

Gianna Milano

Nel mondo sono 10 milioni i nuovi casi di tubercolosi ogni anno. I morti un milione e mezzo, di cui il 14 per cento in età pediatrica. La farmacoresistenza riguarda il 10 per cento dei pazienti. Le novità sui vaccini.

**La pandemia da Sars-Cov-2, il virus responsabile di Covid-19, rischia di far passare in secondo piano le emergenze sanitarie che minacciano la salute globale.**

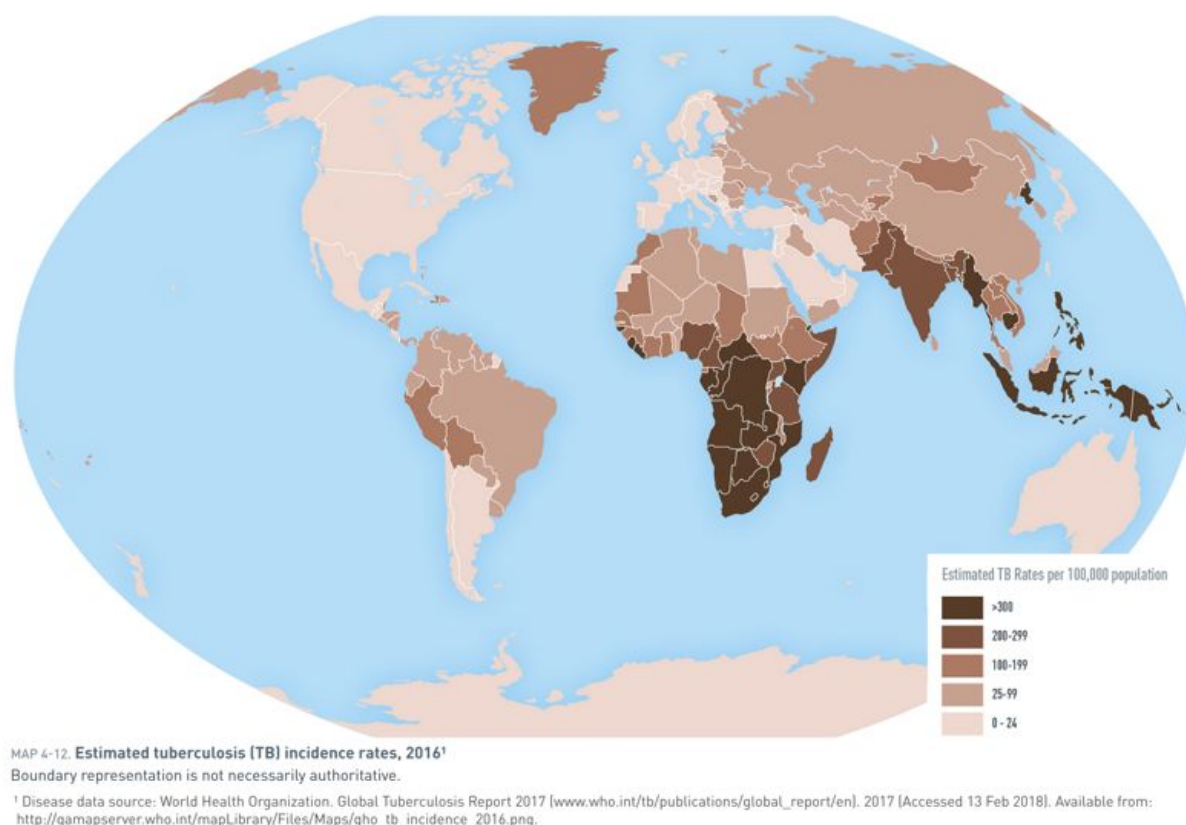
**L'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) ha infatti appena pubblicato i dati del Global Health Observatory (GHO) sulle stime dei decessi nel mondo negli ultimi quindici anni, 2000-2016, per causa, età, sesso, e paese. Cifre impressionanti se confrontate con i decessi (564.000) causati dal nuovo coronavirus. Le cardiopatie e gli ictus ischemici, i più grandi "killer", sono stati responsabili nel 2016 di 15,2 milioni di morti. Seguono nella graduatoria delle dieci malattie principali causa di mortalità a livello globale: le patologie polmonari croniche ostruttive (3 milioni di decessi); le infezioni delle basse vie respiratorie tra le malattie trasmissibili le più mortali (3 milioni); le demenze più che raddoppiate dal 2000 occupano il quinto posto; il cancro a polmoni, trachea, bronchi (1,7 milioni); il diabete (1,6 milioni); gli incidenti stradali (1,4 milioni); le malattie diarroiche (1,4 milioni); infine la tubercolosi con un bilancio di 1,3 milioni di vittime. (L'Aids non è più tra le prime 10 cause di morte al mondo: 1 milione di persone morte nel 2016 rispetto ai 1,5 milioni del 2000). Le percentuali di mortalità per tipo di malattia variano a seconda delle condizioni economiche dei vari paesi. Se nei paesi a basso reddito prevalgono le malattie trasmissibili, le condizioni di gravidanza e parto, e carenze nutrizionali, le patologie non trasmissibili, cardiopatie, ictus, cancro, diabete e malattie polmonari croniche, costituiscono il 71 per cento dei decessi, passando dal 37 per cento nei paesi poveri all'88 in quelli ad alto reddito.[1]**

