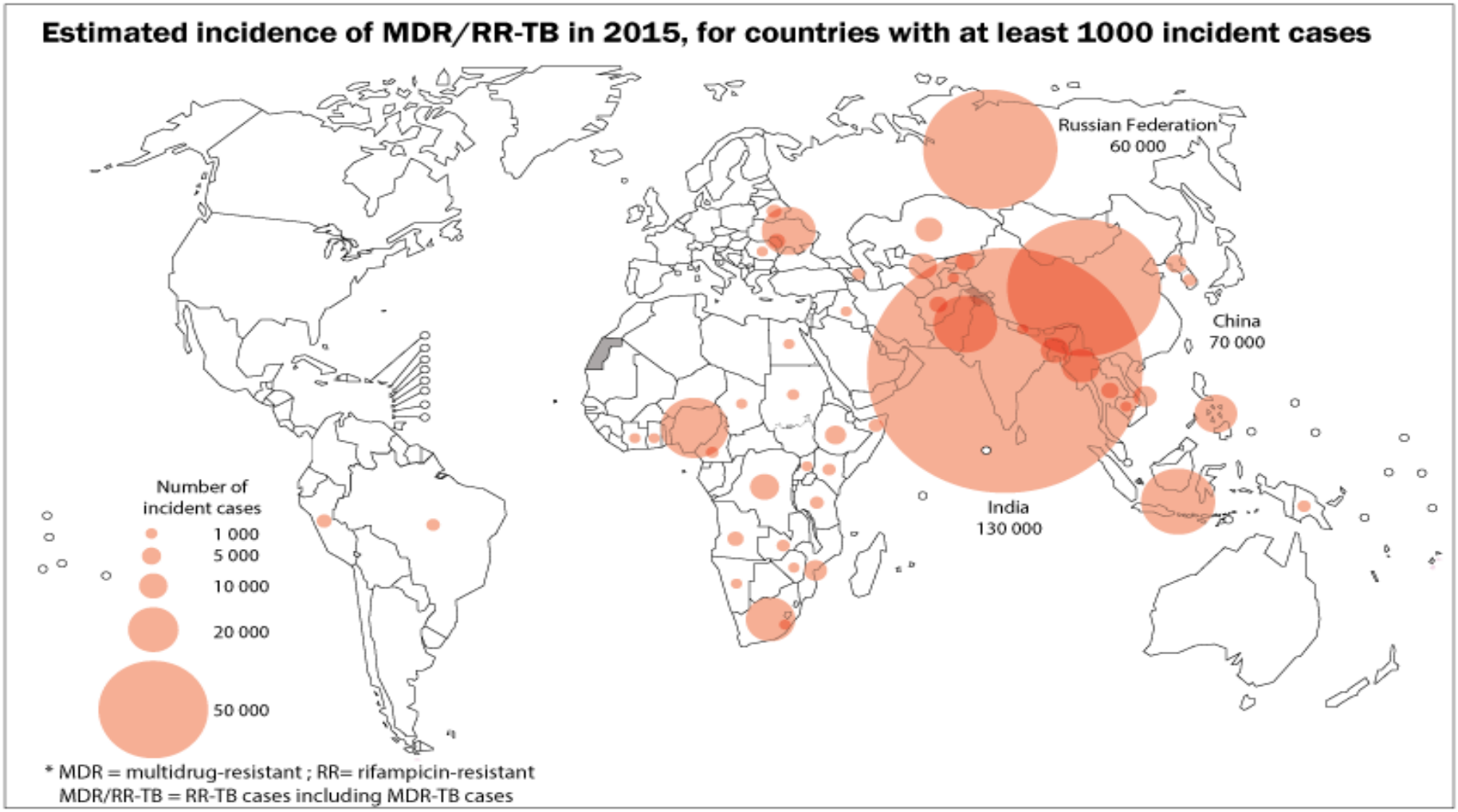
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers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

Data Source: *Global Tuberculosis Report 2016*. WHO, 2016.

© WHO 2016. All rights reserved.

World Health Organization

EPIDEMIOLOGIA



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 and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: *Global Tuberculosis Report 2016*. WHO, 2016.

© WHO 2016. All rights reserved.

