

TUBERCOLOSI: I NUOVI VOLTI DI UNA VECCHIA MALATTIA



CAMPAGNA PER
L'ACCESSO
AI
FARMACI
ESSENZIALI


MEDECINS SANS FRONTIERES
MEDICI SENZA FRONTIERE
Premio Nobel per la Pace 1999

La tubercolosi è sotto controllo?

Decisamente no

Nei paesi ricchi molti considerano la tubercolosi una malattia del passato. In effetti fino agli anni Ottanta gli esperti pensavano che la tubercolosi (TBC) sarebbe stata eliminata nell'arco di qualche decennio.¹

La comunità sanitaria internazionale riteneva che la tubercolosi fosse sotto controllo. Gli antibiotici, sviluppati dal 1940 in poi, sembravano essere efficaci nella cura della malattia. I politici erano convinti che la TBC sarebbe stata un giorno considerata un flagello del passato purché la strategia introdotta dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nota come DOTS (Directly Observed Therapy, Short-Course), venisse correttamente ed efficientemente attuata.

Ma oggi la comunità internazionale riconosce che con circa nove milioni di nuovi casi ogni anno la tubercolosi è tutt'altro che sconfitta. La TBC è potenzialmente una malattia letale. Nel 2006 ha causato la morte di 1.7 milioni di persone – quasi quattro decessi al minuto. La stra-

grande maggioranza dei casi di TBC si verifica nei paesi in via di sviluppo, con 22 paesi ad alta incidenza (perlopiù paesi con reddito medio e basso) nei quali si concentra circa l'80% dei casi totali. Due miliardi di persone – un terzo della popolazione mondiale – sono infettate dal micobatterio.²

In più, questa “malattia del passato” è tornata con **nuovi volti** che stanno mettendo a dura prova le nostre risorse. La rapida diffusione della TBC tra le persone HIV-positive, unitamente alla comparsa e alla diffusione di ceppi di TBC resistenti ai più comuni ed efficaci farmaci impiegati per trattare la malattia, hanno determinato una situazione in cui non solo la TBC non è stata arginata ma sta invece aumentando a livelli esponenziali.

Dopo aver cantato troppo presto vittoria, il mondo sta ora prendendo atto del fatto che la tubercolosi è riemersa e rappresenta una grave minaccia per la salute globale.



Busiwe Beko con la figlia. Sia la madre che la figlia sono infette da MDR-TB, Sudafrica

La TBC è alimentata dalla pandemia dell'HIV

Le persone HIV-positive sono particolarmente vulnerabili alla TBC. Per questa ragione, i tassi di incidenza della TBC sono aumentati vertiginosamente in seguito all'epidemia di HIV, in particolare nell'Africa subsahariana.³

Nei paesi ad alta prevalenza di HIV, il numero di casi di TBC si è quasi triplicato negli ultimi 15 anni. In Sudafrica il 44% dei nuovi casi accertati di TBC sono HIV positivi. A livello mondiale, questa percentuale raggiunge l'8%.⁴ Nei paesi in via di sviluppo la tubercolosi è la principale causa di decesso nelle persone HIV-positive.⁵



In una sola generazione abbiamo assistito alla devastazione del continente africano causata dalla mortale combinazione di HIV e TBC (...).

Contemporaneamente, nell'Europa orientale, un inadeguato sistema di controllo ha creato i ceppi multiresistenti ai farmaci che si sono diffusi in tutta la ex Unione Sovietica e anche altrove (...). Il tasso di incidenza di TBC a livello globale è in continuo aumento.



Dr. Mario Raviglione,

Direttore del Dipartimento Stop TBC - (OMS)

© Alessandra Vilas Boas



Joseph Ramokoatsi, "counsellor" di MSF e paziente con TBC/HIV, Lesotho

I ceppi resistenti ai farmaci si stanno diffondendo a livello globale



Dobbiamo renderci conto che questa malattia non risparmia nessuno: la malattia oggi non ha un unico volto. La gente pensa che la TBC sia una malattia che colpisce prevalentemente uomini, persone anziane, detenuti ma qui noi trattiamo persone di ogni genere, età e condizione sociale comprese molte donne in giovane età.

Dr. Juliet Melzer, MSF, Uzbekistan



Destano anche grande preoccupazione la comparsa e la diffusione geografica di ceppi di TBC resistenti al trattamento con farmaci standard anti-TBC. La resistenza a un solo farmaco è una conseguenza della mutazione genetica naturale all'interno del micobatterio, ma quella a più farmaci è il risultato di trattamenti inadeguati, interrotti o reiterati.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che ogni anno vi siano quasi 490.000 nuovi casi di TBC multiresistente ai farmaci (MDR-TB) e che la diffusione di resistenza ai farmaci sia in costante aumento in Perù, Sudafrica, Cina e India.⁶ Si stima inoltre che 120.000 persone muoiano ogni anno a causa della TBC multiresistente ai farmaci.⁷

Si moltiplicano le difficoltà

Diagnosticare, curare e prevenire la tubercolosi sensibile ai farmaci è abbastanza difficile. Ma quando si deve affrontare la malattia in pazienti che sono anche HIV-positivi o che hanno ceppi resistenti, le difficoltà a livello medico si moltiplicano.



Paziente con DR-TB, Russia

In questo documento raccontiamo, attraverso il nostro lavoro in Africa, nel Caucaso e in Asia, la nostra esperienza con i nuovi volti della TBC: le difficoltà incontrate nel trattare i pazienti con TBC farmacoresistente e i pazienti che presentano la coinfezione da TBC e HIV. Questo documento inoltre sottolinea la limitatezza dei mezzi a nostra disposizione, strettamente legata all'assenza di ricerca per sviluppare nuovi e migliori vaccini, test diagnostici e farmaci per prevenire, individuare e trattare la tubercolosi.



© Stephan Grosse Rueschkamp

Ulbosin, paziente con MDR-TB, Uzbekistan

Cos'è la TBC?

La tubercolosi è una malattia contagiosa che si trasmette per via aerea e si diffonde come un comune raffreddore. È causata da un batterio, il *Mycobacterium tuberculosis* che normalmente attacca i polmoni.

Tuttavia su dieci persone infettate dal batterio solo una sviluppa la malattia perché un sistema immunitario in buone condizioni mantiene l'infezione allo stato latente. Queste infezioni possono riattivarsi anche dopo anni, perfino decenni di distanza, se il sistema immunitario si indebolisce. Ciò spiega perché le persone HIV-positivo, con un sistema immunitario depresso dal virus, sono così vulnerabili alla TBC.

La **forma polmonare di TBC** è caratterizzata da tosse persistente, dispnea e dolori al petto. Una persona con una forma infettiva di TBC, se non trattata, infetterà ogni anno dalle dieci alle quindici persone.

Il micobatterio può attaccare quasi ogni parte dell'organismo, per esempio i linfonodi, la colonna vertebrale o le ossa. Questa è la forma extrapolmonare di TBC ed è più frequente nei pazienti HIV-positivi e nei bambini. Sebbene la TBC extrapolmonare possa non essere contagiosa, è fondamentale diagnosticarla e curarla in tempi rapidi perché tutte le forme della malattia possono essere mortali se non adeguatamente trattate.

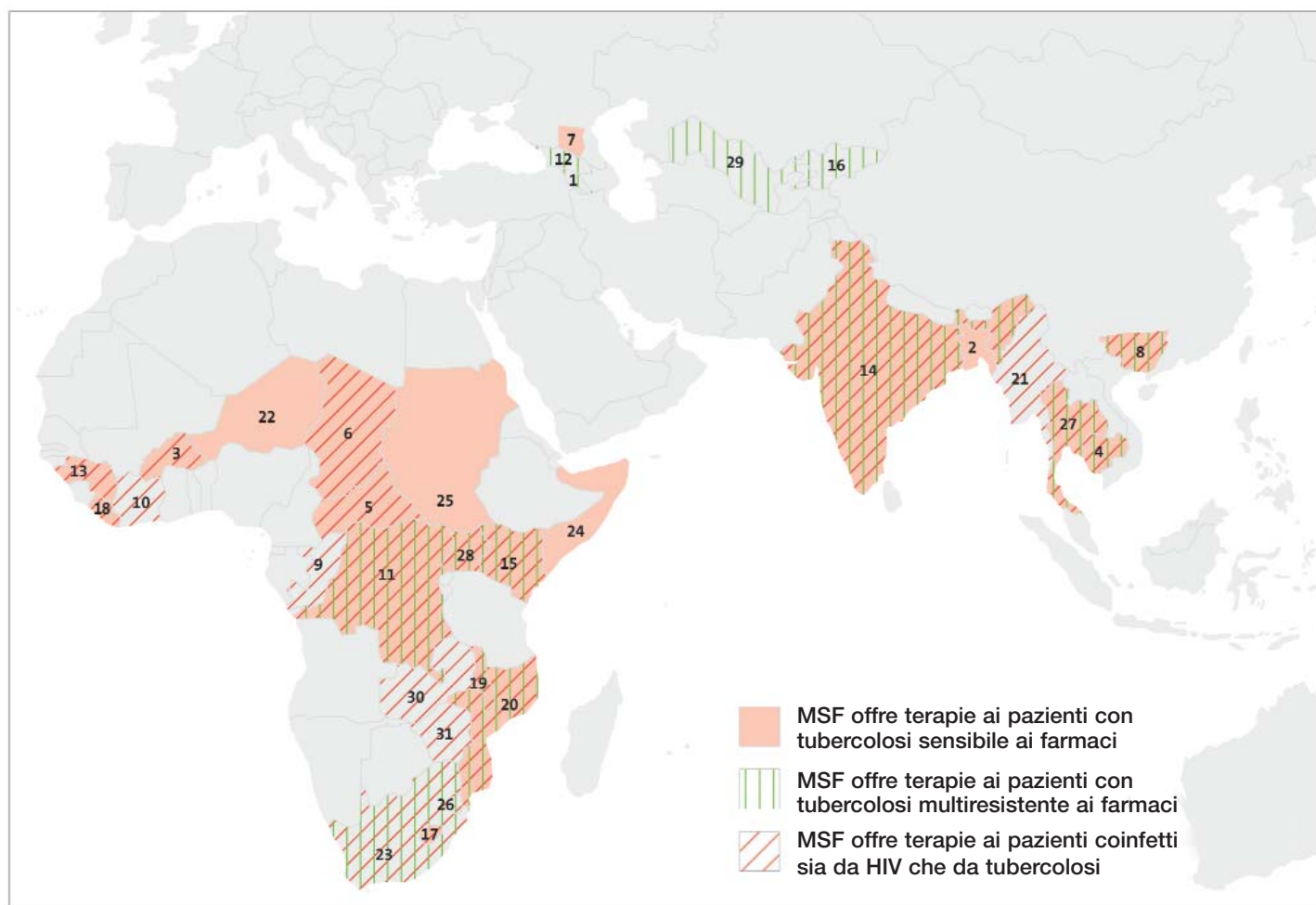
Medici Senza Frontiere (MSF) e la TBC

Trattiamo la tubercolosi da quando abbiamo avviato la nostra attività, oltre 30 anni fa. Attualmente, MSF – spesso al fianco delle autorità sanitarie nazionali – ha curato pazienti in 31 paesi in una grande varietà di contesti, dagli slum urbani alle zone rurali, dalle carceri ai campi profughi.