**Sorprende il decimo posto della tubercolosi.** Già due anni fa l'Istituto nazionale per le allergie e le malattie infettive (NIAID), che fa parte dei *National Institutes of Health* a Bethesda, negli Usa, rese pubblico il suo piano strategico per la tubercolosi (Tb), indicando quali fossero le priorità per ridurre e porre fine a questa malattia infettiva che negli ultimi due secoli ha causato nel mondo la morte di oltre un miliardo di persone. **Dieci milioni quelle che si sono ammalate in un solo anno, il 2017.[2]** Un articolo pubblicato sul *The Journal of Infectious Diseases* del NIAID, istituto diretto da Anthony S. Fauci, offre una

rassegna dei risultati ottenuti nella diagnosi, nei regimi terapeutici e nella prevenzione della tubercolosi: “*banner year*” per la ricerca nel 2019.[3] Negli ultimi anni si sono fatti progressi nella diagnosi (oggi un test molecolare è in grado di individuare in poche ore la presenza del micobatterio responsabile della tubercolosi, il *Mycobacterium Tuberculosis*), e si sono moltiplicate le ricerche per semplificare e ridurre i tempi della profilassi con antibiotici. Un trattamento farmacologico regolare è importante per evitare l’insorgenza di ceppi resistenti ma diventa difficile aderire alla terapia se i tempi richiesti sono lunghi. Specie in contesti con condizioni igienico sanitarie precarie e dove l’infezione è tra l’altro più diffusa come Sud Est Asiatico (in particolare Cina e India), Pacifico Occidentale (62% dei nuovi casi) e Africa (25% dei nuovi casi).[4] (**Figura 1**)



Figura 1. Tasso d'incidenza della Tubercolosi nel Mondo.



**I dati di uno studio clinico di fase 3, noto con la sigla Brief Tb/A5279, di cui informa sempre *The Journal of Infectious Diseases*, confermano quanto già rilevato da una precedente indagine[5] , ovvero come la combinazione per quattro settimane di due antibiotici (Rifapentina e Isoniazide) sia più efficace rispetto alla terapia standard di nove settimane con un solo farmaco, l'Isoniazide, nel prevenire l'infezione in adulti con Hiv, il virus dell'Aids. I sieropositivi corrono un rischio 20-30 volte maggiore di sviluppare Tb e di trasmetterla: si direbbe che una malattia accelera il decorso dell'altra in organismi con un sistema immunitario fortemente compromesso. L'Oms stima che nel 2017 i nuovi casi di tubercolosi in chi era infetto con Hiv siano stati 920 mila e l'infezione con il micobatterio responsabile del 23 per cento dei loro decessi.[6] “I risultati di questi studi hanno il potenziale di cambiare in maniera drammatica la pratica clinica offrendo a chi è Hiv positivo e a rischio di tubercolosi una terapia aggiuntiva di breve durata, sicura, efficace e più pratica da seguire. E questo tipo di prevenzione potrebbe estendersi anche a coloro che sono Hiv negativi ma a rischio di sviluppare tubercolosi attiva” ha detto Anthony Fauci.[7]**

