

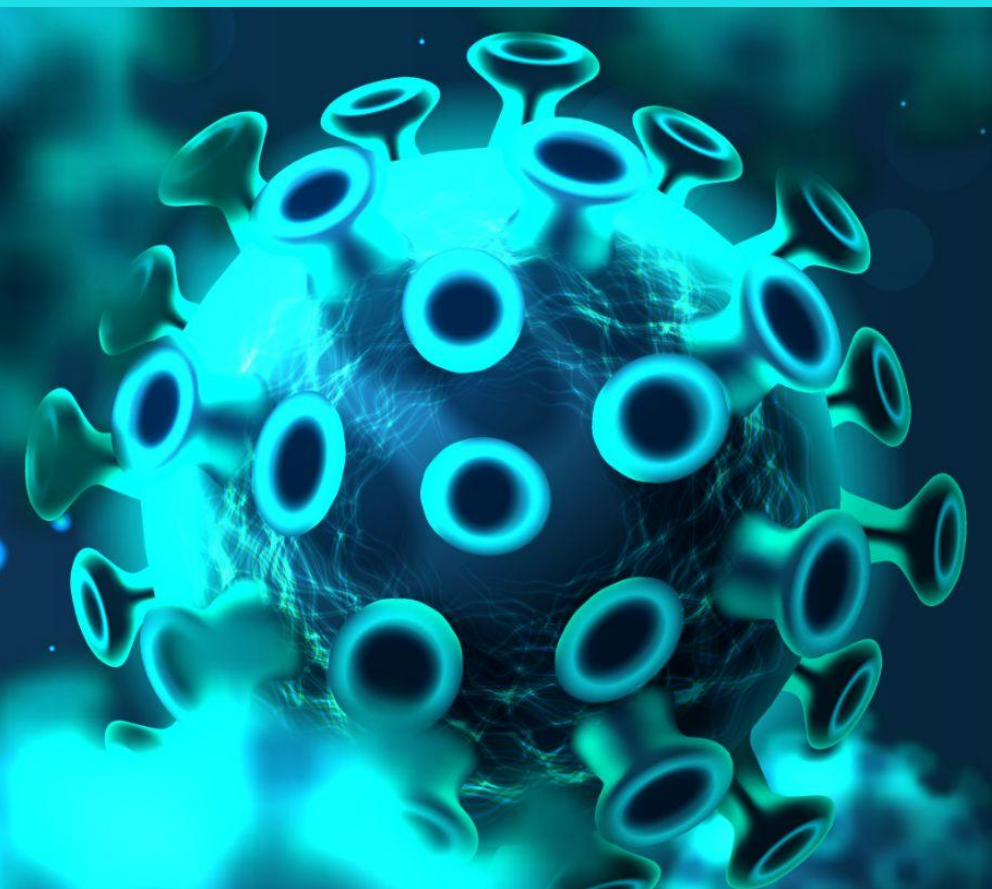
21 LUGLIO 2021

WEBINAR

FOCUS EMILIA-ROMAGNA

**DAL “CUTTING EDGE” DELLA RICERCA
IN ANTIBIOTICO TERAPIA
AL BISOGNO DI NUOVI ANTIBIOTICI,
DALLA VALUTAZIONE DEL VALORE
AL PLACE IN THERAPY APPROPRIATO**

DOCUMENTO DI SINTESI



INTRODUZIONE DI SCENARIO

Quando si affronta il problema dell'AMR, molto spesso si parla di programmi di prevenzione, indispensabili per limitare il fenomeno. La prevenzione, infatti, è senz'altro un aspetto chiave dell'AMR. Epicentro, portale di epidemiologia per la sanità pubblica a cura dell'ISS, sulla base di varie pubblicazioni, da tempo ha evidenziato come solo il 30-50% delle infezioni sia prevenibile attraverso buone pratiche preventive. Se a questo livello la strada per una buona efficienza del sistema è ancora lunga, ancor più lunga è però quella della ricerca di nuove terapie che riescano ad arginare e limitare questo fenomeno. Volendo fare un paragone con la recente pandemia potremmo dire che rispetto a Covid-19, l'AMR è una pandemia silente ma annunciata oramai da anni e che richiede, per essere affrontata, azioni concrete non più rimandabili. Oggi i pazienti che muoiono per AMR come i pazienti colpiti dal virus Sars-Cov-2 che muoiono: non hanno trattamenti efficaci. Ma nonostante la ricerca recentemente stia tornando a produrre nuovi antibiotici, esiste un problema nella valorizzazione delle nuove molecole e nel riconoscimento dell'investimento di chi le sviluppa.