World Health Organization

Obiettivo della terapia



Drug	Recommended dose			
	Daily		3 times per week	
	Dose and range (mg/kg body weight)	Maximum (mg)	Dose and range (mg/kg body weight)	Daily maximum (mg)
Isoniazid	5 (4–6)	300	10 (8–12)	900
Rifampicin	10 (8–12)	600	10 (8–12)	600
Pyrazinamide	25 (20–30)	–	35 (30–40)	–
Ethambutol	15 (15–20)	–	30 (25–35)	–
Streptomycin[a]	15 (12–18)		15 (12–18)	1000

[a] Patients aged over 60 years may not be able to tolerate more than 500–750 mg daily, so some guidelines recommend reduction of the dose to 10 mg/kg per day in patients in this age group (*2*). Patients weighing less than 50 kg may not tolerate doses above 500–750 mg daily (*WHO Model Formulary 2008*, www.who.int/selection_medicines/list/en/).

Terapia della Tubercolosi

- Pz. affetto da TB pansensibile diagnosticata per la prima volta :

2HRZE+4HR

- Outcome favorevole TB sensibile 95-97%)
- Il numero ottimale di farmaci, la combinazione e la durata del trattamento sono standardizzati per il 95% dei casi
- Costi sanitari da qualche centinaio a poche migliaia di € se viene richiesto (spesso inutilmente!!!!!!!!!!!!) il ricovero

Tabella 2. Classificazioni dei farmaci antitubercolari dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Linee Guida 2011 e 2016).

1) Classificazione farmaci antitubercolari (WHO 2011)		2) Classificazione farmaci antitubercolari (WHO 2016)		
GRUPPO 1 Farmaci antitubercolari orali di prima linea	Isoniazide Rifampicina Etambutolo Pirazinamide	**GRUPPO A** Fluorochinolonici	Levofloxacina Moxifloxacina Gatifloxacina	
GRUPPO 2 Farmaci antitubercolari iniettabili	Streptomicina Kanamicina Amicacina Capreomicina	**GRUPPO B** Farmaci antitubercolari iniettabili	Kanamicina Amicacina Capreomicina (Streptomicina)	
GRUPPO 3 Fluorochinolonici	Levofloxacina Moxifloxacina Gatifloxacina Ofloxacina	**GRUPPO C** Altri farmaci essenziali di seconda linea	Etionamide/Protionamide Cicloserina/Terizidone Linezolid Clofazimina	
GRUPPO 4 Farmaci batteriostatici orali di seconda linea	Etionamide/Protionamide Cicloserina/Terizidone Acido para-aminosalicilico	**GRUPPO D** **Altri farmaci complementari per il trattamento della TB MDR**	D1	Pirazinamide Etambutolo Isoniazide ad alte dosi
GRUPPO 5 Farmaci antitubercolari per il trattamento della TB MDR (dati ancora limitati in termini di efficacia e tollerabilità a lungo termine)	Linezolid Clofazimina Amoxicillina/ Clavulanate Imipenem/ Cilastatina Meropenem Isoniazide ad alte dosi Tioacetazone Claritromicina		D2	Bedaquilina Delamanid
			D3	Acido para-aminosalicilico Imipenem-Cilastatina Meropenem Amoxicillina-Clavulanate (Tioacetazone)

WHO: World Health Organization

DEFINIZIONI

- Multidrug-resistant *M. tuberculosis (MDR-TB)*: Resistenza a Rifampicina e Isoniazide + eventuali altri farmaci di 1^ e 2^ linea esclusi Chinolonici e iniettabili
- Richiede un trattamento multifarmacologico prolungato
- Farmaci di 2^ linea spesso tossici e da importare
- Outcome favorevole 60-80% (TB sensibile 95-97%)
- Il numero ottimale di farmaci, la combinazione e la durata del trattamento non sono stati ancora stabiliti
- Costi sanitari alcune decine di migliaia di € (pansensibile da qualche centinaio a poche migliaia di €)

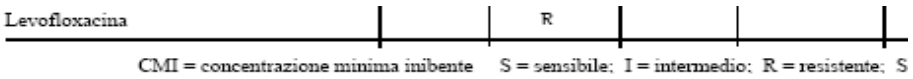
DEFINIZIONI

- Pre extremely resistant *M. tuberculosis (preXDR-TB)*: Resistenza a Rifampicina e Isoniazide + eventuali altri farmaci di 1^ e 2^ linea inclusi o Chinolonici o iniettabili
- Richiede un trattamento multifarmacologico prolungato
- Outcome favorevole 40-60%
- Il numero ottimale di farmaci, la combinazione e la durata del trattamento non sono stati ancora stabiliti
- Costi sanitari 50-100.000 €