In molti dei suoi progetti MSF ha cercato di fornire cure integrate ai pazienti con HIV e TBC.

È anche aumentato il numero di pazienti con tubercolosi multiresistente ai farmaci curati da MSF: dagli 11 pazienti del 2001 ai 574 del 2007 in 12 diversi progetti in Uzbekistan, Georgia, Armenia, Kenya e Sudafrica.

Nel periodo 1999-2005, il 52% dei pazienti con TBC farmacoresistente curati da MSF nei progetti in Caucaso, Asia centrale e Thailandia ha completato la terapia o è guarito. Il 12% è deceduto e il 18% ha abbandonato le cure a causa della lunghezza e tossicità. Per i pazienti rimanenti la terapia non ha avuto buon esito o non era ancora stata completata. Questi dati evidenziano le grandi difficoltà legate al trattamento della TBC farmacoresistente persino quando viene fornito con supporto e risorse adeguati.



- | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------|
| 1 Armenia | 11 Rep. Democratica del Congo | 21 Myanmar |
| 2 Bangladesh | 12 Georgia | 22 Niger |
| 3 Burkina Faso | 13 Guinea | 23 Sudafrica |
| 4 Cambogia | 14 India | 24 Somalia |
| 5 Repubblica Centrafricana | 15 Kenya | 25 Sudan |
| 6 Ciad | 16 Kirgizstan | 26 Swaziland |
| 7 Federazione Russa (Cecenia) | 17 Lesotho | 27 Thailandia |
| 8 Cina (Guangxi) | 18 Liberia | 29 Uzbekistan |
| 9 Congo Brazzaville | 19 Malawi | 30 Zambia |
| 10 Costa d'Avorio | 20 Mozambico | 31 Zimbabwe |

Coinfezione HIV/TBC: una battaglia persa?

La mortalità nei pazienti coinfezzati è molto più elevata che nei pazienti affetti solo dalla TBC. Non c'è tempo da perdere: in poche settimane i pazienti potrebbero morire.

Dr. Eric Goemare, MSF, Sudafrica

Le persone con HIV/AIDS, che hanno un sistema immunitario depresso, sono particolarmente vulnerabili alla TBC. Non solo perché vi sono molte più probabilità che sviluppino la TBC attiva ma anche perché la malattia progredisce molto più rapidamente nei pazienti HIV-positivi. La metà dei decessi delle persone HIV-positive è causato dalla TBC.

Tale vulnerabilità provocata da sistemi immunitari indeboliti spiega la grande diffusione della TBC tra le popolazioni dell'Africa subsahariana dove c'è un'alta prevalenza di HIV.

Negli ultimi 15 anni, in questi paesi si sono triplicati i nuovi casi di TBC.⁸ Nel Lesotho, per esempio, dove MSF gestisce un progetto di cura dell'HIV in una clinica rurale, dei 221 pazienti che avevano iniziato la terapia per la TBC nel 2006, il 92% era anche HIV-positivo.



Pazienti nella clinica per TBC/HIV, Cambogia

Test diagnostici inadeguati

Le persone con la coinfezione TBC-HIV presentano spesso sintomi clinici poco chiari e i test diagnostici esistenti non sono in grado di individuare la malattia.

Ricordo un ragazzo che era molto malato. Era HIV-positivo ma non sono riuscito a diagnosticare la TBC. Non tossiva ma stava dimagrendo rapidamente. Abbiamo fatto i test per la TBC: il test dell'espettorato e la radiografia erano negativi. L'unica cosa che mi faceva sospettare che avesse la TBC era l'addome gonfio e pieno di liquido. Volevo curarlo per la TBC ma siccome i test erano negativi, non potevo fargli iniziare la terapia. Alla fine è andato in una grande città dove gli è stata fatta la diagnosi corretta. La mancanza di strumenti diagnostici adeguati che potrebbero funzionare nel nostro contesto ha causato un ritardo di due mesi nella terapia.

Dr. Charles Ssonko, MSF, Zambia

La tecnica più utilizzata per diagnosticare la tubercolosi nei paesi in via di sviluppo è l'esame microscopico del campione di espettorato del paziente per verificare se contiene il micobatterio della TBC. Questo metodo, noto come l'esame microscopico dell'espettorato, è stato sviluppato oltre un secolo fa.

Sebbene relativamente veloce e facile da effettuare in contesti a risorse limitate, il metodo presenta forti limitazioni: individua meno della metà dei casi di TBC ed è, per definizione, incapace di individuare la TBC nelle persone, bambini o molte persone HIV-positive, che hanno difficoltà a produrre una quantità di espettorato dai polmoni sufficiente per l'analisi, oppure la quantità di micobatteri nel loro espettorato è insufficiente e non viene individuata dalla microscopia.⁹ Inoltre questo metodo non è in grado di individuare la forma extrapolmonare di TBC.



Monica, paziente con TBC/HIV, Kenya

L'altra possibilità è quella di fare una radiografia del torace. Ma nelle persone con HIV/AIDS spesso la radiografia non evidenzia le tipiche modificazioni del polmone associate all'infezione da TBC. Conseguentemente in molti pazienti HIV-positivi la tubercolosi non viene diagnosticata: gli strumenti diagnostici sono inadeguati.

Sono necessari test diagnostici più rapidi

Perciò abbiamo disperatamente bisogno di tecniche diagnostiche più adeguate. Attualmente la coltura è considerata la migliore alternativa alla microscopia ed è considerata un *gold standard*. La coltura consiste nell'incubazione (o "crescita") di un campione di espettorato in un reagente o terreno per verificare se contiene il micobatterio della TBC vivo: dà risultati molto più accurati della microscopia. Ma poiché il micobatterio è un organismo a

crescita molto lenta possono essere necessarie anche otto settimane per avere i risultati.

Una diagnosi rapida è cruciale nella tubercolosi: non solo per trattare adeguatamente il paziente nel più breve tempo possibile ma anche per evitare la diffusione della malattia all'interno della comunità.

Esistono anche tecniche di coltura più rapide: una tecnica, la *mycobacterium growth indicator tube* (MGIT) è basata su una coltura liquida al posto del tradizionale terreno di coltura solido. I metodi di coltura liquida sono approvati dall'OMS dal 2007.¹⁰ Tuttavia la tecnica MGIT richiede uno staff molto qualificato, alimentazione elettrica costante, e standard di sicurezza elevati per proteggere i campioni dalla contaminazione ad opera dello staff di laboratorio che li maneggia: cose impossibili da realizzare nei contesti di crisi nei quali operiamo. Anche il reperimento dei componenti, nuove sonde e reagenti liquidi, necessita di una catena dei rifornimenti affidabile che non può essere sempre garantita in questi contesti.

In un progetto pilota in Kenya, in cui fino all'80% dei pazienti di TBC è coinfectato da HIV, MSF sta lavorando con un altro terreno di coltura perfezionato. Il *Thin layer agar* (TLA) abbrevia i tempi di diagnosi a 10 giorni e ha un'affidabilità analoga al MGIT. Il TLA è più economico e meno complesso sotto il profilo logistico della tecnica di coltura MGIT. Tuttavia, sebbene questi fattori fanno del TLA uno strumento diagnostico potenzialmente molto interessante, è ancora una tecnica piuttosto complessa che va effettuata in laboratorio e necessita di una formazione dello staff adeguata.



Coltura per test diagnostico della TBC

Il più vicino possibile al paziente

Gran parte degli strumenti esistenti sono troppo complessi. L'impiego della coltura come principale strumento diagnostico, sebbene dia risultati più accurati della microscopia, presenta tuttavia gravi inconvenienti in quasi tutti i contesti nei quali lavoriamo: l'accesso alla coltura è ancora molto limitato perché la stragrande maggioranza dei pazienti con TBC (circa l'85% secondo le stime) viene trattato in piccole cliniche e postazioni sanitarie nelle quali è disponibile solo l'esame microscopico dell'espettorato o addirittura non è possibile effettuare alcun test. Solo il 15% delle persone viene visitato in strutture sanitarie più attrezzate dove è possibile fare la diagnosi di TBC utilizzando tecniche colturali.¹¹

Quindi gli attuali test diagnostici devono essere migliorati: abbiamo bisogno di strumenti che diano risultati migliori e in tempi più rapidi e che non richiedano una tecnologia troppo elevata.