Le tempistiche di realizzazione/approvazione/accesso/disponibilità di un nuovo antibiotico sono spesso un percorso ad ostacoli: i tempi minimi del suo sviluppo vanno dagli 8 agli 11 anni, con una spesa globale calcolata superiore a milioni di euro. Vi è inoltre la tendenza ad utilizzare i nuovi antibiotici soltanto dopo tante altre terapie più o meno conosciute, impiegate magari da anni e di cui ben si conoscono gli effetti collaterali. Senza contare che anche in tema di sostenibilità, aspetto di cui tutti responsabilmente si dovrebbero fare carico, si omette di considerare i costi evitabili (diretti sanitari e indiretti) legati a ritardi di accesso a nuove terapie e a scelte inappropriate di utilizzo.

Restano alcuni passaggi cruciali:

- Riconoscere il problema esistente e investire subito per governarlo;
- Capire il senso del valore del problema sia in termini economici che morali;
- Programmare con continuità risorse adeguate, finanziarie e tecniche.

L'AVANGUARDIA DELLA RICERCA IN AMR: LA PAROLA ALL'ESPERTO

Nonostante le AMR continuino ad aumentare, negli ultimi anni la ricerca farmaceutica ha prodotto una serie di nuovi antibiotici, molti dei quali efficaci contro i GRAM-negativi. Questi nuovi farmaci antibiotici hanno dimostrato una grandissima efficacia in vitro. Nella pratica clinica però, secondo gli esperti, non stanno ancora mostrando risultati entusiasmanti. La ricerca però ha dimostrato efficacia e soprattutto che i nuovi farmaci rappresentino un'arma in più nell'arsenale della lotta contro le AMR.

Nuovi antibiotici: problematiche d'uso

- La prescrizione di tali farmaci è di competenza specialistica (infettivologo od altro specialista identificato dal CIO).
- La scheda AIFA va compilata in accordo alle indicazioni che definiscono gli ambiti di utilizzo e la posologia.
- Le indicazioni registrative si riferiscono prevalentemente a quadri sindromici (polmoniti, UTI, infezioni addominali) e non eziologici (eccetto CAZAVI)
- L'uso mirato od empirico da parte di altri specialisti in pazienti critici, con fattori di rischio, setting epidemiologico, colonizzazione, non è al momento previsto né consentito.
- La disponibilità del consulente infettivologo è raramente continua (24/7/365) e non è diffusa in tutti i presidi ospedalieri.
- La presenza ed operatività dei CIO è variabile e non sempre la figura di specialista con competenze specifiche è stata identificata.

Tutto questo rappresenta una limitazione potenzialmente utile per preservare l'efficacia dei nuovi antibiotici ma anche pericolosa se priva il paziente di un presidio potenzialmente salva-vita.

Possibili proposte operative per la prescrivibilità in urgenza in terapia empirica:

- L'estensione della prescrivibilità di molecole salvavita ad altri specialisti, con competenze specifiche sull'uso degli antibiotici (es. Intensivisti, ematologi), può essere considerata nell'ambito di progetti di stewardship antimicrobica, definiti e condivisi sulla base dell'epidemiologia locale, i fattori di rischio e la colonizzazione intestinale.
- Nel contesto di precise raccomandazioni terapeutiche si potrebbe pensare ad una finestra di accesso libera e regolamentata che permetta ai pazienti di ricevere tempestivamente il trattamento necessario.

AMR&Covid-19

- L'attuale pandemia da Covid-19 gioca un ruolo fondamentale nell'amplificazione del fenomeno delle AMR.
- I pazienti Covid-19, soprattutto per i lungodegenti in rianimazione, sono sottoposti a un maggiore rischio di sviluppare infezioni causate dalla MDR.
- I batteri responsabili sono principalmente rappresentati da CRE (KPC, NDM, etc.), e dai non fermentanti (*Acinetobacter* spp, *Ps. Aeruginosa*).
- Le diffusioni a livello ospedalieri, spesso responsabili di cluster locali, sono favorite da un inadeguato rispetto delle regole dell'infection control.
- L'approccio diagnostico e terapeutico per i pazienti con superinfezioni batteriche potrebbe essere stato non ottimale perché:
 - Mancanza di esami radiologici a causa dell'isolamento del paziente.
 - Inadeguato approccio microbiologico, incluso il test rapido del genotipo.
 - Uso eccessivo degli antibiotici empirici, molto spesso con farmaci più vecchi.

L'AMR e lezioni della pandemia

- Rispetto al Covid-19, l'AMR è una pandemia continua, silente ma annunciata ormai da anni e che richiede, per essere affrontata, impegno comune e azioni concrete non più rimandabili.
- Quando si affronta il problema dell'AMR la prevenzione è senz'altro un aspetto chiave dell'AMR. Ma solo il 30%-50% delle infezioni è prevenibile attraverso buone pratiche.
- Se a questo livello la strada per una buona efficacia del sistema è ancora lunga, ancor più lo è quella della ricerca di nuove terapie che riescano ad arginare e limitare questo fenomeno.
- Oggi i pazienti che muoiono per AMR hanno un problema simile a quello dei pazienti colpiti dal virus Sars-Cov-2 che muoiono: non hanno trattamenti efficaci.