**Globalmente le stime dicono che 1,7 miliardi di persone siano infettate con il bacillo di Koch** (il nome del medico tedesco che scoprì il *Mycobacterium tuberculosis* nel 1882), **e che il 5-15 per cento di queste si ammalerà nel corso della vita.** L'infezione di Tb può restare quiescente per anni in un individuo e costituisce una sorta di serbatoio umano del bacillo. Disporre di un trattamento farmacologico efficiente e sicuro (che consenta una maggiore aderenza alla terapia) potrebbe rendere possibile all'alleanza globale "Stop Tb" nata nel 2001, il raggiungimento del traguardo di eliminare l'epidemia nel mondo entro il 2030: uno degli obiettivi per lo sviluppo sostenibile (*Sustainable development goals*) inserito nel programma d'azione dell'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU). Attualmente l'unico vaccino disponibile per una prevenzione è quello attivo attenuato BCG (bacillo di Calmette Guérin) che pur proteggendo nei primi 5-10 anni di vita non è efficace nel periodo successivo né per la prevenzione della malattia né per interrompere la trasmissione. Sono 10 milioni, secondo l'Oms, i nuovi casi ogni anno di Tb e l'11 per cento è rappresentato da bambini (<15 anni) e del milione e mezzo di morti ogni anno per Tb il 13,8 per cento sono in età pediatrica: la farmacoresistenza riguarda il 10 per cento di loro.[8]

**Un grande numero di studi immunologici e di protezione nell'animale (topo e scimmia) sono stati condotti negli anni con vari tipi di vaccini sperimentali.** Nel 2019 tra i progressi nello sviluppo di un vaccino contro la Tb, di cui riferisce *The Journal of Infectious Diseases*, ci sono gli entusiasmanti risultati preclinici e clinici di numerosi studi. Uno è sui macachi Rhesus nei quali il vaccino (BCG) - l'unico finora al mondo a essere autorizzato - è stato somministrato **per via endovenosa** anziché per via intradermica standard.[9] **"Semplicemente cambiando la dose e la via di somministrazione si è ottenuto un drammatico aumento di efficacia.** I risultati fanno supporre che ulteriori studi clinici sull'utilizzo per vaccino BCG per via endovena verranno compiuti sull'uomo". [10] Gli autori descrivono anche la sperimentazione in fase 2 di un candidato vaccino "innovativo" contro la tubercolosi, m72/as01, sviluppato da GlaxoSmithKline. Lo studio ha arruolato 3.575 volontari in tre paesi e il vaccino ha dimostrato un'efficacia del 50 per cento nella prevenzione dello sviluppo della tubercolosi polmonare attiva rispetto al placebo. Una meta-analisi, sempre con questo vaccino, che ha coinvolto 4.590 persone sane in cui l'infezione era latente ha concluso che era efficace al 57 per cento e sicuro.[11]

**Uno dei problemi che i ricercatori stanno affrontando da tempo è il diffondersi di ceppi del batterio multi-resistenti ai farmaci, Mdr-Tb (Multidrug resistant-Tb).** La resistenza può essere causata da una serie di motivi: scarsa o non conoscenza dei trattamenti standardizzati; mancato monitoraggio; terapia non presa regolarmente o sospesa prima del tempo. Ci sono casi di resistenza ai due medicinali di prima linea,

l'Isoniazide e la Rifampicina, ma anche a farmaci di seconda linea. Nel giugno 2019, il NIAID e l'*Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development*, che fanno parte entrambi dei Nih, hanno lanciato il trial PHOENIX MDR-TB di fase 3 in dodici paesi. Lo studio confronterà due regimi orali, il nuovo Delamanid (uno dei primi farmaci specifico per MDR-TB) e il vecchio Isoniazide (antibiotico antitubercolare entrato in commercio nel 1952), per prevenire la tubercolosi attiva multi resistente in adulti, adolescenti e bambini ad alto rischio di infezione che vivono con persone con Tb multi resistente. "I risultati di questo studio ci diranno come impostare nuove linee guida per la prevenzione della tubercolosi" commenta Fauci.[12]