DEFINIZIONI

- Extremely resistant *M. tuberculosis (XDR-TB)*: Resistenza a Rifampicina e Isoniazide + eventuali altri farmaci di 1^ e 2^ linea inclusi i Chinolonici e gli iniettabili
- Richiede un trattamento multifarmacologico prolungato
- Outcome favorevole <40%
- Il numero ottimale di farmaci, la combinazione e la durata del trattamento non sono stati ancora stabiliti
- Costi sanitari > 100.000 €

K.M. Ucraina Maschio 39aa
HIV+; Epatite C; Metadone.
1° ricovero Sondalo 2009.
ABG 2010 Sensibile a Cicloserina,Amikacina,Levofloxacina, Capreomicina,Kanamicina, Linezolid.
ABG 2015 Sensibile a PAS
Attualmente in terapia con PZA, Mxf, Capreomicina, Clofazimina, TRZ, PAS



M. tuberculosis: resistenza antitubercolari I livello
Mutazioni: *rpoB inhA*

Conclusioni diagnostiche:	**le mutazioni rilevate determinano il seguente profilo:**
RIFAMPICINA:	**Resistente**
ISONIAZIDE	**Resistente**

M. tuberculosis: resistenza antitubercolari II livello
Mutazioni: *gyrA embB rrs*

Conclusioni diagnostiche:	**le mutazioni rilevate determinano il seguente profilo:**
FLUOROCHINOLONI	**Resistente**
AMINOGLICOSIDI	**Resistente**
ETAMBUTOLO	**Resistente**

escreato

Micobatteri - es.microscopico	**POSITIVO**
	1-10 b
Micobatteri - coltura in terreno liquido	**POSITIVA**
Micobatteri - coltura su terreno solido	**Materiale in**
Antibiogramma antitubercolari I livello	**POSITIVO**

isolamento di : 1 **Mycobacteriu**

Antibiogramma — Ceppo 1

	CMI		
Isoniazide		R	
Streptomicina		R	
Etambutolo		R	
Rifampicina		R	
Pirazinamide		R	

CMI = concentrazione minima inibente S = sensibile; I = int

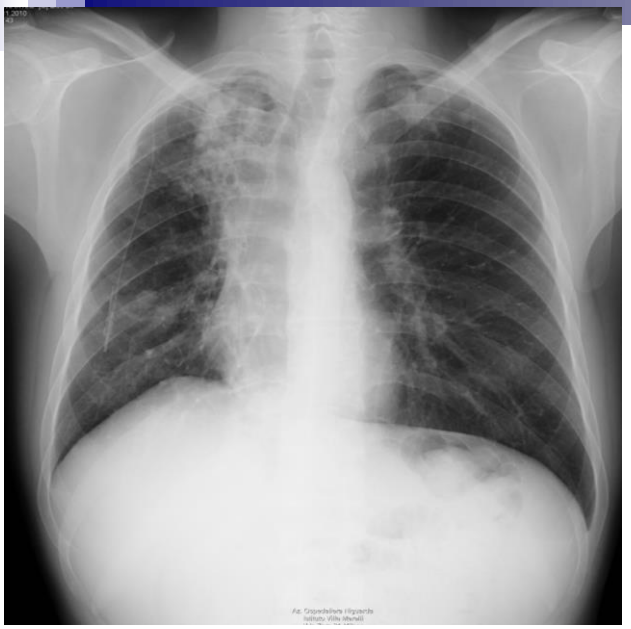
Antibiogramma antitubercolari II livello **POSITIVO**

isolamento di : 1 **Mycobacteriu**

Antibiogramma — Ceppo 1

	CMI		
Amikacina		R	
Kanamicina		R	
Rifabutina		R	
Etionamide		R	
Capreomicina		R	
Linezolid		R	
PAS - Ac.ParaAminoSalicilico		S	