La terapia: due malattie, un paziente

Attualmente la terapia della tubercolosi è complessa e di lunga durata e richiede una combinazione di antibiotici sviluppati oltre 35 anni fa. La durata eccessiva della terapia (sei-otto mesi di terapia antibiotica) e gli effetti collaterali dei farmaci sono molto pesanti per i pazienti che perciò tendono a non completare il ciclo di cura. Attualmente la strategia di trattamento raccomandata per garantire l'aderenza è la *Directly Observed Therapy* (DOT) nella quale il paziente assume i farmaci sotto il controllo di un operatore sanitario o di un volontario della comunità. Sebbene questa strategia possa aumentare i tassi di guarigione, comporta una grossa mole di lavoro per il personale sanitario ed è molto faticosa per i pazienti che a volte devono percorrere svariati chilometri, ogni giorno per mesi, per raggiungere il centro sanitario dove viene fornita loro la terapia.¹²

In questi contesti, curare i pazienti coinfectati TBC/HIV è ancora più difficile. Quando i farmaci per le due malattie vengono presi in combinazione, può verificarsi una loro interazione che può aumentare gli effetti collaterali o ridurre l'efficacia della terapia. Per esempio, uno dei principali farmaci per la TBC, la rifampicina, diminuisce l'efficacia di uno dei più diffusi antiretrovirali impiegati nella cura dell'AIDS, la nevirapina. Di conseguenza è necessario un regime terapeutico più complesso. Il paziente deve assumere quotidianamente molte più pillole che, se assunte contemporaneamente, possono avere effetti tossici, in particolare a carico del fegato.



Dr. Pheelo Lethola, medico MSF, Lesotho

Integrare le terapie per HIV e TBC



I farmaci per queste due malattie interagiscono. Nei programmi integrati HIV/TBC possiamo tenere sotto controllo questo problema perché sappiamo esattamente quali farmaci assume il paziente e se necessario possiamo eliminare i farmaci che non vanno bene per lui.



Dr. Gilles Van Cutsem, MSF, Sudafrica

In considerazione degli alti rischi di coinfezione nei contesti in cui vivono numerose persone HIV-positive, è ormai evidente che il trattamento delle due malattie debba essere integrato in modo tale che il paziente possa beneficiare della diagnosi precoce di entrambe le malattie e che possa essere garantito un efficace monitoraggio delle terapie combinate.

MSF ha predisposto i *one stop shops*, cliniche dove è possibile curare i pazienti per entrambe le malattie. Questa soluzione presenta dei vantaggi sia per il personale sanitario che per i pazienti cui viene garantita sia una rapida diagnosi delle due malattie che un efficace monitoraggio delle due terapie.

Tuttavia, nonostante l'OMS e altri organismi si siano pronunciati con chiarezza riguardo all'importanza di implementare un approccio integrato,¹³ i programmi per TBC e HIV continuano a essere distinti nella maggior parte dei contesti. Nel 2006, meno dell'1% delle persone con HIV/AIDS è stato sottoposto anche al test per la tubercolosi.¹⁴

Vivere con due malattie infettive: coinfezione HIV/TBC



Non è facile prendere tutti i farmaci. Per la TBC prendo due compresse ogni mattina alle 6 e per l'HIV prendo una pillola al mattino e tre alla sera. Ho dolori alle gambe e mal di testa e a volte non ho proprio voglia di prendere i farmaci ma faccio del mio meglio.



Margaret, 40 anni, Nigeria.
Ha una coinfezione TBC/HIV



Alison è morta sei mesi dopo che le avevano diagnosticato entrambe le malattie. Era già troppo malata perché la terapia potesse aiutarla. Quando è morta le hanno tolto dal petto cinque litri di liquido. E' morta in un modo terribile. Penso che se le avessero fatto prima la diagnosi e fosse andata alla clinica per la terapia oggi sarebbe viva. Alison era una brava persona, mi manca tantissimo. Ha lasciato quattro bambini.



Sarah parla di sua sorella Alison, 29 anni,
morta a causa della coinfezione di HIV/TBC in Zambia

© Chris de Bode



Paziente con TBC/HIV insieme alla moglie, Myanmar



Bharat Terde, paziente con TBC/HIV India



Ora sto bene. Ho passato un brutto periodo ma sono sopravvissuto. Quando vedo qualche paziente che non vuole fare il test per la TBC o l'HIV cerco sempre di convincerlo. Gli porto il mio esempio. Un tempo ero molto malato ma ora sono forte come un toro. Vorrei dire agli altri pazienti coinfezzati che la vita vale la pena di viverla, che dovrebbero curarsi. Hai una vita sola, dovresti sfruttare questa opportunità e farti curare. Senza la cura moriranno. E questo è totalmente inutile.



Masautso, 37 anni, Volontario della comunità, Zambia,
aiuta a individuare e curare i pazienti con TBC e HIV.
Ha avuto la coinfezione TBC/HIV



Avevo diarrea, febbre e i linfonodi ingrossati. Pensavo che sarebbe passata perciò non facevo niente ma diventavo sempre più debole. Avevo il sospetto che fosse TBC ma non potevo permettermi la terapia. Avevo sentito parlare della clinica di MSF dove ti danno la terapia gratuitamente. La diagnosi ha confermato la TBC e ho iniziato la terapia. All'inizio avevo dei giramenti di testa e il formicolio alle mani. Quando mi hanno detto che ero HIV positiva ero a pezzi. Ora ogni mese vado alla clinica per prendere le pillole. Se prendo le pillole andrà tutto bene. Non voglio pensare alla morte. Se prendo le pillole regolarmente posso avere una vita normale e prendermi cura dei miei figli.



Lucy, 32 anni, Myanmar. Sta prendendo i farmaci ARV per l'infezione da HIV e ha terminato la terapia per la TBC un mese prima dell'intervista

La tubercolosi farmacoresistente

Cos'è la resistenza ai farmaci e come si sviluppa?

Nel caso della tubercolosi, la resistenza a un farmaco si sviluppa attraverso una mutazione dei geni all'interno del batterio, causandone una ridotta efficacia. Sebbene questo sia un fenomeno naturale, i micobatteri resistenti si moltiplicheranno solo in presenza del farmaco in questione.

La resistenza si può anche sviluppare se i batteri sono sottoposti ai farmaci a causa di sottodosaggio, perché la terapia non viene effettuata per il periodo richiesto o perché la terapia viene sospesa. In tutti questi casi è probabile che la terapia fallisca e la malattia riemerge in forma più resistente, il che significa che un numero più esiguo di farmaci sarà efficace contro quei batteri.

Ma c'è anche la possibilità di un'infezione diretta con ceppi resistenti. Poiché la TBC è una malattia che si trasmette per via aerea, un paziente può contrarre la TBC farmacoresistente attraverso il contatto diretto con un'altra persona già ammalato con un ceppo farmacoresistente. Desta preoccupazione il rapido aumento dei casi

di persone che vengono infettate direttamente con questa modalità. Per esempio a Tashkent in Uzbekistan, il 15% dei nuovi casi di MDR-TB sono casi primari, cioè il ceppo resistente è stato contratto direttamente da un'altra persona con MDR-TB.¹⁵

La diagnosi: stabilire quali farmaci funzionano e quali no

“

Fondamentalmente la TBC farmacoresistente è ovunque. E quando cerchi di combatterla inevitabilmente devi scontrarti con la scarsità di test diagnostici e di farmaci. Inoltre sempre più pazienti hanno la TBC farmacoresistente e vengono da noi con forme sempre più resistenti della malattia.

”

Dr. Juliet Melzer, MSF, Uzbekistan



Paziente con MDR-TB, Lesotho



Paziente con MDR-TB, Cambogia

Molti paesi in via di sviluppo non sono consapevoli dell'incidenza della resistenza ai farmaci tra la popolazione affetta da TBC. Un fattore importante è la difficoltà legata alla diagnosi dei ceppi farmacoresistenti.

Individuare la farmacoresistenza significa non soltanto scoprire se una persona ha o meno la TBC ma anche stabilire a quali farmaci il paziente è diventato resistente. Per ogni singolo paziente esiste un diverso pattern di resistenza. Alcuni programmi prevedono l'utilizzo di una combinazione standard di farmaci per la MDR-TB, ma per poter somministrare la migliore terapia al paziente, deve essere effettuato un accurato profilo della resistenza ai farmaci di ciascun paziente.

I processi diagnostici che consentono agli operatori sanitari di stabilire quali farmaci funzionano per i batteri della TBC in un determinato paziente e quali non funzionano, sono i **test di sensibilità ai farmaci** o DST. Questi risultati non possono essere ottenuti con la microscopia o con le radiografie ma attraverso alcuni metodi colturali.

Un campione di espettorato viene messo una prima volta in coltura per far crescere i micobatteri della TBC, come descritto nel capitolo precedente. In seguito i batteri vengono esposti a vari farmaci anti-TBC. Dopo un certo periodo di tempo i batteri vengono riesaminati per vedere quali farmaci hanno avuto effetto. Se i micobatteri sono cresciuti ancora possiamo concludere che sono resistenti agli effetti del farmaco. Se però i micobatteri sono stati distrutti concludiamo che i farmaci sono ancora efficaci.

Ciò potrebbe consentire agli operatori di determinare i pattern di resistenza di un paziente ma questo metodo presenta tutti i problemi legati alla coltura che abbiamo descritto precedentemente: si basa sui campioni di espettorato per cui la tecnica presenta delle limitazioni per quei pazienti che non sono in grado di produrre l'espettorato o in quelli con TBC extrapolmonare. Si tratta di una metodologia complessa, che necessita di un laboratorio ben attrezzato e di personale qualificato e quindi non è quasi mai disponibile nei paesi in via di sviluppo e sicuramente non disponibile nei contesti più remoti. Inoltre è una tecnica che necessita di almeno 8-12 settimane, un periodo troppo lungo per pazienti che hanno bisogno di cure urgenti.

Le tecniche più moderne che analizzano il DNA del micobatterio risolverebbero quest'ultimo problema perché danno risultati in meno di 48 ore. Ma si tratta di tecniche altamente sofisticate mentre è necessario uno strumento diagnostico della TBC che possa essere utilizzato il più vicino possibile al paziente in qualsiasi contesto, anche il più remoto.

La terapia: un peso terribile



Ho terribili mal di testa, vertigini e perdita di appetito. Ora va meglio ma ci sono stati momenti in cui volevo solo morire. Mi sentivo molto stanco e depresso. Forse erano i farmaci o forse la lunghezza della terapia ma credevo di non farcela.



