

Progetto CCM : Sorveglianza della resistenza ai farmaci antitubercolari in Italia

ANALISI STRUTTURATA DEL PROBLEMA

Problema:

La tubercolosi (TB) è un importante problema di sanità pubblica soprattutto per l'aumentata circolazione di ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) farmacoresistenti. Tra le forme più difficili da trattare vanno ricordati i casi di TB causati dai ceppi MDR (multidrug-resistant: resistenti almeno a isoniazide e rifampicina, i due farmaci più potenti), e XDR (extensively drug-resistant: MDR resistenti anche a un fluorochinolone e ad almeno un farmaco iniettabile di seconda scelta (kanamicina, capreomicina o amikacina)) (1). La diffusione dei ceppi farmacoresistenti ha raggiunto livelli allarmanti in alcuni paesi dell'Europa dell'Est, in Cina ed in India.

Con i fondi del progetto CCM 2006-2008 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha arruolato 30 laboratori di micobatteriologia in 18 regioni ed ha eseguito i) il controllo di qualità dell'antibiogramma di Mtb per i farmaci di prima linea streptomina, isoniazide, rifampicina, etambutolo, ii) la determinazione delle percentuali di resistenza ai farmaci singoli e in combinazione in 1227 casi di TB nel 2006 e in 1698 casi nel 2007, sulla base dei dati inviati all'ISS da 27/30 laboratori. I dati del 2006 sono stati presentati come poster al Sanit 2008, quelli del 2007 sono stati mandati al Ministero della Salute che li ha poi inviati all'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) di Stoccolma il 30 settembre 2008, iii) l'allestimento di una ceppoteca in ISS e l'avvio di studi di tipizzazione molecolare e mappatura delle resistenze.

Nel 1998-2001 in Italia la percentuale MDR in 2117 nuovi casi (pazienti trattati in precedenza per ≤ 1 mese) era dell'1.1% (2). Nel 2007, in base ai dati raccolti e inviati all'ECDC, in 653 nuovi casi gli MDR erano il 2.5%. In 1256 casi di cui si conosceva la nazionalità gli MDR erano il 2.6% nei casi italiani e il 5% negli immigrati. Da queste osservazioni si evince che nel periodo 1998-2007 nel nostro paese si è avuto un aumento nel numero dei casi di TB MDR nei nuovi casi; per quanto riguarda l'importanza dell'immigrazione non è invece possibile una comparazione con lo studio del 1998-2001 in quanto non veniva descritta la popolazione esaminata.

E' pertanto indispensabile disporre di un sistema di laboratori sentinella in tutte le regioni allo scopo di monitorare annualmente la resistenza nei nuovi casi/ritrattamenti e italiani/immigrati.

Spiegazioni plausibili

Il motivo principale dello sviluppo di mutanti di *M.tuberculosis* resistenti ai farmaci in Mtb è dovuto alla lunga durata (almeno 6 mesi) e alla complessità (almeno 3 farmaci) della terapia antitubercolare che, soprattutto nei paesi a risorse limitate, viene spesso interrotta nei primissimi mesi per problemi economici e di organizzazione sanitaria (discontinuità nella disponibilità dei farmaci, cattiva qualità dei farmaci, ecc). Il fenomeno della crescente immigrazione da paesi ad alta incidenza di forme MDR crea i presupposti per l'aumento della circolazione dei ceppi di Mtb farmacoresistenti anche in Italia sia nei nuovi casi che nei ritrattamenti (pazienti che hanno avuto >1 mese di terapia).

*Soluzioni proposte*¹

L'obiettivo generale è di mantenere e sviluppare il sistema di sorveglianza delle resistenze ai farmaci antitubercolari già creato in ISS con il progetto CCM 2006-08 allo scopo di seguire l'andamento della TB farmacoresistente in Italia. Si intende portare avanti questa attività anche dopo la scadenza del periodo descritto nell'attuale progettazione.

*Fattibilità*²

Gli obiettivi sono realizzabili sia per l'esperienza acquisita con il progetto CCM 2006-2008 sia per il fatto che dal 1997 in ISS opera uno dei Laboratori Sovranazionali (Supranational Reference Laboratory, SRL) dell'OMS per la Sorveglianza della TB farmacoresistente. Tale laboratorio svolge attività di controllo di qualità dell'antibiogramma non solo in Italia ma anche in altri 9 paesi (Albania, Kosovo, Macedonia, Bulgaria, Turchia, Oman, Qatar, Bahrain, Mozambico) (3). Inoltre, dal 2002 al 2006 il laboratorio dell'ISS ha eseguito uno studio di sorveglianza della farmacoresistenza in Abkhazia, una regione dell'ex Unione Sovietica sul Mar Nero, in collaborazione con Medici senza Frontiere. Queste attività sono state pubblicate in vari articoli su riviste internazionali (4-6). Il progetto CCM 2006-2008 ha coinvolto 30 laboratori in 18 regioni (con esclusione di Valle d'Aosta e Molise, per le loro piccole dimensioni); i laboratori di queste regioni verranno ricontattati e il loro numero possibilmente aumentato.

