

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Febbraio 1999

numero 2

APPUNTI DI TERAPIA

Nuovi farmaci antitubercolari

G. Bartolozzi

Nonostante la comparsa di parecchi ceppi di *Mycobacterium tuberculosis*, multiresistenti ai farmaci (MDR-TB) e quindi la necessità di disporre di nuove sostanze ad azione antitubercolare, gli avanzamenti della farmacologia in questo senso sono molto lenti. Tuttavia va riconosciuto che qualche piccolo progresso è stato fatto negli ultimi dieci anni.

OFLOXACINA, CIPROFLOXACINA, LEVOFLOXACINA E SPARFLOXACINA

Vanno presi in primo luogo in considerazione i fluorochinoloni, che dopo 13 anni dalla loro scoperta sono diventati fra i più importanti agenti di "seconda linea" nel trattamento di pazienti con MDR-TB: particolarmente utile è risultata l'ofloxacina, sulla base di studi *in vitro*, su animali da laboratorio e su molti piccoli studi clinici aperti. Di recente la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il suo uso nel trattamento della tubercolosi.

In uno studio, eseguito in Tanzania, l'attività sterilizzante di un altro fluorochinolone, la ciprofloxacina, si è dimostrata inferiore a quella della pirazinamide e dell'etambutolo, somministrati contemporaneamente. Il levoisomero della ofloxacina, la levofloxacina, sembra dotato di un'attività doppia in confronto alla ofloxacina.

La sparfloxacina, un nuovo chinolonico, molto più attivo sperimentalmente, degli altri chinolonici, ha trovato una ridotta applicazione per la frequente presenza di resistenza e per la possibilità di determinare fenomeni di fotosensibilizzazione.

MACROLIDI: CLARITROMICINA E AZITROMICINA

Migliori risultati sono stati ottenuti con l'uso dei macrolidi nel trattamento delle malattie da *Mycobacterium avium*. In particolare la claritromicina è risultata efficace nel trattamento della malattia disseminata da MAC. D'altra parte sia la claritromicina che la azitromicina sono state approvate in USA per la profilassi delle infezioni MAC in soggetti HIV positivi.

Nessun macrolide tuttavia si è dimostrato dotato di attività *in vitro* contro il *Mycobacterium tuberculosis*.

DERIVATI DELLA RIFAMPICINA: RIFABUTINA, RIFAPENTINA

Il primo derivato studiato per il trattamento delle forme MAC è stata la rifabutina. La FDA e i CDC di Atlanta hanno suggerito che la rifabutina può essere usata al posto della rifampicina nei pazienti con tubercolosi, infettati con HIV, per i quali sia indicato il trattamento con un proteasi inibitore.

Un altro derivato, la rifapentina, sintetizzato nel lontano 1986, venne messo da parte per oltre 10 anni, finché nel 1998 venne pubblicato uno studio che ne dimostrò l'efficacia nella cura di pazienti con tubercolosi. Attualmente è stata approvata in USA per la cura della tubercolosi, in pazienti immunocompetenti. La rifapentina è più attiva della rifampicina, ma i ceppi resistenti a quest'ultima mostrano una resistenza crociata verso la rifapentina. La dose nell'adulto è di 600 mg al giorno per bocca: nella fase iniziale la somministrazione consigliata è di due volte alla settimana, ma nella fase di consolidamento viene somministrata una volta sola alla settimana. Il picco di concentrazione plasmatica avviene dopo 4-6 ore dalla somministrazione, mentre la metà vita è di 13,2 ore. Gli effetti collaterali più frequenti, quando usata in combinazione con altri farmaci antitubercolari, sono rappresentati dalla iperuricemia, dall'elevazione dell'attività delle transaminasi e dalla neutropenia. Il farmaco è largamente usato in Cina. Due importanti prove sono in corso in Sud Africa e in USA per valutare l'efficacia della rifapentina, in associazione all'isoniazide, nella prevenzione e nella cura della tubercolosi.

NUOVI REGIMI DI TRATTAMENTO

A parte la scoperta di nuovi farmaci, un notevole impegno internazionale è stato rivolto al controllo e all'identificazione di nuovi regimi di trattamento, soprattutto nel Regno Unito e negli USA.

Bibliografia

- Alangaden GJ, Lerner SA - The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases - Clin Infect Dis 25, 1213-21, 1997
- Chaisson RE, Benson CA, Dube MD et al - Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease: a randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS - Ann Intern Med 121, 905-11, 1994
- FDA/CDC - Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin - MMWR 45, 921-5, 1996
- Havlir DV, Dube MP, Sattler FR et al - Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both - N Engl J Med 335, 384-8, 1996

- Hoffner SE, Gezelius L, Olsson-Liljequist B - In vitro activity of fluorinated quinolones and macrolides against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* - *J Antimicrob Chemother* 40, 885-8, 1997
- Jarvis B, Lamb HM - Rifapentine - *Drugs* 56, 607-16, 1998
- O'Brien RJ, Vernon AA - New tuberculosis drug development - *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1705-7, 1998
- Pierce M, Crampton S, Henry D et al - A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome - *N Engl J Med* 335, 392-8, 1996
- Saito H, Sato K, Tamioka H, Dekio S - In vitro antimycobacterial activity of a new quinolone, levofloxacin (DR-3355) - *Tubercle Lung Dis* 76, 377-80, 1995
- Tam CM, Chan SL, Lam CW et al - Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of treating tuberculosis patients: initial reports - *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1726-33, 1998