

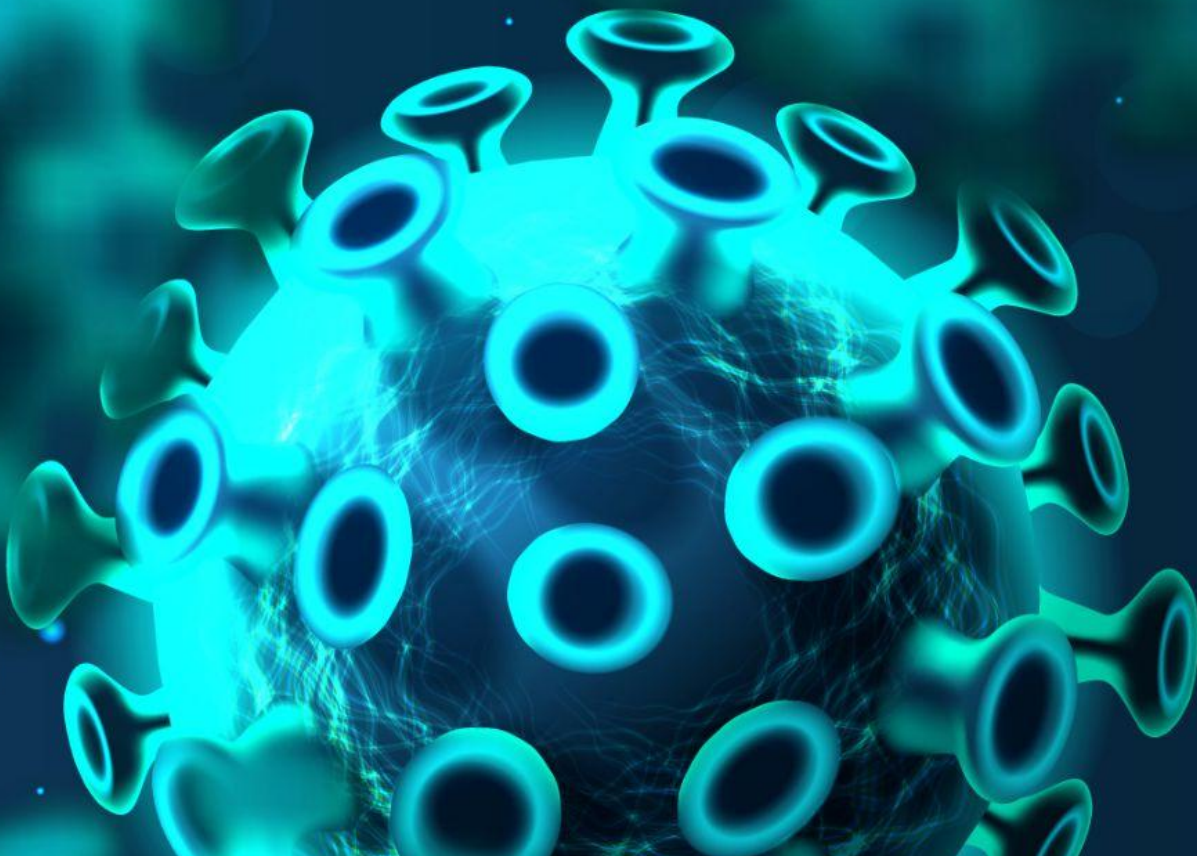
22 SETTEMBRE 2021

WEBINAR

FOCUS TOSCANA

**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.

LE SPECIFICITÀ DEL PAZIENTE ONCOEMATOLOGICO

Malattie-correlate

- Depressione immunità cellulo-mediata
- Depressione immunità umorale (Ab)
- Depressione immunità innata
- Neutropenia e neutropatia
- Ipomobilità

Problematiche gestionali

- Frequenti accessi ospedalieri
- Frequenti ricoveri per complicanze infettive

Terapia-Correlate

- Ulteriore immunodepressione
- Aplasia da chemioterapia
- Trapianto di cellule staminali
- Terapie cellulari
- Mucosite
- Malnutrizione
- Calo ponderale

Problematiche di diagnostica microbiologica

- Quadri clinici e radiologici specifici
- Paucità di segni clinico-radiologici
- Spettro di patogeni differente
- Differente performance di biomarcatori sierematici

Rapido mutamento dello scenario Terapeutico

- Nuove classi di farmaci "target"
- Nuove tossicità
- Nuove interazioni farmacologiche

Mutamento della popolazione in trattamento attivo

- Incremento dell'età media dei pazienti in trattamento
- Incremento globale del numero dei pazienti in trattamento
- Incremento dei pazienti in trattamenti di ennesima linea
- Nuovi scenari di gestione ambulatoriale di terapie solo apparentemente semplici

Nuovi scenari che impattano su uso di antimicrobici e AMR

- Incremento dei ricoveri ospedalieri per pazienti oncoematologici estremamente fragili
- Incremento netto dell'incidenza di complicanze infettive
- Incremento delle colonizzazioni da organismi MDR

Paziente ematologico e antibiotici, elementi di riflessione:

Assenza di battericida in corso di plasia

- Necessità di trattamenti aggressivi ad inizio
- Comportamento del quadro infettivo differente rispetto al paziente non ematologico
- Difficoltà nella descalation
- Difficoltà dei clinici nella sospensione della terapia antibiotica
- Frequenti recidive

