Isoniazide vs moxifloxacina nel trattamento della tubercolosi

Data 02 maggio 2010
Categoria infettivologia

Moxifloxacina può essere considerata una valida alternativa a isoniazide durante la fase intensiva in pazienti che sono intolleranti a isoniazide o sono infetti da M. tubercolosis resistente a isoniazide.

Lo sviluppo di ceppi resistenti di Mycobacterium ha reso indispensabile e urgente la ricerca di nuovi farmaci per la tubercolosi. Inoltre, poiché i trattamenti attuali (i.e. isoniazide, rifampina, pirazinamide) richiedono terapie della durata di sei mesi, sarebbe auspicabile l'introduzione di terapie farmacologiche che richiedano periodi di esposizione inferiori. Moxifloxacina ha mostrato in vitro attività contro il Mycobacterium tubercolosis. Si è inoltre dimostrata efficace in combinazione con chemioterapia antitubercolare (rifampina, pirazinamide) in modelli murini di tubercolosi (TB), riducendo il tempo di sterilizzazione del polmone e determinando la guarigione in 4 mesi di trattamento.

Il Tubercolosis Trials Consortium ha condotto uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, di fase II per valutare l'attività antimicrobica e la sicurezza di moxifloxacina in sostituzione a isoniazide, durante i primi 2 mesi (fase intensiva) di trattamento di combinazione per la tubercolosi polmonare. La negatività della coltura di espettorato al termine delle 8 settimane di trattamento è stata utilizzata come marker surrogato per valutare l'efficacia deltrattamento.

I pazienti sono stati arruolati in 26 centri, 22 in Nord America, uno in Brasile, uno in Sud Africa, uno in Spagna e uno in Uganda nel periodo compreso tra Febbraio 2006 e Marzo 2007. Sono stati inclusi nello studio soggetti adulti con sospetta tubercolosi polmonare e bacilli acido-resistenti (AFB) rilevati in un campione di espettorato. I criteri di esclusione comprendevano: trattamento antitubercolare superiore a 7 giorni nei 6 mesi precedenti l'arruolamento; trattamento con fluorochinoloni superiore a 7 giorni nei 3 mesi precedenti l'arruolamento; gravidanza o allattamento; coltura basale di saliva negativa per M. tubercolosis o che evidenziava la crescita di forme resistenti a isoniazide, fluorochinoloni, rifampina o pirazinamide. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere isoniazide (300 mg) + placebo di moxifloxacina o moxifloxacina (400 mg) + placebo di isoniazide, una volta al giorno in aggiunta a rifampicina, pirazinamide, etambutolo e piridossina (dosi standard) per le prime 8 settimane di trattamento. La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza di cavitazione nella radiografia toracica e al continente di arruolamento (Africa o non Africa). Il trattamento è stato somministrato una volta al giorno per 5 giorni a settimana, lasciando la possibilità di somministrare il trattamento per 7 giorni consecutivi per le prime 2 settimane. Il completamento dello studio è stato definito dall'assunzione di 40–44 dosi in un periodo di 54–70 giorni. Al termine delle 8 settimane di trattamento, i partecipanti hanno completato il trattamento antitubercolare con una terapia convenzionale nella fase continuativa (solitamente isoniazide + rifampina). Sintomi, analisi di laboratorio (AST, bilirubina, creatinina, conta cellulare completa), e valutazioni sul campione di espettorato sono stati registrati al basale e alla fine della 2°, 4°, 6° e 8 ° settimana di trattamento. Due campioni di espettorato sono stati raccolti alla fine del trattamento nella fase intensiva (settimana 8). I soggetti sono stati considerati positivi alla 8 ° settimana quando ciascun campione di espettorato risultava positivo per M. tubercolosis quando messo in colturasia in mezzo liquido che solido. L'end-point di efficacia primario era la percentuale di partecipanti con coltura negativa su entrambi i mezzi, liquido e solido, al termine della fase intensiva (negatività della coltura alla settimana 8). L'end-point secondario era rappresentato dal tempo alla stabilizzazione della coltura negativa, definito come il numero di giorni dall'inizio del trattamento in studio al momento della raccolta di espettorato che per la prima volta risultava negativo alla coltura, seguito da almeno una successiva coltura negativa e nessuna coltura positiva. L'end-point di tollerabilità primario è stato la sospensione permanente del trattamento di fase intensiva assegnato dovuto allo sviluppo di eventi avversi. Sono stati pre-specificati due gruppi per l'analisi di efficacia: A) Un primo gruppo intention-to-treat modificato (MITT) dal quale sono stati esclusi: i partecipanti il cui campione di espettorato all'arruolamento non aveva sviluppato in coltura M. tubecolosis o aveva sviluppato un ceppo resistente a isoniazide, rifampina, pirazinamide, ciprofloxacina o ofloxacina; i partecipanti il cui trattamento era stato allocato in modo non corretto. B) Un secondo gruppo protocollo-corretto (PC) che, oltre ai pazienti esclusi secondo le modalità descritte per il gruppo MITT, escludeva anche: soggetti con coltura contaminata all'8° settimana; soggetti deceduti durante la fase intensiva; soggetti che avevano richiesto più di 70 giorni per completare la parte dello studio relativa alla fase intensiva del trattamento; soggetti che non avevano assunto il trattamento non in studio per più di 14 giorni durante la fase intensiva. Nell'analisi di tollerabilità sono stati compresi tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del trattamento in studio.