AMR, PANDEMIA SILENTE: IMPATTO REGIONALE

L'antibiotico resistenza sviluppata dai batteri (AMR), è aumentata negli ultimi anni determinando una riduzione del numero di molecole che possono essere impiegate per trattare diverse infezioni. Il report europeo sull'antibiotico resistenza (EARS-Net) per il 2019 ha mostrato ampie variazioni nell'insorgenza della resistenza antimicrobica (AMR) nell'UE/SEE a seconda della specie batterica, del gruppo antimicrobico e della regione geografica. Tra le specie batteriche sotto sorveglianza quella più comunemente segnalata era *E. coli* (44,2%), seguita da *S. aureus* (20,6%), *K. pneumoniae* (11,3%), *E. faecalis* (6,8%), *P. aeruginosa* (5,6%), *S. pneumoniae* (5,3%), *E. faecium* (4,5%) e specie *Acinetobacter* (1,7%). In generale, percentuali di resistenza inferiori sono state segnalate dai paesi del nord Europa e percentuali più elevate dai paesi del sud e dell'est dell'Europa. I medici internistici gestiscono, nelle degenze ospedaliere, assistiti spesso anziani fragili, affetti da patologie croniche, trattati con farmaci immunosoppressivi (cortisonici, chemioterapici) e sottoposti negli anni a numerose terapie antimicrobiche, tutte condizioni favorevoli a infezioni complicate e resistenti ai comuni antibiotici. In tali contesti potrebbe essere utile pensare a forme strutturate di confronto interdisciplinare con gli specialisti infettivologi rivolte ad una ottimizzazione dei trattamenti antimicrobici dei quadri clinici più complessi.

PROBLEMATICHE EMERGENTI IN ER IN TEMPI DI PANDEMIA COVID 19

- Incremento ricoveri in setting complessi (Es. Terapia Intensiva);
- Pazienti di età avanzata;
- Pazienti fragili con multi patologie;
- Maggiore durata del ricovero;
- Maggior ricorso ai dispositivi medici;
- Maggior impiego di corticosteroidi;
- Patogeni panR in incremento: VRE, Acinetobacter baumannii CR, Stenotrophomonas maltophilia BR
- Nuovi patogeni: Burkholderia gladioli, Shewanella algae, bordetella bronchiseptica
- Maggior ricorso a molecole di ultima generazione: es. Ceftazidime/Avibactam, Ceftobiprolo, Ceftaroline, Fosfomicina, Tigeciclina;
- Combinazioni di molecole : Ceftazidime/Avibactam + Fosfomicina o Aztreonan o Tigeciclina o Meropenem ecc.
- Molecole non ancora commercializzate (ma in compassionevole): cefidirocol
- Maggior impiego di antimicotici di ultima generazione; echinocandine, Amphotericina liposomiale.
- Necessità di gestire le altre Infezioni (TBC, MOTT, endocarditi, infezioni osteoarticolari) in setting alternativi : Day Hospital, Ambulatorio ecc...

CONCLUSIONI

Il problema dell'AMR negli ultimi anni è diventato planetario accompagnando di fatto la pandemia da COVID-19, la quale ha determinato un'importante battuta d'arresto sul fronte del miglioramento dell'Infection Control all'interno delle Strutture Sanitarie, generando difficoltà gestionali sulla applicazione sistematica della Stewardship Antimicrobica, alla luce della nuova e particolarmente critica epidemiologia. L'emergenza di nuovi o conosciuti microrganismi panresistenti ha reso necessario il ricorso a nuove molecole antibiotiche, o a combinazioni di farmaci, alcuni dei quali non ancora in commercio e disponibili solo per impiego compassionevole. La necessità emergente di un trattamento mirato al singolo batterio con profili di resistenza ostici impone al clinico esperto in materia. di verificare e definire gli ambiti di collocazione dei nuovi ed interessanti antibiotici apparsi recentemente sulla scena, superando il concetto della indicazione per sindrome infettiva.