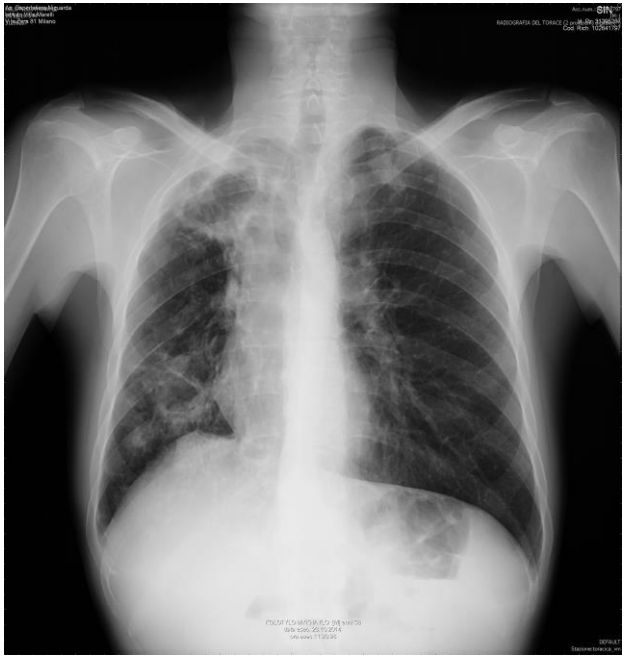
K.M.
XDR TB



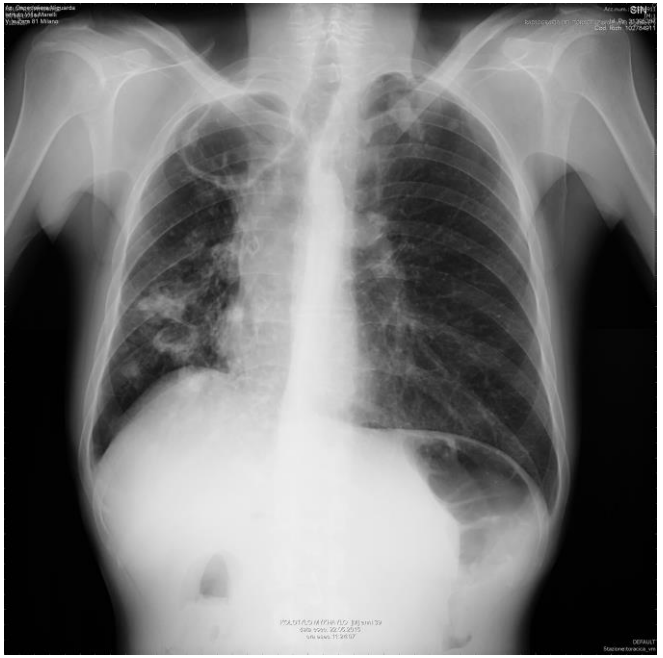
2010



01/2014



10/2014



05/2015

O.C. Femmina 24 aa Romania
Coniugata, 1figlio di 3 aa, 4 conviventi.
Nel 2010 diagnosi TB in Romania
Nel 2011 MDR RS HRZE Kan, Eth.
Nel 2013 ricovero a Sondalo BAAR ++++ XDR
29/10/2013 dimessa, espett. Neg x BAAR
14/01/2014 es. espett. POS
Trasferitasi nel paese d'origine a febbraio.
Deceduta dopo lungo ricovero in Romania nel novembre 2014

Mutazioni:	*rpoB katG*	
Conclusioni diagnostiche:		**le mutazioni rilevate determinano il seguente profilo:**
RIFAMPICINA:		**Resistente**
ISONIAZIDE		**Resistente**

M. tuberculosis: resistenza antitubercolari II livello

Mutazioni:	*gyrA rrs*	
Conclusioni diagnostiche:		**le mutazioni rilevate determinano il seguente profilo:**
FLUOROCHINOLONI		**Resistente**
AMINOGLICOSIDI		**Resistente**
ETAMBUTOLO		**Sensibile**

1 **Mycobact**

Antibiogramma	Ceppo 1	
	CMI	
Isoniazide		R
Streptomicina		R
Etambutolo		S
Rifampicina		R
Pirazinamide		S

CMI = concentrazione minima inibente S = sensibile;