Sarsenbai Menglibaev, paziente con MDR-TB, Uzbekistan



Sarsenbai Menglibaev con la sua famiglia, Uzbekistan

La cura della TBC farmaco-resistente è notoriamente pesante per i pazienti e presenta grandi difficoltà per i programmi sanitari. Quasi tutti i farmaci di seconda linea impiegati nella cura della TBC farmaco-resistente sono relativamente efficaci contro i bacilli e la terapia ha una durata di quasi due anni. I pazienti devono fare iniezioni giornaliere per un periodo di sei mesi e assumere una manciata di farmaci diversi una o due volte al giorno per ulteriori diciotto mesi, a volte anche di più. La terapia presenta inoltre numerosi effetti collaterali che necessitano di ulteriore controllo medico.¹⁶

Una terapia così complessa è molto onerosa per i pazienti: molti devono lasciare il lavoro per portare a termine la terapia. I pazienti che vengono ricoverati nel corso della terapia sono isolati dalle famiglie e ciò può provocare problemi psicologici ed economici.

La tossicità dei farmaci è forse l'aspetto più importante della terapia della TBC farmaco-resistente (vedi box a pag.13). La gravità degli effetti collaterali è stata paragonata alla chemioterapia per il cancro con la differenza che la terapia per la MDR-TB non viene somministrata a cicli ma ininterrottamente per un periodo di oltre due anni. Se alla lunghezza della terapia si aggiunge un elenco sterminato di effetti collaterali, non sorprende che molti pazienti interrompano la cura, considerando la terapia un male peggiore della malattia.



Spieghiamo ai pazienti che per curare la MDR-TB devono prendere farmaci che hanno un effetto bomba per ripulire l'organismo una volta per tutte. Per fare questo ci vuole tempo perché i batteri responsabili della TBC sono terribili e possono nascondersi in tutto l'organismo. Quando ricompaiono sono anche più temibili. Ma a volte non basta. Inevitabilmente ci saranno persone che interrompono la terapia. Per noi è motivo di enorme frustrazione.

Dr. Adrien Marteau, MSF, Georgia/Abkhazia



I dati dei progetti di MSF in Georgia, Armenia, Uzbekistan e Thailandia indicano un tasso di abbandono della terapia del 18%. Per far fronte a queste difficoltà, MSF ha cercato di migliorare la situazione introducendo metodi di cura ambulatoriali e offrendo ai pazienti sostegno psicologico ed economico. Abbiamo imparato che possiamo aiutare i pazienti a superare le barriere economiche e sociali che impediscono loro di proseguire la terapia.

In molti progetti la percentuale di pazienti guariti e che hanno completato la terapia è inferiore al 50%, in particolare nei pazienti coinfettati HIV/TBC,¹⁷ anche se in alcuni programmi la percentuale di successo della terapia raggiunge il 66%.

Desta particolare preoccupazione il fatto che anche quando è disponibile la migliore terapia, alcuni pazienti con TBC farmaco-resistente continuano a sviluppare ulteriori resistenze ai farmaci. I dati provenienti dal nostro progetto in Georgia/Abkhazia indicano che il 13% dei pazienti con MDR-TB ha continuato a sviluppare la TBC farmaco-resistente o la XDR-TB malgrado gli sforzi fatti da MSF per fornire i più alti standard di cura. Analogamente in Uzbekistan l'analisi di una coorte di pazienti di MDR-TB ha rivelato che il 6% dei pazienti aveva sviluppato la XDR-TB mentre era in terapia.¹⁸

Le difficoltà pratiche rendono impossibile la diffusione delle terapie

I programmi di assistenza sanitaria devono anche far fronte alle difficoltà logistiche. Spessissimo i farmaci di seconda linea per la cura della TBC farmaco-resistente sono prodotti da un unico fornitore. Di conseguenza, gli operatori sanitari devono spesso aspettare la fornitura di un farmaco e le scorte possono esaurirsi: la sospensione delle terapie ha effetti disastrosi sui pazienti e alimenta ulteriormente la resistenza ai farmaci.



Kairat, paziente con MDR-TB, Uzbekistan

Inoltre il costo economico del trattamento della TBC farmaco-resistente è molto alto se paragonato al trattamento della TBC sensibile ai farmaci. Poiché il numero di pazienti farmaco-resistenti che sono in terapia è ancora piuttosto basso, le aziende farmaceutiche che producono i farmaci, a fronte di una domanda contenuta, non hanno interesse a ridurre i costi. In più questi farmaci sono complessi da produrre e utilizzano composti costosi.

Alcuni programmi di cura hanno accesso a farmaci di qualità garantita a prezzi scontati attraverso un'iniziativa dell'OMS, la *Green Light Committee* (GLC). Per questi programmi il costo medio di una terapia della durata di due anni si aggira intorno ai 2.000 dollari.¹⁹ I farmaci acquistati al di fuori di questa procedura costano molto di più: in Cambogia, per esempio, MSF ha pagato circa 7.300 dollari per ogni ciclo di trattamento del paziente.

I finanziamenti sono disponibili principalmente attraverso il *Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria*, ma i governi dovrebbero considerare il trattamento della MDR-TB come una priorità.

Questi fattori tutti insieme spiegano perché solo il 10% dei nuovi casi di MDR-TB vengono trattati ogni anno e meno del 2% riceve farmaci di seconda linea, di qualità garantita, attraverso il meccanismo del *Green Light Committee* dell'OMS.²⁰

DR, PDR, MDR, XDR: i molti volti della TBC resistente

Il termine TBC farmaco-resistente o DR-TB viene utilizzato per descrivere quei ceppi di TBC che mostrano resistenza a uno o più farmaci di prima linea.

I pazienti infetti da ceppi di tubercolosi resistenti ad (almeno) due dei più efficaci antibiotici di prima linea usati per curare la TBC, cioè la rifampicina e l'isoniazide, hanno la cosiddetta **TBC multiresistente ai farmaci o MDR-TB**.

Le persone affette da MDR-TB che presentano anche una resistenza ai farmaci di seconda linea, tra i quali almeno un farmaco della classe fluorochinoloni e uno dei farmaci iniettabili, sono definite come affette da **tubercolosi ad estesa farmaco-resistenza o XDR-TB**.

Tutte le forme di resistenza a più di un antibiotico di prima linea e che non sono né la MDR-TB né la XDR-TB vengono definite **TBC pluri-resistente o PDR-TB**.

I pazienti possono essere infettati da ceppi con un ampio raggio di possibili combinazioni di resistenze farmacologiche. Sebbene vengano classificati come DR-PDR-MDR-e XDR, essi rappresentano la stessa malattia ma richiedono farmaci diversi.



Paziente con TBC, Cambogia



Farmaci per la MDR-TB

La difficile realtà della terapia per la DR-TB

Qui di seguito vengono illustrati alcuni degli effetti collaterali dei farmaci di seconda linea per la TBC - va notato che non tutti i farmaci sottoelencati vengono assunti contemporaneamente dai pazienti di DR-TB.

Acido para-aminosalicilico

Sviluppato nel 1946.

Due bustine di granuli al giorno da prendere in soluzione liquida.

L'acido Para-aminosalicilico o PAS è uno dei farmaci più odiati dai pazienti con la TBC MDR. Molti pazienti hanno nausea e vomito così forti da arrivare all'anoressia. In alcune aree, si sono verificati i cosiddetti "PASer strike" in cui i pazienti si rifiutano di assumere il farmaco.

Cicloserina

Sviluppato nel 1952.

Da due a tre capsule al giorno per un minimo di 24 mesi. La cicloserina causa frequentemente cefalea e vertigini. E in rare occasioni può provocare modificazioni della personalità e comportamenti aggressivi o depressione oltre a disturbi psicotici - i pazienti dicono di sentire delle voci e hanno allucinazioni. Talvolta la terapia deve essere sospesa quando si teme che il paziente possa tentare il suicidio.

Kanamicina

Sviluppato nel 1952.

Una iniezione per via intramuscolare al giorno per almeno sei mesi.

Le iniezioni di kanamicina sono molto dolorose in particolare quando il paziente è deperito a causa della malattia e ha pochi muscoli, un fattore che aumenta la possibilità di infezione in seguito all'iniezione. I pazienti che assumono il farmaco possono inoltre avere giramenti di testa e vertigini. Il farmaco può provocare sordità permanente.

Etionamide

Sviluppato nel 1956.

Da due a tre compresse al giorno per l'intero ciclo di cura. L'etionamide provoca nausea, diarrea, vomito, forte mal di testa e infezioni orali e gengivali. Se preso in combinazione con il PAS, i pazienti possono avere pressione bassa, fino a sensazioni di letargia completa, affaticamento e debolezza. Il farmaco può anche provocare sporadici attacchi psicotici.

Capreomicina

Sviluppato nel 1963.

Una iniezione al giorno per almeno sei mesi.

E' un'alternativa alla kanamicina, e viene somministrata con una dolorosa iniezione quotidiana. La capreomicina può provocare reazioni allergiche; può anche provocare una perdita di udito che può condurre alla sordità parziale o totale.

“Se vuoi vivere, devi terminare il ciclo di cura”

La terapia per la MDR-TB in Armenia

Il rapporto OMS del 2008 relativo a controllo sulla farmacoresistenza indica come il Caucaso sia uno dei punti caldi della MDR-TB a livello globale. Nel settembre del 2005, MSF e il Ministero della Sanità armeno hanno avviato un progetto di cura per la tubercolosi farmacoresistente, il primo e unico, nella capitale Yerevan.

N.L. è stato il primo paziente ad aver completato la terapia, durata quasi due anni.

“All’inizio non immaginavo tutte queste difficoltà” dice N.L. “Volevo solo curarmi e tornare a casa dalla mia famiglia. Ma è stato un processo lungo e faticoso”.

Per quasi 15 anni N.L. si era curato per la TBC in modo discontinuo. Dopo anni di tentativi falliti nel seguire un regime terapeutico rigoroso e impegnativo, i batteri della TBC nel suo organismo avevano gradualmente sviluppato una resistenza ai farmaci. Per paura di infettare sua moglie e suo figlio, viveva separato da loro. Non aveva detto ai suoi vicini della malattia a causa della crudele emarginazione legata alla TBC.. Nel frattempo le sue condizioni continuavano a peggiorare.