Criticità

Uno dei maggiori problemi riscontrati nel CCM 2006-08 è stata la difficoltà nel reperimento di alcune informazioni richieste ai laboratori attraverso la compilazione delle schede-paziente. In molti casi non è stato possibile classificare correttamente un nuovo caso o un ritrattamento. Un altro punto critico ha riguardato le informazioni demografiche (italiani / immigrati e paese di nascita). I laboratori sono stati informati su questi aspetti ed invitati ad intensificare la collaborazione con i propri clinici allo scopo di ridurre al minimo il gap informativo a partire dai dati del 2008. In futuro queste difficoltà potrebbero venire superate mediante l'individuazione di un laboratorio di riferimento per ogni regione che invii per via telematica i dati regionali dei casi di TB comprensivi delle resistenze direttamente al Ministero della Salute.

Bibliografia

1. Fattorini L, Migliori GB, Cassone A. Extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: an old and new threat. *Ann Ist Super Sanita.* 43:317-9, 2007.
2. Migliori GB, Centis R, Fattorini L, Besozzi G, Saltini C, Scarparo C, Cirillo D, Gori A, Cassone A, Piersimoni C. *M. tuberculosis* complex drug resistance in Italy. *Emerg Infect Dis.* 10:752-3, 2004.
3. Fattorini L, Iona E, Cirillo D, Migliori GB, Orefici G, Aziz M, Wright A, Tafaj S, Baig B, Mulliqi G, Maungate S, Cuna Z, Al-Busaidy S, Al-Suwaidi Z, Ceyhan I. External quality control of *M. tuberculosis* drug susceptibility testing: results of two rounds in endemic countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 12:214-7, 2008.
4. Pardini M, Iona E, Varaine F, Karakozian H, Arzumanian H, Brunori L, Orefici G, LONG-DRUG Study Group, Fattorini L. *M. tuberculosis* drug resistance, Abkhazia. *Emerg Infect Dis.* 11:501-3, 2005.
5. Pardini M, Varaine F, Hewison C, Iona E, Pataracchia M, Orefici G, Fattorini L. Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant strains of *M. tuberculosis* isolated in Abkhazia. *J Chemother.* 19:106-7, 2007
6. Pardini M, Varaine F, Bonnet M, Orefici G, Oggioni MR; LONG-DRUG Study Group, Fattorini L. Usefulness of the BACTEC MGIT 960 system for isolation of *M. tuberculosis* from sputa subjected to long-term storage. *J Clin Microbiol.* 45:575-6, 2007.

- 1 specificare sempre se si tratta di un progetto a termine oppure se l'attività proposta si intende portarla avanti anche dopo la scadenza del periodo descritto nell'attuale progettazione
- 2 specificare sempre se il progetto viene proposto alle Regioni oppure si fa con le Regioni, e in questo secondo caso, specificare con quali Regioni e quali sono stati i criteri nella scelta delle Regioni partner del progetto

OBIETTIVO GENERALE

Determinare i tassi di resistenza verso i farmaci antitubercolari di prima linea streptomina, isoniazide, rifampicina, etambutolo nei nuovi casi/ritrattamenti e italiani/immigrati attraverso la collaborazione con una rete di laboratori di micobatteriologia già esistente in Italia.

OBIETTIVO SPECIFICO 1

Aumentare la copertura territoriale e la rappresentatività dei laboratori che partecipano alle attività di controllo di qualità e alla determinazione della farmacoresistenza nei nuovi casi/ritrattamenti e negli italiani/immigrati, per il 2008 e per gli anni successivi. I dati verranno inviati al Ministero della Salute il quale li invierà a sua volta all'ECDC di Stoccolma. Tali attività sono tese ad individuare in ciascuna regione, o insieme di regioni, dei laboratori di riferimento per la determinazione della resistenza ai farmaci antitubercolari, anche in collaborazione con il Progetto CCM Implementazione del documento "Stop alla tubercolosi in Italia - II", presentato dall'Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia Romagna (Dr.ssa Maria Luisa Moro).