**La sfida per il 2020 (e oltre) è sfruttare lo slancio generato dai traguardi raggiunti di recente, osservano gli autori della rassegna sul *The Journal of Infectious Diseases*.** Quali le priorità? Mettere urgentemente a punto test diagnostici rapidi, economici e precisi presso i centri di cura; farmaci nuovi e più efficaci; e vaccini che impediscano la transizione dall'infezione latente alla malattia attiva o che la prevenano in maniera sicura ed efficace. Per eliminare l'epidemia di Tb nel mondo entro il 2030 - uno dei 17 obiettivi dell'Agenda per lo sviluppo sostenibile dell'ONU - occorrono sforzi concertati, collettivi e collaborativi che coinvolgano governi, mondo accademico, industria e società civile a tutti i livelli, concludono gli autori. **Un ostacolo nel raggiungimento di questo obiettivo potrebbe essere la pandemia in corso causata da Sars-Cov-2, che sta coinvolgendo il mondo intero.** Osservatori di organizzazioni sanitarie internazionali mettono in guardia sul rischio che le misure restrittive attuate per contrastare la diffusione del virus intralcino gli sforzi per combattere la tubercolosi. Nel porto di Dalian, nella provincia cinese di Liaoning, sono rimasti fermi per mesi tre container con farmaci di prima linea per la Tb destinati al Nord Corea. La rivista scientifica *Science* riferisce come le scorte di farmaci per la tubercolosi in Nord Corea è previsto finiscano verso giugno. "La situazione è critica anche perché sono molte le persone in questa parte del mondo con ceppi di Tb multi-resistenti ai farmaci ed eventuali ritardi nel trattamento potrebbero portare a ceppi ancor più resistenti". [13]

Gianna Milano. Giornalista scientifica.

## Bibliografia

1. Epicentro | [Salute globale | Documentazione](#)
2. Epicentro | [Salute globale | Tubercolosi](#)
3. NIH, National Institutes of Health, RW Eisinger et al. 2019: anno all'insegna della ricerca sulla tubercolosi. *The Journal of Infectious Diseases* 2020: DOI: 10.1093 / infdis / jiaa051

4. L'Italia è un Paese a bassa incidenza di Tb: ogni anno sono circa 4mila i nuovi casi notificati.
5. Swindells S, Ramchadani R, Gupta A et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to prevent Hiv-related Tuberculosis. *New England Journal of Medicine* 2019;380;1001-1011
6. World Health Organization | Newsroom | Fact sheets | Detail | [Tuberculosis](#)
7. One-Month Tuberculosis Prophylaxis as Effective as Nine\_Month Regimen for People Living with HIV. NIH, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 05.03.2019
8. World Health Organization. [Global tuberculosis report 2019](#).
9. Changed Route of Immunization Dramatically Improves Efficacy of Tb Vaccine: NIAID Scientists Report Results from Animal Study. NIH, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 02. 02. 2020
10. Ibidem
11. Immunogenicity and Safety of m72/as01 Candidate Vaccine against Tuberculosis: A Meta-Analysis. *Frontiers of Immunology*, 03.09.2019  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02089>
12. [NIH Launches Large TB Prevention Trial for People Exposed to Multidrug-Resistant TB](#). National Institutes of Health, 25.6.2019
13. Richard Stone. [Coronavirus disruptions could hurt North Korea's efforts to treat tuberculosis](#). *Science*, 06.03.2020