Ma N.L. è stato tra i pochi fortunati che hanno potuto iniziare la terapia nel progetto sostenuto da MSF, nell’ottobre 2005.

La terapia nell’unità DR-TB che si trova alla periferia di Yerevan, prevede l’assunzione di una combinazione di 20 pillole al giorno, oltre a una dolorosa iniezione al mattino, per sei mesi.

“Dopo tre mesi di terapia ospedaliera, ho cominciato ad avere gli effetti collaterali” racconta N.L. “Sensazione di debolezza, giramenti di testa, nausea, affaticamento, cambiamenti di umore, dispnea. Era talmente intollerabile che solo la vista dei farmaci mi provocava la nausea”.

Con altri 20 mesi di terapia davanti, N.L. era già allo stremo. La sua battaglia quotidiana faceva passare in secondo piano qualsiasi eventuale beneficio della terapia.

“N.L. riceveva spesso la visita del figlio, che lo ha aiutato moltissimo a superare il senso di isolamento che provava in ospedale” racconta un volontario di MSF. “Anche la nostra équipe, assistenti sociali, psicologi, il medico e l’infermiere lo incoraggiavano su vari fronti”.

Dopo sette mesi di ospedale, l’espettorato di N.L. è finalmente risultato negativo. Nel suo organismo non venivano più riscontrati i batteri della TBC e N.L. è stato dimesso. Non era ancora guarito ma poteva andare a casa,

dalla sua famiglia e continuare ad assumere ambulatorialmente la terapia in una clinica di Yerevan. Ma la storia non finisce qui: N.L. ha iniziato la terapia ambulatoriale con grande difficoltà.

“Ero felice di lasciare l’ospedale e tornare dalla mia famiglia. Ma con gli effetti collaterali andare ogni giorno al policlinico per molti mesi, con la calura estiva e il freddo invernale non era facile. Pensavo che non ce l’avrei mai fatta”.

L’équipe di MSF, con l’aiuto di suo figlio, ha continuato a incoraggiarlo e a sottolineare l’importanza di continuare la terapia. L’équipe gli ha anche offerto sostegno sociale vale a dire pacchi di cibo per garantirgli una dieta bilanciata, indennità di viaggio perché doveva raggiungere ogni giorno il policlinico, legna per i mesi più freddi e counselling psicologico quando era necessario.

Dopo mesi di grande sforzo da entrambe le parti, N.L. ha cominciato a credere nell’efficacia e nei benefici della terapia. Nel tempo il suo atteggiamento è cambiato.

“Volevo fortemente portare a termine la terapia per cui ho continuato a prendere i farmaci regolarmente. Se vuoi vivere, devi terminare il ciclo di cura”.

Fino al termine della terapia, N.L. è andato ogni giorno al policlinico e non ha mai saltato una dose.

In Armenia, dove le risorse per l’assistenza sanitaria sono tra le più limitate dei paesi della ex Unione Sovietica, MSF copre l’intero costo della terapia e i soli farmaci di seconda linea costano oltre 9.000 euro per ogni paziente di DR-TB.

Ad oggi MSF ha inserito oltre 160 pazienti con TBC pluri-resistente, multiresistente o ad estesa farmacoresistenza all’interno di programmi terapeutici nella capitale Yerevan. Di questi pazienti, 20 hanno completato la terapia con successo, 11 sono deceduti e 21 hanno abbandonato la terapia. Gli altri sono ancora in terapia.



Medico MSF, Armenia

“La tempesta perfetta”: quando TBC farmacoresistente e coinfezione da HIV/TBC entrano in collisione



Curare la MDR-TB e l'HIV contemporaneamente è molto frustrante a causa dell'interazione dei farmaci e per i fortissimi effetti collaterali, per non parlare della quantità di pillole che i pazienti devono assumere ogni giorno. E' una battaglia persa con gli strumenti oggi a nostra disposizione e nei posti in cui vediamo dilagare l'HIV/AIDS. La prospettiva che la MDR-TB si diffonda in un lampo è terribile ma anche molto probabile.



Dr. Liesbet Ohler, MSF, Kenya

Quando la TBC farmacoresistente colpisce le popolazioni vulnerabili che sono anche HIV-positive si creano i presupposti per una “tempesta perfetta” e le conseguenze sono catastrofiche. Il mondo è diventato consapevole di questa minaccia nel 2006 quando in un ospedale di KwaZulu-Natal in Sudafrica 52 pazienti su 53, tutti coinfezati da HIV e con ceppi di TBC ad estesa farmacoresistenza, sono morti prima che fosse possibile fare una diagnosi e fornire loro una terapia.²¹

MSF ha visto per la prima volta la TBC farmacoresistente nei paesi dell'Europa orientale e nella ex Unione Sovietica dove il problema della MDR-TB si è presentato

per la prima volta e dove erano già presenti infrastrutture per la cura della TBC.

Tuttavia con il diffondersi della TBC e l'incremento della popolazione HIV-positiva dell'Africa subsahariana, il quadro è completamente diverso. L'infrastruttura sanitaria in questi paesi – già travolta da circa 5.5 milioni di persone HIV-positivo nel solo Sudafrica²², per non parlare delle altre malattie-, non è equipaggiata per affrontare la situazione.

Isolamento del paziente – una strategia controproducente

Alcuni paesi – come il Sudafrica – hanno adottato una strategia a livello nazionale secondo la quale i pazienti di DR-TB vengono isolati dal resto della comunità. I pazienti cui è stata diagnosticata la malattia vengono ricoverati in centri di cura regionali per almeno sei mesi, solitamente in reparti comuni. La motivazione principale è che per ridurre la trasmissione all'interno della comunità occorre “isolare” i pazienti. Tuttavia vi sono scarse prove che una prolungata ospedalizzazione migliori l'aderenza e la prevenzione della trasmissione. Inoltre questa politica solleva difficili questioni morali. Esiste una serie di ragioni per cui l'isolamento non può continuare ad essere la regola generale per tutti i pazienti.

© Ivan Sigal



Una paziente con MDR-TB visitata da un medico MSF, Uzbekistan



Campagna contro la TBC, Khayelitsha, Sudafrica

In primo luogo i servizi sanitari, poveri di risorse e oberati di richieste, non possono fornire le necessarie strutture, con il risultato che molti pazienti vengono tenuti in attesa e non vengono curati.

In secondo luogo, vi sono evidenze del fatto che i pazienti confinati in queste strutture sanitarie trasmettono la malattia agli altri degenti, anche quando seguono terapie di seconda linea.²³

Ma il motivo principale per cui non si deve portare avanti questa blanket policy dell'ospedalizzazione è che moltissimi pazienti non tollerano l'isolamento in ospedali specializzati in zone remote. Essi infatti possono perdere i mezzi di sostentamento e la separazione dalla loro fami-

glia renderà insopportabile la terapia. Ciò potrebbe provocare l'abbandono della terapia con gravi conseguenze per se stessi con il rischio di diffondere l'infezione nella loro comunità. Inoltre l'isolamento potrebbe dissuadere la gente dall'andare a farsi diagnosticare la malattia e quindi incrementare la trasmissione all'interno delle comunità.²⁴

Nella comunità: i progetti pilota di cure integrate di MSF

Per queste ragioni a Khayelitsha, una città vicino Città del Capo in Sudafrica, MSF e le autorità sanitarie locali hanno sviluppato un approccio insieme alla comunità per il trattamento di pazienti affetti da TBC farmacoresistente – la maggior parte dei quali sono anche HIV-positivi.

Questo modello di assistenza presenta anche delle difficoltà: occorre formare il personale sanitario locale per migliorare la compliance dei pazienti, modificare le condizioni degli alloggi per ridurre il rischio di trasmissione ai familiari, rintracciare velocemente i pazienti che abbandonano la terapia e sensibilizzare le persone sulla malattia, su come può essere trattata e su come limitarne la diffusione.

Si spera che attraverso questo modello di assistenza la malattia sarà diagnosticata a un maggior numero di pazienti e curata con successo, se vengono aiutati a seguire la terapia nelle loro case e nelle loro comunità.



Dr. Liesbet Ohler, medico MSF, Kenya

Intervista al dr. Cheryl McDermid, team leader dell'equipe di MSF per la tubercolosi farmacoresistente a Khayelitsha, Sudafrica

Dopo aver diagnosticato la malattia, offriamo counselling al paziente, gli spieghiamo cos'è la malattia in modo che sia consapevole che può guarire e gli spieghiamo anche come evitare la trasmissione ad altre persone. Ciò viene fatto da un counsellor di MSF con il supporto di un educatore, entrambi ex pazienti con la DR-TB e quindi in grado di consigliare il paziente perché hanno avuto la stessa esperienza.

Una seconda riunione viene fatta nella casa del paziente insieme ai familiari. Di nuovo, viene spiegata la malattia, la sua trasmissione e il trattamento, e come ridurre i rischi di trasmissione dentro casa. A volte MSF aiuta la famiglia fornendo uno spazio separato per dormire o installando una finestra. Curiosamente, le tante capanne di lamiera ondulata di Khayelitsha consentono una adeguata ventilazione grazie ai numerosi buchi presenti nella lamiera.

Tutti i pazienti sono invitati a unirsi a un gruppo di sostegno che si incontra settimanalmente. I gruppi sono molto validi per incoraggiare i pazienti a iniziare la terapia – pos-

sono vedere e parlare con gente che è in terapia da molto più tempo e confrontarsi con gli altri sulle difficoltà della terapia.

I pazienti ricoverati ricevono ogni due settimane la visita di un counsellor di MSF. Queste visite mitigano il senso di abbandono del paziente e il counsellor è una sorta di collegamento tra il paziente e la famiglia.

