

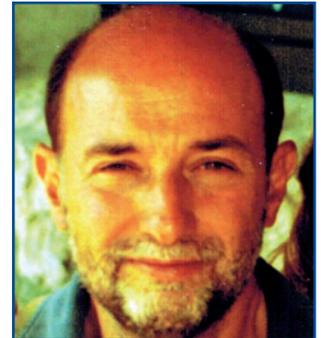
## Bibliografia

- 1 Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al. *TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1475-82.
- 2 Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. *In-hospital mortality following surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the USA: 2000-2011*. Am J Respir Crit Care Med 2015 [Epub ahead of print].
- 3 Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. *Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:745-52.

# Patologie Infettive Respiratorie e Tubercolosi

Nel 2015 molto si è discusso e pubblicato su alcune "vecchie malattie" come la tubercolosi e nell'ottobre 2015 l'OMS ha pubblicato l'ultimo Report Globale sulla malattia<sup>1</sup>. Ecco perché ho deciso di dedicare "Correva l'anno 2015" esclusivamente alla tubercolosi (TB) che attualmente è tra le principali cause di morte al mondo (i Paesi più colpiti sono Cina, India, Indonesia, Nigeria, Pakistan) e contende questo triste primato ad un'altra malattia infettiva a cui spesso si accompagna, l'HIV/AIDS. Recentemente la TB ha superato l'HIV come prima causa di morte "infettiva" con 1,5 milioni di morti (140 mila bambini) e di questi ben 400 mila sieropositivi, a fronte dell'HIV/AIDS che nel 2014 ha fatto 1,2 milioni di morti (400 mila con TB). Secondo questo report, con le strategie diagnostiche e terapeutiche disponibili, 43 milioni di vite sono state salvate tra il 2000 e il 2014; l'incidenza è scesa in media del 18% rispetto al 2000 in 16 dei 22 paesi ad alto rischio (dove si sviluppa l'80% dei casi). I nuovi casi registrati ufficialmente nel 2014 sono stati 6 milioni su un totale stimato di 9,6: in pratica nel mondo solo il 63% dei casi stimati è diagnosticato e curato a fronte di un 37% sottodiagnosticato. Sono 480 mila i casi di multiresistenza alle cure, ma solo 123 mila sono quelli registrati e curati. Ben 4400 persone muoiono ogni giorno di TB, il che, afferma Mario Raviglione, Direttore del Global TB Programme dell'OMS è "inaccettabile in un'epoca in cui è possibile diagnosticare e curare quasi tutte le persone con la malattia". Il Report 2015, pur affermando che globalmente la tubercolosi sconvolge la vita a quasi dieci milioni di persone, un milione delle quali bambini, e porta a morte un milione e mezzo di uomini, donne e bimbi (sedici piccoli ogni ora che passa), guarda al futuro. Nonostante questi drammatici dati e l'incubo di nuove resistenze

agli antibiotici si è ottimisti: si affrontano e si dovranno affrontare i prossimi 15 anni (fermi restando gli obiettivi sostenibili del millennio fissati per il 2030) nel segno della Strategia per la Fine della TB. Dal 2016 l'obiettivo è la fine dell'epidemia con la strategia "END TB" ed i 2 principali obiettivi (tra i 17 individuati e sostenibili fino al 2030) sono a) il 95% in meno di decessi rispetto al 2015 e b) nessuna famiglia minacciata dalla malattia o impossibilitata a curarsi per i costi eccessivi. La strategia vincente è l'identificazione certa e precoce dei malati (circa 3,6 milioni non ancora identificati ogni anno). Occorre convincere il settore privato, sviluppato e presente in paesi dove è carente la sanità pubblica (Indonesia, Pakistan, India, Kenia), ad identificare, notificare e registrare i casi nelle zone "rurali" con l'uso di strategie/azioni a "basso costo" ma efficaci, anche mediante un approccio misto pubblico/privato. Per la tubercolosi multiresistente (MDR-TB) i dati sono "discordanti" perché di fronte al calo in alcuni paesi, abbiamo esempi, come nei paesi ex-Urss, dove l'incremento è a due cifre (+ 37% Bielorussia). Di certo è che vi è stato un incremento globale del 13% del numero di pazienti trattati per MDR-TB (da 97000 nel 2013 a 110000 nel 2014) nei 27 Paesi ad alta incidenza, con un incremento superiore a 1000 pazienti in India, Pakistan, Federazione Russa ed Uzbekistan. Il Report OMS 2015 ribadisce che sono quasi mezzo milione i casi di tubercolosi multiresistente (MDR-TB) diagnosticati ogni anno e di questi il 9% è costituito da ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* "estensivamente" resistente (XDR-TB). Il trattamento della MDR/XDR-TB è sicuramente lungo, ad alta tossicità, costoso e soprattutto con un'alta percentuale di insuccessi per l'insorgenza di resistenza (circa il 20% dei casi di XDR TB). Ad aprile 2015 è stata



Bruno del Prato

UOSC di Pneumologia  
Interventistica, AORN A. Cardarelli,  
Napoli



Bruno del Prato  
bdelprat1@gmail.com

pubblicata su *ERJ Open Research*<sup>2</sup> da autori italiani una revisione delle raccomandazioni internazionali sulla gestione terapeutica della MDR/XDR TB alla luce sia dello sviluppo di nuovi e recenti farmaci (delamanid, bedaquiline, pretomanid), sia dell'introduzione di farmaci già in uso e riproposti come trattamento combinato in regimi terapeutici specifici per queste forme di TB multiresistente (linezolid e meropenem clavulanate). I punti più importanti di questa accurata e precisa review sono i seguenti:

- identificazione di 5 gruppi di farmaci attivi contro la tubercolosi in base alla loro efficacia e sicurezza (gruppo 1: farmaci per via orale di prima linea, gruppo 2: farmaci iniettabili, gruppo 3: fluorochinoloni, gruppo 4: farmaci batteriostatici per via orale di seconda linea, gruppo 5: nuovi farmaci con efficacia e/o sicurezza a lungo termine limitata ed usati principalmente per la MDR-TB);
- chiara e precisa indicazione per il trattamento dei "nuovi casi" di tubercolosi (compresi i pazienti con HIV), dei cosiddetti "ritrattamenti" con uso, raccomandato anche dal report WHO 2015, per tutti i casi e, soprattutto per i pazienti già precedentemente trattati, dei test di sensibilità ai farmaci (DST: *drug susceptibility testing*);
- trattamento della MDR-TB con almeno 4 farmaci: fluorochinolone dell'ultima generazione + aminoglicoside iniettabile + qualsiasi altro farmaco della prima linea sensibile (DST) + un farmaco del gruppo 4. I farmaci del gruppo 5 dovrebbero essere impiegati in gruppi ben selezionati quando non utilizzabili e/o quando ci troviamo di fronte ad una TB non sensibile a nessun farmaco del gruppo 4.

Dei nuovi farmaci citati nel gruppo 5 in Italia la bedaquilina è stata registrata in fascia H da circa 1 anno mentre il delamanid è stato inserito in fascia C (vedi NB). Gli autori concludono che il trattamento ottimale dei casi di MDR-TB per essere tale deve essere supportato da un team specialistico multidisciplinare (pneumologo dell'adulto e del bambino, chirurgo, radiologo, medico epidemiologo e di sanità pubblica, psicologo, nursing infermieristico dedicato) e che a ogni paziente deve essere garantito un approccio individuale al suo trattamento terapeutico mediante un programma di monitoraggio continuo del farmaco (TDM: *therapeutic drug monitoring*) ben noto a molti farmacologi clinici ma ancora non molto "popolare" tra noi clinici. Un trattamento ottimale della TB presuppone non solo una diagnosi precoce ma soprattutto una corretta ed esperta gestione della infezione tubercolare latente (LTBI). La LTBI è caratterizzata dalla presenza di una risposta immune alla infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (MT) senza evidenza clinica di tubercolosi attiva. Ben un terzo della popolazione mondiale si stima infettata dal MT: in pratica la maggioranza delle persone infettate da MT non ha segni e sintomi della TB ma è a rischio di sviluppare una TB attiva divenendo a sua volta infettiva. A giugno 2015 su *Eur Respir J*<sup>3</sup> è stato pubblicato, a cura del WHO, un report sulla

corretta gestione della LTBI in individui ad alto rischio in paesi con bassa incidenza della malattia tubercolare (meno di 100 casi per 100.000 abitanti). Le principali conclusioni e raccomandazioni di questo articolato e complesso ma fondamentale documento sono le seguenti:

- diagnosticare precocemente e trattare adeguatamente la LTBI ha sicuramente un rapporto rischi-benefici favorevole;
- i test per la diagnosi della TB latente sono fortemente raccomandati e devono essere sempre praticati nei gruppi ad alto rischio (conviventi con pazienti HIV, adulti e bambini a contatto con pazienti con TB attiva, pazienti che devono iniziare un trattamento con farmaci biologici, candidati a trapianto d'organo, sottoposti a dialisi, con diagnosi di silicosi), utili in particolari gruppi (prigionieri, lavoratori sanitari, immigrati da paesi con alto tasso di TB, senza tetto e soggetti dediti all'abuso di droghe), non raccomandati nei soggetti con diabete, etilisti cronici, fumatori di tabacco;
- i test per la LTBI dovrebbero essere praticati solo dopo una attenta valutazione clinica del singolo paziente con particolare riguardo ai sintomi presenti e ad eventuali alterazioni radiologiche;
- nessuno studio comparativo ha dimostrato una superiorità tra i test TST (*Mantoux tuberculin skin test*) ed i test IGRA (*interferon-gamma release assays*) nel valutare una eventuale progressione da tubercolosi latente a malattia attiva.

La TB risulta essere ancora un "enorme" problema di sanità pubblica. Queste linee guida e questi articoli (da leggere in originale per chiarire aspetti sicuramente tralasciati ed esposti in modo sintetico) sono tutti finalizzati all'ambizioso obiettivo (definito dal WHO come *END TB Strategy*) della riduzione della incidenza e della mortalità della TB entro il 2035 rispettivamente al 90% ed al 95%.

NB: per un approfondimento sull'uso della bedaquilina in Italia si rimanda al documento: "Position paper italiano relativo ad utilizzo di SIRTURO® (Bedaquilina) in pazienti affetti da Tubercolosi multi-resistente complessa" D'Ambrosio L, Tadolini M, Franzetti F, Palmieri F, Pontali E, De Lorenzo S, Ruffo Codecasa L, Di Biagio A, Fattorini L, Tortoli E, Cauda R, Galli M, Castellotti PF, Centis R, Ferrarese M, Cirillo MD, Migliori GB, Girardi E, Gori A, pubblicato nella sezione Editoria del sito [www.aiponet.it](http://www.aiponet.it).

## Bibliografia

- 1 Global Tuberculosis Report 2015 20<sup>th</sup> edition. World Health Organization 2015.
- 2 D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, et al. *New anti-tuberculosis drugs and regimens: 2015 update*. *ERJ Open Res* 2015;1:00010-2015.
- 3 Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. *Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries*. *Eur Respir J* 2015;46:1563-76.