La Regione Emilia Romagna svolge attività rilevante e di continuo coinvolgimento multidisciplinare, in incontri coordinati da Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale sotto guida di DG dr.ssa Maria Luisa Moro, sulla applicazione del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020 del Ministero della Salute. In particolare è dal 2003 che l'Agenzia sanitaria e sociale della Regione Emilia-Romagna ha sviluppato e sperimentato strumenti innovativi e sistemi per la sorveglianza e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza e dell'antibioticoresistenza, che rispondono a quanto raccomandato dall'European Center for Disease Control e recepito dal Piano nazionale di contrasto dell'antimicrobicoresistenza (PNCAR) del 2017. La Regione Emilia-Romagna inoltre coordina il tavolo interregionale per l'implementazione del Piano nazionale di contrasto all'antimicrobicoresistenza. Obiettivo formalizzato e gestito è promuovere la piena applicazione del PNCAR, rafforzando le azioni già implementate e attivando interventi in ambiti nuovi e ritenuti prioritari. L'Agenzia sanitaria e sociale - nella figura del Direttore - partecipa infine al Gruppo nazionale di coordinamento del Piano nazionale di contrasto all'antimicrobicoresistenza e ai relativi gruppi di lavoro.

IL PANEL CONDIVIDE

- Nel riassetto del SSN legato al Recovery Fund il tema dell'AMR deve essere paradigmatico.
- La possibilità di accedere alla consulenza dell'infettivologo è fondamentale nei reparti di terapia intensiva per ridurre le AMR.
- L'uso di nuovi antibiotici non deve e non può sostituire il lavoro di prevenzione per evitare che si creino e prolifichino i batteri multi resistenti.
- Prima di dare la possibilità di prescrivere antibiotici di ultima generazione bisogna prima scrivere le linee su questi farmaci, da utilizzare in maniera razionale e non razionata.
- L'uso degli antisettici deve essere valutato insieme dal farmacista ospedaliero e dall'infettivologo per poter scrivere delle corrette linee di utilizzo e di acquisto.
- Anche l'uso appropriato degli antibiotici sviluppa resistenze, è quindi necessario creare protocolli molto stringenti sull'uso degli antibiotici.
- Gli operatori del SSR devono lavorare in sinergia con le Associazioni di pazienti per una corretta informazione sull'uso appropriato degli antibiotici.
- La prevenzione delle ICA resta l'arma più importante a disposizione dei sanitari, non va in contrasto con l'utilizzo dei nuovi antibiotici.
- La creazione di PDTA ad hoc per le infezioni può disincentivare le AMR e migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici.

ACTION POINTS

- La figura dell'infettivologo è diventata nel corso del tempo sempre più poliedrica sia all'interno degli ospedali sia all'esterno per quanto riguarda l'appropriatezza delle cure.
- Il Patien-Therapy per i nuovi infettivologi deve essere valutato multi disciplinarmente attraverso un lavoro coordinato dei farmacisti ospedalieri e infettivologi.
- È necessario, attraverso i dati di monitoraggio, valutare i gradi di resistenza agli antibiotici nei singoli ospedali della Regione per poter creare linee guida sull'uso degli antibiotici aderenti alle singole realtà regionali.
- È necessario che gli ospedali si dotino di microbiologie in grado di analizzare anche dal punto di vista genetico ceppi antibioticoresistenti da isolare.
- Bisogna creare una rete regionale di microbiologie in grado di operare 24h nella diagnosi delle antimicrobiche resistenze.
- La Regione deve formare i medici degli ospedali e del territorio nell'uso più appropriato degli antibiotici.

SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):

Simone Ambretti, Dirigente Medico Unità Operativa di Microbiologia IRCCS Policlinico di S.Orsola

Anna Baldini, Segretario Regionale di Cittadinanzattiva Regione Emilia-Romagna

Astrid Behr, Rappresentante del Consiglio delle Regioni SIAARTI (Nord)

Corrado Confalonieri, Dirigente Farmacista AOU Parma, Consigliere Regionale SIFO Emilia Romagna

Fabio Gilioli, Presidente Eletto FADOI Emilia-Romagna

Paolo Guzzonato, Direzione Scientifica Motore Sanità

Marco Libanore, Direttore UOC Malattie Infettive AOU Ferrara Coordinatore Provinciale per la Politica degli Antimicrobici, Nuovo "Arcispedale S. Anna" Polo Ospedaliero di Cona

Alessandro Malpelo, Giornalista Scientifico

Cristina Mussini, SC Malattie Infettive, Policlinico Modena

Francesco Ponzetta, Responsabile Struttura Semplice Terapia Intensiva Postoperatoria, UC AUSL Modena

Valentina Solfrini, Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaci e Dispositivi Medici, Regione Emilia-Romagna

Stefania Taddei, Direttore SC di Anestesia Terapia Intensiva Nord e Terapia del Dolore AUSL Bologna, Segretario Regionale SIAARTI Emilia-Romagna

Pierluigi Viale, Direttore UO Malattie Infettive, Policlinico "S. Orsola-Malpighi", Bologna

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità

*Il webinar è stato organizzato da **Motore Sanità**, in collaborazione con **MARIS** e con il patrocinio di **Regione Emilia-Romagna***

CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI



IT-meD