La maggioranza dei pazienti con DR-TB non necessita di assistenza ospedaliera intensiva. Per fornire assistenza sub-intensiva stiamo allestendo una piccola struttura con una capienza di 12 posti letto. L'obiettivo sarà quello di fornire terapie ambulatoriali e terapie a pazienti ricoverati per poche settimane in un ambiente più vicino alla famiglia e agli amici del paziente. Inoltre i pazienti incurabili ricevono cure palliative nella struttura e possono trascorrere gli ultimi giorni di vita vicino ai loro cari.

Il punto fondamentale del nostro approccio è quello di consentire ai pazienti di stare a casa o vicino casa e, per quanto possibile, di riprendere una vita normale e autonoma.

Nel 2008, su quasi 6.000 persone con diagnosi di TBC a Khayelitsha, 196 erano affette da DR-TB. Il 74% dei pazienti con DR-TB era anche HIV-positivo.



Conclusioni e raccomandazioni



Stiamo sottovalutando l'urgenza di un maggiore investimento nella ricerca e sviluppo che garantisca che la scienza base della TBC venga poi trasferita in farmaci più nuovi che possano ridurre e migliorare il trattamento e i test diagnostici da utilizzare in contesti poveri di risorse.



Dr.Tido von Schoen-Angerer, MSF Campagna per l'Accesso ai Farmaci Essenziali

MSF chiede un maggiore accesso alle cure

È necessario un grande sforzo volto a garantire che un maggior numero di pazienti abbia accesso a terapie adeguate. Ciò significa:

Aumentare l'accesso a test diagnostici più adeguati

Fino a quando non sarà sviluppato un test diagnostico per la TBC, facile da usare e point of care, l'unica alternativa è quella di aumentare l'accesso agli strumenti a nostra disposizione. Devono essere predisposte strutture

per l'esame colturale della TBC ovunque sia possibile. Sarà necessario anche un significativo sforzo a livello nazionale e internazionale per costruire strutture per i laboratori al fine di implementare con successo la raccomandazione OMS di sottoporre a screening i pazienti a rischio di DR-TB. I tassi di MDR-TB in molte aree del mondo sono sufficientemente elevati da giustificare l'impiego di routine del test DST per tutti i nuovi pazienti di TBC. Nelle persone HIV-positive il DST dovrebbe essere effettuato il più possibile all'inizio della terapia antitubercolare per evitare la mortalità dovuta a DR-TB non riconosciuta. Nello screening iniziale della DR-TB le metodiche DST dovrebbero essere utilizzate quando è possibile.²⁵

Rendere prioritaria la TBC ed estendere i programmi di trattamento della TBC farmacoresistente

L'attuale incremento è troppo lento per poter raggiungere l'obiettivo globale di trattare 1.6 milioni di pazienti con MDR e XDR-TB entro il 2015.²⁶ Inoltre questo obiettivo globale non include tutti i nuovi pazienti di MDR-TB: con



Muynaq, paziente con TBC, Uzbekistan



Murat Eidergetsov, paziente con MDR-TB, Uzbekistan

oltre 1 milione di persone già affette da MDR-TB e al ritmo di 490.000 nuovi casi all'anno, le persone che avranno bisogno di cure saranno molte di più. Poiché l'obiettivo di incrementare il trattamento non è realistico con gli strumenti oggi a nostra disposizione, sono necessari maggiori sforzi per estendere i programmi in tempi rapidi.

Come per il controllo del tabacco, la MDR-TB richiede una risposta internazionale. Un accordo internazionale sulla TBC, con una attenzione speciale al controllo e al trattamento della MDR-TB, rafforzerebbe il ruolo dell'OMS nei confronti di quei paesi che non stanno prendendo provvedimenti per il controllo dell'epidemia di MDR-TB. Inoltre l'accordo aumenterebbe l'attenzione politica sul problema della MDR-TB.

Sono necessari nuovi modelli di trattamento, incluso il follow up del paziente all'interno della comunità, in particolare in contesti ad alta prevalenza di MDR-TB/HIV perché l'attuale modello centrato sull'ospedale, non è applicabile in molti sistemi sanitari.

Eliminare le barriere che impediscono la fornitura di farmaci di seconda linea

Per ridurre i costi dei farmaci e aumentare la fornitura dei farmaci di seconda linea, è necessario individuare più di un produttore, di qualità garantita, per ogni farmaco necessario in un regime di seconda linea. L'incremento globale del trattamento della MDR-TB dovrebbe aumentare i volumi in modo tale da attirare altri produttori e ridurre i prezzi grazie all'economia di scala e alla concorrenza.

È necessaria la leadership dell'OMS per garantire che i farmaci che essa raccomanda per il trattamento di seconda e terza linea continuino a essere inviati ai programmi per la MDR-TB anche quando non c'è alcuna regolamentazione in merito.



Staff MSF, Kyrgyzstan

Integrare la cura per TBC e HIV

Il trattamento della TBC è drammaticamente indietro proprio dove è più necessario: in Africa. Devono essere disponibili test e assistenza per l'HIV di routine per i pazienti con TBC e tutti i pazienti HIV-positivi devono essere sottoposti a screening e avere accesso a diagnosi precoce e trattamento della TBC.

MSF chiede un maggiore impegno nella ricerca sulla TBC e un nuovo modello per l'innovazione e l'accesso

I più grandi ostacoli che oggi incontriamo per trattare e individuare la TBC sono dovuti all'inadeguatezza degli strumenti a nostra disposizione.

Non è stato fatto abbastanza. Nonostante la presenza di nuovi attori e nuove iniziative nel campo della ricerca diagnostica della TBC, gli sforzi di ricerca e sviluppo sono ancora insufficienti e quindi non in grado di produrre test diagnostici adeguati ai bisogni sanitari più urgenti. Abbiamo bisogno di test più accurati della coltura e della microscopia, che diano risultati rapidi e che siano semplici, in modo tale da poter essere impiegati anche nei contesti più remoti.

Anche se negli ultimi dieci anni la situazione è notevolmente migliorata, la produzione di farmaci per la TBC è ancora relativamente debole. Attualmente sono allo studio circa 40 composti per la cura della TBC.²⁷ A prima vista potrebbe sembrare un dato positivo ma se lo paragoniamo ai 171 farmaci per la gestione del dolore²⁸ e ai 371 farmaci per le malattie cardiovascolari²⁹ attualmente in fase di sperimentazione clinica, nelle sole aziende farmaceutiche statunitensi, risulta del tutto evidente come ricerca e sviluppo per la TBC siano trascurate.

Inoltre i tassi di abbandono nella sperimentazione clinica indicano che in media solo un composto su 20 supera lo stadio di sviluppo mentre gli altri 19 vengono abbandonati.³⁰

La ricerca sui vaccini della TBC ha fatto dei passi in avanti e oggi ci sono dei vaccini in fase di preparazione. Tuttavia si trovano tutti nelle prime fasi di sviluppo e i test clinici saranno completati solo tra 7/8 anni. Inoltre, dopo essere stati testati singolarmente, dovrà essere effettuata una ulteriore ricerca clinica al fine di individuare la combinazione più efficace di vaccini prime-booster. Pertanto, per avere un vaccino efficace per la TBC dobbiamo attendere ancora degli anni e per raggiungere questo obiettivo sono necessari ingenti finanziamenti.

È necessario un forte impegno per avere nuovi strumenti per la TBC.

Ciò significa:

Partire dai bisogni. Attualmente esistono diverse agende per la ricerca e i bisogni più urgenti non necessariamente attirano i maggiori investimenti. Per quanto riguarda la diagnostica, per esempio, la priorità deve essere data ai pazienti che sfuggono all'esame con gli strumenti diagnostici oggi disponibili. Abbiamo bisogno di strumenti che funzionano con i bambini, con i pazienti HIV-positivi, con tutte le forme di TBC attiva e quelle resistenti ai farmaci. Ciò può implicare l'utilizzo di campioni diversi dall'espettorato, che è molto problematico per tanti pazienti.

Considerare il livello periferico. Chi sviluppa gli strumenti diagnostici deve focalizzarsi sul livello periferico e sullo sviluppo di strumenti che possano essere impiegati

il più vicino possibile al luogo in cui vive il paziente. Ciò consentirebbe di effettuare la diagnosi nei luoghi in cui la maggior parte dei pazienti viene visitata ed eviterebbe la diffusione dell'infezione perché i pazienti verrebbero immediatamente curati in modo appropriato.

Aumentare gli studi clinici. C'è bisogno di molti studi clinici per la validazione di nuovi test diagnostici e nuovi farmaci. Tuttora, solo 20 milioni di dollari vengono spesi annualmente per gli studi clinici per i farmaci contro la TBC paragonati ai 300 milioni di dollari spesi per l'HIV/AIDS in un anno nei soli Stati Uniti.³¹ Per aumentare il numero di questi, bisogna individuare immediatamente i fondi e deve diventare una priorità implementare la capacità di tali trial nei paesi dove la TBC è endemica. Tutto questo richiede uno sforzo congiunto.

Incrementare gli studi per la MDR-TB. La situazione critica nel trattamento della TBC multiresistente ai farmaci - considerando che l'ultimo regime di prima linea, che potrebbe essere impiegato per fronteggiare il problema della resistenza ai farmaci contro la TBC è di molti anni fa - richiede urgentemente dei miglioramenti nel trattamento per la TBC multiresistente. I nuovi farmaci che sono sviluppati per la TBC dovrebbero essere sperimentati su pazienti affetti da TBC multiresistente. Sarebbe necessaria una serie di test per identificare il miglior regime, integrando al contempo qualsiasi nuovo composto del trattamento. È stato creato un nuovo ente, Research Excellence to Stop TB Resistance (RESIST-TB), per colmare queste lacune, un ente che dispone di pochi fondi. Tutto questo deve cambiare.

© Donald Weber



Svetlana Praljeva, paziente con TBC, Uzbekistan

Assicurare l'accesso alle informazioni. Deve essere incoraggiata la cooperazione tra differenti progetti di ricerca, nonché facilitato l'accesso alle informazioni e ad altre ricerche.