Dei 433 partecipanti arruolati allo studio, 328 (91 femmine, età mediana 30 anni, range 25-38) sono stati idonei per l'analisi di efficacia primaria (PC) e 381 per quella secondaria (MITT). I risultati dell'analisi secondaria non sono riportati nell'articolo ma disponibili nel materiale supplementare on-line. I risultati sono comunque simili in entrambi i gruppi. Dei 328 compresi nell'analisi PC, 35 (11%) erano HIV positivi, 248 (76%) avevano mostrato cavitazione al momento della radiografia toracica di riferimento, e 213 (65%) sono stati arruolati in Africa. Colture negative sono state osservate nella settimana 8 in 90/164 (54,9%) partecipanti nel gruppo isoniazide, e 99/164 (60,4%) nel gruppo moxifloxacina (p=0,37). Nell'analisi multivariata, la presenza di cavitazione basale e l'arruolamento in Africa sono risultate variabili associate ad una probabilità inferiore di negatività della coltura alla settimana 8 ($p < 0,01$). Considerando il tempo alla conversione stabile della coltura, non sono state osservate differenze significative tra i gruppi di trattamento nel totale ($p = 0,16$) né quando colture in mezzo solido ($p = 0,07$) e mezzo liquido ($p = 0,29$) sono state valutate separatamente. La proporzione

dei partecipanti che ha sospeso il trattamento assegnato è stata di 31/214 (14,5%) per il gruppo moxifloxacina vs 22/205 (10,7%) per il gruppo isionazide (RR 1,35; 95% CI 0,81 – 2,25). Le percentuali di partecipanti con eventi avversi gravi durante la fase intensiva del trattamento sono simili nei due gruppi (isoniazide 3,9% vs moxifloxacina 4,2% ; p = 0,88).

La sostituzione di isoniazide con moxifloxacina durante la fase intensiva del trattamento TB ha portato ad un lieve aumento ma non statisticamente significativo della percentuale di partecipanti che hanno mostrato una coltura negativa alla settimana 8.
I risultati di questo studio suggeriscono che è improbabile che la sostituzione di isionazide con moxifloxacina esclusivamente durante la fase intensiva del trattamento permetta la riduzione della durata complessiva della terapia antitubercolare.
Moxifloxacina può essere considerata una valida alternativa a isoniazide durante la fase intensiva in pazienti che sono intolleranti a isoniazide o sono infetti da M. tubercolosis resistente a isoniazide.

Conflitto di interesse

Tra gli autori è riportato un dipendente di Bayer Pharmaceuticals (produttore moxifloxacina). Un altro autore ha dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da Pfizer e da Otsuka Pharmaceuticals per lo svolgimento di studi su nuovi farmaciantitubercolari.

Dottoressa Sabrina Montagnani e Dottor Marco Tuccori

Riferimentobibliografico

Dorman S.E. et al., Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 273-80.

Riferimentobibliografico

Dorman S.E. et al., Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 273-80.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]