OBIETTIVO SPECIFICO 2

Eeguire studi microbiologici sui ceppi raccolti allo scopo di confermare la resistenza ai farmaci di prima linea (streptomina, isoniazide, rifampicina, etambutolo), ed effettuare saggi di resistenza ai farmaci di seconda linea (ofloxacina, kanamicina, capreomicina, amikacina, etionamide, PAS) per quantificare l'entità della TB MDR e XDR nel nostro paese. Proseguire gli studi di tipizzazione molecolare e mappatura delle resistenze avviati con il progetto CCM 2006-2008 in collaborazione con l'Unità Patogeni Batterici Emergenti della Fondazione San Raffaele di Milano (HSR), riconosciuta anch'essa come SRL dall'OMS (dr.ssa Daniela Cirillo).

PIANO DI VALUTAZIONE PER L'OBIETTIVO SPECIFICO 1

Obiettivo generale	Determinare i tassi di resistenza verso i farmaci antitubercolari di prima linea streptomina, isoniazide, rifampicina, etambutolo nei nuovi casi/ritrattamenti e italiani/immigrati attraverso la collaborazione con una rete di laboratori di micobatteriologia già esistente in Italia.	
Obiettivo specifico 1	Aumentare la copertura territoriale e la rappresentatività dei laboratori che partecipano alle attività di controllo di qualità e alla determinazione della farmacoresistenza nei nuovi casi/ritrattamenti e negli italiani/immigrati, per il 2008 e per gli anni successivi. I dati verranno inviati al Ministero della Salute il quale li invierà a sua volta all'ECDC di Stoccolma. Tali attività sono tese ad individuare in ciascuna regione, o insieme di regioni, dei laboratori di riferimento per la determinazione della resistenza ai farmaci antitubercolari, anche in collaborazione con il progetto CCM Implementazione del documento "Stop alla tubercolosi in Italia - II", presentato dall' Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia Romagna (Dr.ssa Maria Luisa Moro).	
Indicatore di risultato	Numero di laboratori che partecipano al programma di controllo di qualità dell'antibiogramma e alla determinazione della farmacoresistenza.	
Standard di risultato	Partecipazione dei 30 laboratori del progetto CCM 2006-08. Incremento del numero dei laboratori partecipanti del 10-20%.	
Azione	Indicatore/i di processo	Standard di processo
Continuare e ampliare il controllo di qualità dell'antibiogramma e la quantificazione della TB farmacoresistente in Italia già avviata con il CCM 2006-08	Ricontattare i 30 laboratori per avere le schede-paziente 2008-2009 e i ceppi di Mtb, e arruolare altri laboratori per il controllo di qualità OMS-ISS sui farmaci di prima scelta e per le schede-paziente (eseguito da ISS).	Efficienza $\geq 90\%$ dei laboratori che hanno partecipato al CCM 2006-08
	Invio all'ISS delle schede-paziente da parte dei laboratori. Eseguire i calcoli statistici per l'ECDC da inviare al Ministero. Presentazione risultati a Congressi/articoli scientifici (eseguito da ISS)	OK
	Contattare i laboratori e chiedere se intendono partecipare al controllo di qualità OMS-ISS per i farmaci di seconda linea; in caso di accettazione inviare loro i ceppi di Mtb ricevuti dall'OMS. Lo scopo è di avere quanti più laboratori possibili in grado di eseguire correttamente l'antibiogramma per i farmaci di prima e seconda linea (eseguito da ISS)	Efficienza $\geq 50\%$ dei laboratori che hanno partecipato al CCM 2006-08
	Invio ceppi per il controllo di qualità dei farmaci di seconda linea e valutazione dei risultati (eseguito da ISS)	OK

CRONOGRAMMA OBIETTIVO 1

Mese	rendicontazione											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ricontattare i 30 laboratori												
Invio all'ISS delle schede-paziente....												
Contattare i laboratori e chiedere												
Invio ceppi												