Impiegare più fondi. Con la tubercolosi che colpisce prevalentemente i Paesi in via di sviluppo, la ricerca sulla TBC è stata trascurata da parte delle industrie farmaceutiche per la carenza di un mercato appetibile. La conseguenza è colossale. Si stima che vi sia una necessità di fondi pari a circa 2 miliardi di dollari,³² quando attualmente se ne spendono appena 400. I contributi dei Paesi europei sono molto scarsi.³³

Sostenere meccanismi alternativi per finanziare la ricerca e lo sviluppo e supportare l'accesso ai farmaci. L'attuale sistema per stimolare e sostenere i costi della ricerca per lo sviluppo di nuovi farmaci, test diagnostici, vaccini si basa prevalentemente sugli alti costi che possono essere assicurati per la produzione di prodotti per la salute, garantendo considerevolmente un monopolio e altri diritti di proprietà intellettuale.

Che il sistema non funzioni non è un mistero. Bisogna quindi trovare dei meccanismi alternativi che stimolino la ricerca e lo sviluppo per le malattie dimenticate, ma assicurino anche che qualsiasi prodotto sia disponibile e accessibile a coloro che ne hanno bisogno.

Abbiamo bisogno di una più larga e sostenibile combinazione che “spinga” (push) i fondi attraverso le borse di studio a studiosi e ricercatori e “attiri” (pull) fondi attraverso altri meccanismi quali un prize fund.

Rinforzare un prize fund per un test diagnostico per la TBC. I *prize fund* che separano il costo della ricerca da quello del prodotto finale, implica che il farmaco sviluppato o il test diagnostico possa avere un prezzo più accessibile per i paesi in via di sviluppo. Inoltre, permettono ai donatori di dirottare la ricerca in aree prioritarie determinando in anticipo su quale innovazione medica vada investito.

Ad aprile 2008, in una tavola rotonda organizzata da MSF, ricercatori sulla TBC, economisti, e attivisti hanno mostrato un notevole interesse in una proposta di un *prize fund* che incoraggerebbe lo sviluppo di un test diagnostico facile da usare.

Tale proposta era stata in seguito fatta all'OMS dai governi delle Barbados e della Bolivia. Essi hanno suggerito di iniziare a esplorare molteplici *prize*: per lo sviluppo di un test diagnostico, rapido e a basso costo per la TBC; per nuovi trattamenti per il Morbo di Chagas; per un *prize fund* per medicine e vaccini per i nuovi trattamenti per il cancro nei paesi in via di sviluppo.



Tecnico di laboratorio MSF, Uzbekistan

Inserire i brevetti in un accordo di patent pool.

L'idea che sta dietro il patent pool è quella di avere diversi detentori di brevetto, come le industrie, le università e gli istituti di ricerca che mettono a disposizione le loro licenze e altre rilevanti proprietà intellettuali attraverso il pool. Il pool quindi agisce come un unico ente che permette ad altre industrie e ricercatori di accedere a questi brevetti in cambio di una percentuale equa da corrispondere ai detentori dei brevetti.

UNITAID sta attualmente gestendo un patent pool medico. Inizialmente il pool s'incentrerà sull'HIV e cercherà di aumentare l'accesso ai nuovi farmaci antiretrovirali nei paesi in via di sviluppo e di stimolare un follow up innovativo quale lo sviluppo per le dosi fisse combinate o pediatriche. Una volta stabilito, il patent pool potrebbe essere esteso alla TBC. Le industrie collaboreranno con l'UNITAID con la volontà di contribuire volontariamente con i loro brevetti.

GLOSSARIO

Abbandono. Un paziente che abbandona ha sospeso la terapia per più di due mesi. I pazienti che abbandonano la terapia e che successivamente si ripresentano nelle strutture sanitarie devono iniziare di nuovo la terapia ma il regime terapeutico utilizzato è più forte: inizialmente verranno assunti cinque farmaci (al posto di quattro) perché il paziente potrebbe aver sviluppato una resistenza a causa dell'abbandono della terapia.

Aderenza. Un paziente è totalmente aderente a una terapia se i farmaci vengono assunti nel giusto dosaggio, nell'orario corretto per l'intera durata del ciclo di cura, se vengono assunti tutti i dosaggi, se non vengono saltati gli appuntamenti per il follow up e se il paziente si sente corresponsabile della propria terapia. Nella TB, un paziente su due ha difficoltà a seguire il ciclo di cura. Una scarsa aderenza può provocare il fallimento terapeutico, lo sviluppo di resistenza ai farmaci e aumenta la possibilità di trasmettere la malattia ad altre persone.

Agente patogeno. Qualsiasi agente che procura una malattia (per esempio virus, batteri, funghi).

Coltura. La coltura batterica è un metodo di laboratorio per moltiplicare i batteri al fine di individuare o meno la loro presenza nel campione di un paziente. Ciò viene fatto lasciando crescere i batteri in un terreno di coltura predeterminato in condizioni controllate in laboratorio, fuori dall'ambiente naturale nel quale crescono normalmente (per esempio, nel caso della TB, l'organismo umano).

DNA: acido deossiribonucleico. È la molecola che codifica l'informazione genetica che determina lo sviluppo e il funzionamento degli organismi viventi e di alcuni virus.

DOT. Directly-Observed Treatment. Diversamente dalla terapia autosomministrata (SAT) il DOT prevede che il paziente assuma la terapia in presenza di un operatore sanitario o volontario della comunità, al fine di garantire che il paziente assuma tutti i farmaci previsti nel corso dell'intero regime terapeutico.

DOTS. Directly-Observed Treatment Short-course è la strategia raccomandata dall'OMS per individuare e curare la TB. La DOTS consiste di cinque elementi: impegno a livello politico, accesso agli esami per la diagnosi di TB, affidabile approvvigionamento dei farmaci, sistemi di sorveglianza e monitoraggio e utilizzo di regimi terapeutici altamente efficaci con osservazione diretta del trattamento.

Farmaci di prima linea. I farmaci impiegati in prima battuta per trattare una malattia. Nel caso della TB vengono impiegati i seguenti farmaci: isoniazide (H), rifampicina (R), etambutolo (E), pirazinamide (Z) e streptomina (S). Questi farmaci sono altamente efficaci nella TB sensibile ai farmaci e sono di norma ben tollerati dai pazienti.

Farmaci di seconda linea. I farmaci di seconda linea vengono impiegati quando i farmaci di prima linea non sono più efficaci per curare un paziente. Sono meno efficaci contro il *Mycobacterium tuberculosis* e provocano molti più effetti collaterali dei farmaci di prima linea.

Livello periferico. Nell'organizzazione dei sistemi sanitari, il livello periferico rappresenta il primo punto di contatto tra la persona malata e i servizi sanitari. Nei paesi a reddito medio-basso, le strutture sanitarie periferiche sono spesso ubicate in zone rurali e remote.

Meccanismi "push and pull". I meccanismi di finanziamento "push" sono quelli che investono nella ricerca per stimolare lo sviluppo di nuovi prodotti. I programmi "push" forniscono finanziamenti diretti attraverso, ad esempio, sovvenzioni a università o laboratori statali. Invece i meccanismi "pull" sono degli strumenti economici studiati per creare o rafforzare un mercato, aumentando in tal modo la probabilità di un ritorno sugli investimenti finanziari e di conseguenza rendendo più allettanti tali investimenti.

MGIT. MGIT è la sigla di *Mycobacterium Growth Indicator Tube*. Una tecnica diagnostica che prevede un terreno liquido che libera una fluorescenza quando i batteri crescono. La fluorescenza viene rilevata da una macchina. Il grosso vantaggio della MGIT è il breve spazio di tempo in cui si ottiene un risultato positivo (8-10 giorni a fronte delle 4-6 settimane dei terreni colturali convenzionali). Tuttavia la MGIT necessita di un laboratorio ben attrezzato, di alimentazione elettrica costante e di personale qualificato.

Micobatteri. Tipi di batteri del genere *Mycobacterium*, che provocano malattie come la tubercolosi e la lebbra.

Microscopia. Attualmente la microscopia è la tecnica più utilizzata per la diagnosi di TBC. Vengono prelevati al paziente da due a tre campioni di espettorato che verrà colorato e successivamente letto al microscopio. Se ci sono bacilli, si presentano sotto forma di bastoncini rossi mentre il resto del campione è azzurro.

Mycobacterium tuberculosis o M. tuberculosis.

Specie di batteri patogeni del genere *Mycobacterium* e agente causale della maggior parte dei casi di tubercolosi. Scoperto nel 1882 da Robert Koch.

Outpatient treatment: Vedi terapia ambulatoriale.

Point-of-care. Effettuare il test al “point-of-care” vuol dire che la diagnosi viene effettuata il più vicino possibile al luogo di residenza del paziente. Il concetto alla base del test “point-of-care” è quello di effettuare il test sul paziente nel modo più comodo per lui e avere immediatamente il risultato per poter avviare subito la terapia.

Reagente. Un agente chimico utilizzato per le reazioni chimiche. I reagenti sono utilizzati nei laboratori medici per facilitare le reazioni che possono poi confermare o meno una diagnosi.

Resistenza ai farmaci. Quando un farmaco utilizzato per curare la tubercolosi è di fatto inefficace contro il ceppo di *Mycobacterium tuberculosis*, il batterio viene definito resistente al farmaco (diversamente dal batterio sensibile al farmaco)

Trattamento completato. Un tipo di risultato terapeutico utilizzato per determinare il successo o meno della terapia sui singoli pazienti. Il trattamento completato è rivolto ai pazienti che si sono sottoposti a un ciclo di cure completo ma per i quali non è stata confermata la guarigione. Ciò può verificarsi quando l'assenza di micobatteri della TBC nell'espettorato del paziente non è stato verificato correttamente o quando il paziente non è stato in grado di produrre l'espettorato. Questa definizione viene anche usata per i pazienti che sono stati inizialmente registrati con striscio negativo, perché in questo caso un campione di espettorato negativo non dimostra una specifica risposta alla terapia.

TBC con striscio dell'espettorato negativo o positivo. Parliamo di TBC con striscio dell'espettorato positivo quando i batteri *M.tuberculosis* vengono individuati nell'espettorato del paziente attraverso l'esame microscopico. Mentre la TBC con striscio dell'espettorato negativo si ha quando non vengono individuati batteri nell'espettorato del paziente.