Antibiogramma antitubercolari II livello **POSITI**

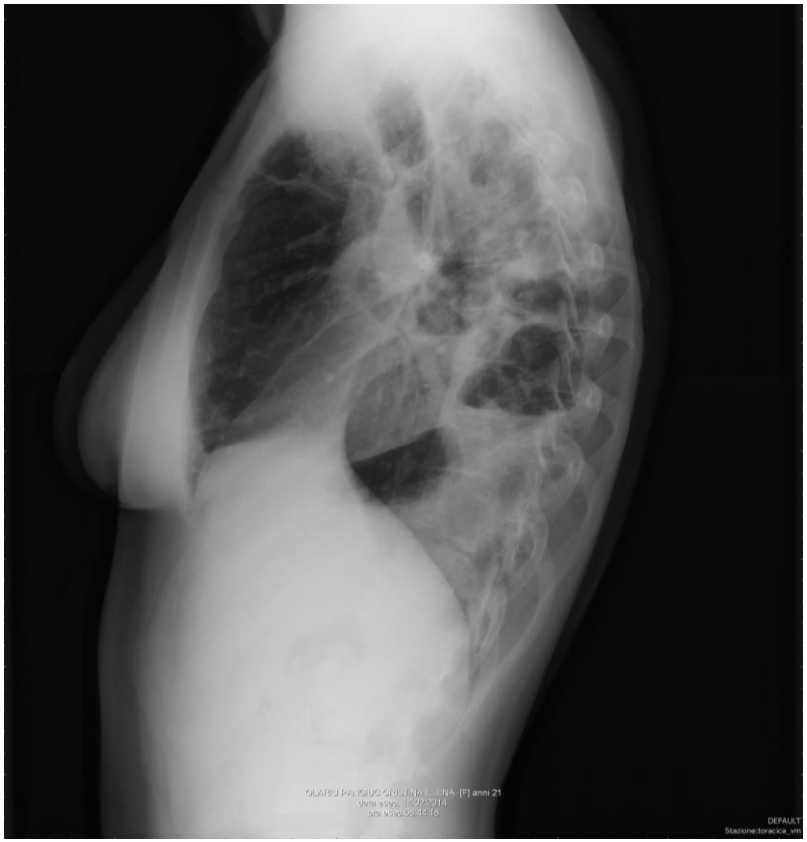
isolamento

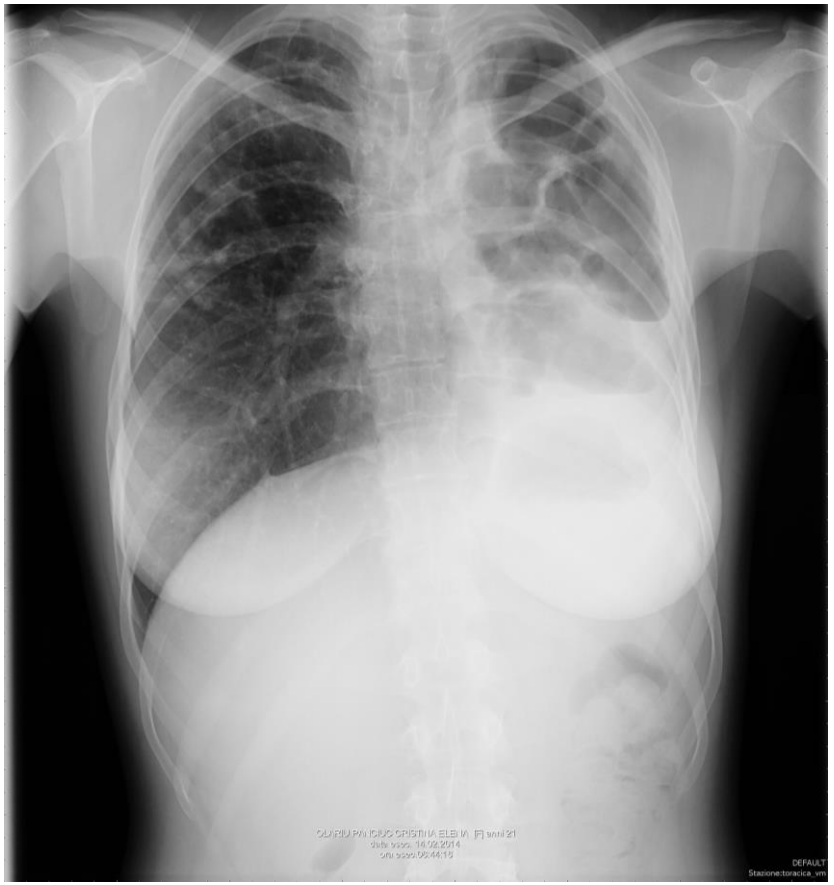
1 **Mycobact**

Antibiogramma	Ceppo 1	
	CMI	
Amikacina		R
Kanamicina		R
Etionamide		S
Capreomicina		R
Linezolid		S
PAS - Ac.ParaAminoSalicilico		R
Levofloxacina		R

XDR TB

14/02/2014





Perspective

- New drugs seems very effective and well tolerated
- Ongoing studies on Bdq/Dlm associated
- Costs limit their use, especially in low income countries
- …. (should we move them upward in the WHO classification?)
- All oral regimens

Thank you from Stop TB Italia!