PIANO DI VALUTAZIONE PER L'OBIETTIVO SPECIFICO 2

Obiettivo generale	Determinare i tassi di resistenza verso i farmaci antitubercolari di prima linea streptomina, isoniazide, rifampicina, etambutolo nei nuovi casi/ritrattamenti e italiani/immigrati attraverso la collaborazione con una rete di laboratori di micobatteriologia già esistente in Italia.	
Obiettivo specifico 2	Eeguire studi microbiologici sui ceppi raccolti allo scopo di confermare la resistenza ai farmaci di prima linea (streptomina, isoniazide, rifampicina, etambutolo) soprattutto nei ceppi MDR, ed effettuare saggi di resistenza ai farmaci di seconda linea (ofloxacina, kanamicina, capreomicina, amikacina.....) per quantificare l'entità della TB MDR e XDR nel nostro paese. Proseguire gli studi di tipizzazione molecolare e mappatura delle resistenze avviati con il progetto CCM 2006-2008 in collaborazione con la Fondazione San Raffaele di Milano (HSR, dr.ssa Daniela Cirillo).	
Indicatore di risultato	Numero di ceppi sensibili, multiresistenti, MDR e XDR. Numero di clusters molecolari con lo stesso genotipo. Mutazioni cromosomiche prevalenti in Italia nei geni di resistenza	
Standard di risultato	Percentuale dei ceppi sensibili e resistenti rispetto al 2007, e rispetto ad altri paesi europei	
Azione	Indicatore/i di processo	Standard di processo
Continuare e ampliare gli studi microbiologici e molecolari intrapresi con il CCM 2006-08	Mantenimento e ampliamento della ceppoteca dell' ISS	OK
	Rideterminazione della resistenza ai farmaci di prima linea sui ceppi ricevuti dai laboratori, con particolare riguardo per i ceppi MDR (eseguito da ISS+HSR)	Concordanza 100% tra l'antibiogramma dei laboratori e quello dopo rideterminazione
	Determinazione della resistenza dei ceppi MDR ai farmaci di seconda linea, allo scopo di quantificare l'entità della TB XDR in Italia (eseguito da ISS)	Determinazione in terreno Middlebrook 7H10 e/o mediante sistema MGIT, previo acquisto di in software specifico
	Tipizzazione molecolare di ceppi (spoligotyping e MIRU) per valutarne la clusterizzazione e mappatura delle resistenze, in particolare sui geni <i>rpoB</i> per la resistenza alla rifampicina e <i>inhA</i> e <i>katG</i> per la resistenza all'isoniazide (eseguito da HSR)	Eseguita sul 100% dei ceppi MDR e su altri ceppi sensibili e resistenti

CRONOGRAMMA OBIETTIVO 2

Mese	rendicontazione												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Mantenimento e ampliamento.....													
Rideterminazione della resistenza..													
Determinazione della resistenza													
Tipizzazione molecolare.....													

CRONOGRAMMA GENERALE

Mese	rendicontazione											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Obiettivo 1: Ricontattare i 30 laboratori	■	■	■	■	■	■						
Obiettivo 1: Invio all'ISS delle schede-paziente....			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Obiettivo 1: Contattare i laboratori e chiedere	■	■	■	■	■	■						
Obiettivo 1: Invio ceppi			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Obiettivo 2: Mantenimento e ampliamento.....	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Obiettivo 2: Rideterminazione della resistenza..						■	■	■	■	■	■	■
Obiettivo 2: Determinazione della resistenza						■	■	■	■	■	■	■
Obiettivo 2: Tipizzazione molecolare.....	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

PIANO FINANZIARIO

Unità Operativa 1	referente	compiti
Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Malattie Batteriche, Respiratorie e Sistemiche, Via Regina Elena 299, 00161 Roma (Soggetto affidatario)	Dr Lanfranco Fattorini (responsabile del progetto) Tel. 06 49903167 (lanfranco.fattorini@iss.it)	Controllo di qualità e sorveglianza della resistenza. Studio microbiologico dei ceppi (obiettivi 1+2)
Risorse	Compiti e prodotti attesi	Totale (€)
Personale		
1 microbiologo	Trapianto ceppi, esecuzione antibiogrammi , mantenimento ceppoteca, analisi dati	32.000
Beni e servizi		
Trasporto ceppi, acquisto software per antibiogrammi seconda linea, acquisto reagenti e farmaci	Controllo di qualità e determinazione della resistenza ai farmaci di prima e seconda linea	39.000
Missioni		
		1.000
Spese generali		
Overhead (10%)		8.000
Totale		80.000

Unità Operativa 2	referente	compiti
Fondazione San Raffaele (HSR), Patogeni batterici Emergenti, Via Olgettina 58, 20132 Milano.	Dr Daniela Cirillo, tel 02 26437947 (cirillo.daniela@hsr.it)	Tipizzazione molecolare e mappatura delle resistenze (obiettivo 2)
Risorse	Compiti e prodotti attesi	Totale (€)
Personale		0
Beni e servizi		
Reagenti per biologia molecolare	Tipizzazione molecolare e mappatura molecolare delle resistenze	17.000
Missioni		1.000
Spese generali		
Overhead (10%)		2.000
Totale		20.000

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale (€)
Personale	32.000
Beni e servizi	56.000
Missioni	2.000
Spese generali	10.000
Totale	100.000