TBC extrapolmonare. Forma di tubercolosi in cui i batteri *M. tuberculosis* non infettano i polmoni ma altre parti dell'organismo. Le parti più comunemente infettate sono linfonodi, ossa, sistema nervoso centrale, sistema cardiovascolare e gastrointestinale.

TBC latente. È una forma di tubercolosi caratterizzata dalla presenza nell'organismo di micobatteri tubercolari che sono allo stato “dormiente”. In altre parole, non crescono o non si moltiplicano attivamente. Questa forma di infezione non è contagiosa. È il contrario della TBC attiva. Nella maggioranza dei casi non è necessario il trattamento.

TBC polmonare. Forma di tubercolosi in cui i batteri *M. tuberculosis* infettano i polmoni.

TBC sensibile ai farmaci. I batteri vengono definiti sensibili a un farmaco quando i farmaci sono in grado di uccidere o fermare la moltiplicazione dei batteri nell'organismo e possono quindi eliminare l'infezione. I ceppi di TBC sensibili a tutti i farmaci di prima linea sono definiti sensibili al farmaco.

Terapia ambulatoriale. La terapia ambulatoriale della tubercolosi viene somministrata sotto la diretta osservazione di un operatore (vedi DOT) ma senza degenza ospedaliera. I pazienti che vivono vicino a un centro sanitario vanno tutti i giorni nel centro per andare a prendere la terapia. I pazienti che vivono lontano dal centro ricevono la visita domiciliare di un operatore sanitario della comunità che porta loro la terapia.

Terapia di combinazione. Terapia caratterizzata dalla somministrazione contemporanea di due o più farmaci.

Terreno di coltura: una sostanza liquida o solida con una composizione che sostiene la crescita di microrganismi o di cellule al di fuori dell'ambiente naturale in cui essi crescono normalmente.

Test di sensibilità ai farmaci o DST è anche noto come antibiogramma. È una tecnica per determinare quali farmaci sono efficaci e quali no. I bacilli della TBC vengono esposti a un terreno di coltura arricchito di antibiotico: se i batteri sono in grado di crescere l'antibiotico è inefficace e i batteri sono resistenti al farmaco. Se non vi è crescita di batteri l'antibiotico dimostra di essere efficace e i batteri sono sensibili o suscettibili al farmaco.

TLA: Thin layer agar. un terreno colturale solido utilizzato per favorire la coltura rapida del *M. tuberculosis*. La metodica TLA è più economica e facile da gestire del MGIT e per questo più adeguata ai contesti più remoti.

Tubercolosi attiva è una forma di tubercolosi caratterizzata da crescita e moltiplicazione attiva dei batteri nella parte, o parti, infette dell'organismo, che porta alla distruzione dei tessuti e degli organi infetti. Diversamente dalla TBC latente necessita di cure immediate.

NOTE

- 1 WHO. Global Tuberculosis Control 2008 - Surveillance, Planning, Financing. Geneva: World Health Organization, 2008. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf
- 2 WHO. Tuberculosis Fact Sheet. Geneva: World Health Organization, 2007; WHO. Global Tuberculosis Control 2008 - Surveillance, Planning, Financing: World Health Organization, 2008. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf
- 3 Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *The Lancet* 2006; 367(9514):926-37.
- 4 WHO. Global Tuberculosis Control 2008 - Surveillance, Planning, Financing. Geneva: World Health Organization, 2008. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf; Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(9):1009-21.
- 5 Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(9):1009-21.
- 6 WHO/IUATLD. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report no.4. Geneva: World Health Organization and International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 2008. Available at: http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf
- 7 Keshavjee S, Seung K. Stemming the tide of multi-drug resistant tuberculosis: major barriers to Addressing the growing epidemic. Harvard Medical School, Partners in Health, Francois-Xavier Bagnoud Center for Health and Human Rights, Brigham and Women's hospital, 2008. Available at: http://www.iom.edu/Object.File/Master/60/204/IOM_MDRTB_whitepaper_2009_01_14_FINAL_Edited.pdf
- 8 WHO. Global Tuberculosis Control 2008 - Surveillance, Planning, Financing. Geneva: World Health Organization, 2008. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf
- 9 Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis* 2007;196 Suppl 1:S15-27; Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *The Lancet Infectious Diseases* 2003;3(10):624-32.
- 10 WHO. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Geneva: World Health Organization, 2007. Available at: http://www.who.int/tb/dots/laboratory/Use%20of%20Liquid%20TB%20culture_Summary%20Report.pdf
- 11 TDR, FIND. Diagnostics for tuberculosis: global demand and market potential. Geneva: World Health Organization Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases and Foundation for Innovative New Diagnostics, 2006. Available at: <http://www.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/diagnostics-tuberculosis-global-demand/pdf/tbdi.pdf>
- 12 O'Brien RJ, Nunn PP. The need for new drugs against tuberculosis. Obstacles, opportunities, and next steps. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;163(5):1055-8.
- 13 WHO. Interim Policy on Collaborative TB/HIV activities. Geneva: World Health Organization, 2004. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.330_eng.pdf
- 14 Stop TB Partnership. Facts on HIV/TB. HIV-TB Global Leaders Forum, 2008. Available at: <http://www.stoptb.org/events/hivtbleaders/home.html>
- 15 WHO. Global Tuberculosis Database. Country profile. Geneva: World Health Organization. Available at: http://www.who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF_Files/uzb.pdf
- 16 Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2004;8(11):1382-4.
- 17 Suarez PG, Floyd K, Portocarrero J, et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *The Lancet* 2002;359(9322):1980-9; Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2004;8(3):361-8; Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest* 2001;120(2):343-8; Mitnick et al,2008:"Comprehensive Treatment of Extensively Drug resistant Tuberculosis". *The new England Journal of Medicine*,August 7,2008 Vol.359 No 6.
- 18 Cox HS, Kalon S, Allamuratova S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Karakalpakstan, Uzbekistan: treatment complexity and XDR-TB among treatment failures. *PLoS ONE* 2007;2(11):e1126.
- 19 MSF calculation on the basis of Green Light Committee prices for a patient weighing 50kg for a regimen of pyrazinamide, prothionamide, levofloxacin, cycloserine and capreomycin as an injectable.
- 20 Keshavjee S, Seung K. Stemming the tide of multi-drug resistant tuberculosis: major barriers to addressing the growing epidemic. Harvard Medical School, Partners in Health, Francois-Xavier Bagnoud Center for Health and Human Rights, Brigham and Women's hospital, 2008. Available at: http://www.iom.edu/Object.File/Master/60/204/IOM_MDRTB_whitepaper_2009_01_14_FINAL_Edited.pdf
- 21 Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *The Lancet* 2006;368(9547):1575-80.
- 22 UNAIDS. AIDS epidemic update: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO), 2007.
- 23 Cox HS, et al. Emergence of extensive drug resistance during treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 2008. 359(22): p. 2398-400; Andrews JR et al. Exogenous reinfection as a cause of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in rural South Africa. *Journal of Infectious Diseases*, 2008. 198(11): p. 1582-9.
- 24 Goemaere E, et al. XDR-TB in South Africa: detention is not the priority. *PLoS Med*, 2007. 4(4): p. e162.
- 25 WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. Geneva: World Health Organization, 2008, WHO/HTM/TB/2008.402
- 26 WHO, Stop TB Partnership (2007). The Global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007-2008. Available at: http://www.who.int/entity/tb/publications/2007/mdr_xdr_global_response_plan.pdf
- 27 Working group on new TB drugs. Working Group TB Drug R&D Portfolio 2008. Available at: http://www.stoptb.org/wg/new_drugs/assets/documents/2008GlobalTBDrugsPipelineFOR%20WEBSITE_Oct%2021_Corrected.pdf
- 28 Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Medicines in Development for Neurological Disorders 2008. Available at: http://www.phrma.org/files/meds_in_dev/Neurologic2008.pdf
- 29 Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Medicines in Development for Heart Disease and Stroke 2008. Available at: <http://www.phrma.org/files/Heart%202009.pdf>
- 30 Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pomiliano DL. Drugs for bad bugs:confronting the challenges of antibacterila discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6 (1):29-40
- 31 Treatment Action Group (TAG). Tuberculosis research and development: A Critical Analysis of Funding Trends, 2005-2006: An Update. TAG, 2008. Available at: <http://www.treatmentactiongroup.org>
- 32 Treatment Action Group (TAG). Tuberculosis research and development: A Critical Analysis of Funding Trends, 2005-2006: An Update. TAG, 2008. Available at: <http://www.treatmentactiongroup.org>
- 33 Médecins Sans Frontières (MSF). Cough up for TB! The Underfunding of Research for Tuberculosis and Other Neglected Diseases by the European Commission. Geneva: MSF/ Campaign for Access to Essential Medicines,2008. Available at: http://www.msfaccess.org/fileadmin/user_upload/diseases/tuberculosis/11-12_EC%20Cough%20up%20for%20TB%20FINALandAmended_01.pdf; Médecins Sans Frontières (MSF). Cough up for TB! The Underfunding of Research for Tuberculosis and Other Neglected Diseases by Germany. Geneva: MSF/ Campaign for Access to Essential Medicines, 2008. Available at: http://www.msfaccess.org/fileadmin/user_upload/diseases/tuberculosis/German%20Cough%20up%20for%20TB%20Funding%20Report.pdf; G-FINDER / The George Institute for Health for International Health. Neglected Diseases Research and Development: How much are we really spending? February 2009. Available at: http://www.thegeorgeinstitute.org/shadomx/apps/fms/fmsdownload.cfm?file_uid=409D1EFD-BF15-8C94-E71C-288DE35DD0B2&siteName=ihi

CAMPAGNA PER
L'ACCESSO
AI
FARMACI
ESSENZIALI



**Campagna per l'Accesso
ai Farmaci Essenziali**

Medici Senza Frontiere

Via Volturmo, 58 - 00185 Roma

Tel. 06 4486921 - Fax 06 44869220

www.msfacecess.org

www.medicisenzafriere.it