Utilizzo di profilassi

- Ampio uso di chinolonici in profilassi nel setting out patient
- Ampio uso di triazoli nei pazienti affetti da leucemia mieloide acuta

Incremento dell'appoggio a reparti non ematologici

- Colonizzazioni da MDR e conseguente incremento dei costi per terapie antibiotiche spesso protratte e ripetute durante la storia terapeutica

AMR, PANDEMIA SILENTE: IMPATTO REGIONALE

Dopo l'inizio della pandemia, l'attività ospedaliera in Toscana ha subito una radicale modifica, con una drastica riduzione dei ricoveri per far fronte alla "prima ondata", seguita da una ripresa e mantenimento delle attività a partire dall'estate. Rispetto al 2019 si osserva un numero simile di batteriemie in area medica, con notevole aumento in terapia intensiva, ma anche in area chirurgica e riabilitativa. In *Staphylococcus aureus* la percentuale di MRSA è del 27,5 % con una netta riduzione dal 2015. La resistenza alla vancomicina è rilevata nello 0,2% dei casi. Rispetto all'anno precedente, si rileva una crescita statisticamente significativa della percentuale di resistenza a eritromicina (38%; 33,4% nel 2019) e rifampicina (4,9%; 2,5% nel 2019). La resistenza alla vancomicina in *E. faecium* in Italia è presente nel 21,3%, con trend in aumento dal 2009 al 2019. In Toscana la percentuale di *E. faecium* vancomicina resistente nelle emocolture è del 10,5% (nel 2019 era 15,7%). Nelle urinocolture la resistenza alla vancomicina è rilevata nel 14,6% degli isolati di *E. faecium*. La percentuale di *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi (KPC) nelle emocolture ha un andamento in diminuzione dal 2017 al 2019 e una marcata riduzione nel 2020 (29,4%). Anche la resistenza alle cefalosporine di terza generazione appare in diminuzione (58,7% nel 2020 contro 63,4% nel 2019), come quella ai fluorochinoloni (58,1% nel 2020; 62,9% nel 2019). *Escherichia coli* è il batterio più comunemente isolato sia nel sangue che nelle urine. La resistenza alle cefalosporine di III generazione ha un trend in diminuzione dal 2017 al 2019 (32,8%), con una riduzione ancora più marcata nel 2020 (28,3%). La resistenza ai fluorochinoloni continua a essere presente nel 41,7% dei ceppi isolati da emocoltura, la riduzione rispetto al 2019 (45,8%) è statisticamente significativa. Nelle urinocolture, *E. coli* risulta resistente alla ciprofloxacina nel 30,6% dei casi e alla levofloxacina nel 23,6%, in diminuzione dal 2019 (rispettivamente 32,7% e 25,5%). Nonostante la diminuzione, la resistenza ai fluorochinoloni permane a livelli tali da sconsigliare l'uso in terapia empirica. *E. coli* MDR rappresenta il 10,2% degli isolati da sangue nel 2020, con una marcata riduzione dall'anno precedente (13,6%). *Pseudomonas aeruginosa* risulta resistente ai carbapenemi nel 6% dei casi in Toscana; dal 2017 al 2019 questa resistenza risulta dimezzata.

CONCLUSIONI

La pandemia Covid-19 ha amplificato l'epidemia di infezioni da germi multi resistenti acquisite in ospedale. Molti dei pazienti con Covid-19, specie quelli assistiti in terapia intensiva, sono andati incontro a complicanze infettive gravi, che risulteranno, ad una attenta analisi, la causa ultima che ha determinato l'exitus. I microbi multi resistenti sono certamente il frutto della pressione selettiva che l'utilizzo degli antibiotici esercita sulla flora microbica intestinale. Ma il loro passaggio da paziente a paziente è invece determinato dal mancato rispetto delle norme di buona pratica assistenziale. L'infection control gioca quindi un ruolo determinante nel contenere il fenomeno delle infezioni nosocomiali da germi MDR. I nuovi antibiotici sono il frutto della ricerca che l'industria farmaceutica è tornata a condurre, dopo anni di abbandono, e, seppure in numero limitato, offrono al clinico una opzione terapeutica potenzialmente efficace ed al paziente una opportunità di cura salvavita. È pertanto fondamentale che il loro utilizzo avvenga nell'ambito delle indicazioni registrative, che sia affidato a mani esperte, e che le regole di accesso al trattamento permettano il loro utilizzo in situazioni di emergenza-urgenza. Il corretto place in therapy dei nuovi antibiotici richiede altresì la conduzione di studi clinici che esplorino la loro potenziale utilità in ambiti diversi e più specifici rispetto alle indicazioni registrative.

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 proliferino 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 Patient-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 a 24h dalla diagnosi delle antimicrobiche resistenze.
- La Regione deve formare i medici degli ospedali e del territorio nell'uso più appropriato degli antibiotici.

SONO INTERVENUTI NEL CORSO DELL'EVENTO (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):

Alessandro Bartoloni, Direttore Infettivologia A.O.U. Careggi

Francesco Forfori, U.O. Anestesia e Rianimazione Interdipartimentale Univ. Stabilimento di Cisanello

Paolo Guzzonato, Direzione Scientifica Motore Sanità

Filippo Alberto La Marca, Segretario Regionale di Cittadinanzattiva Regione Toscana

Alessandro Malpelo, Giornalista Scientifico

Francesco Menichetti, Direttore UO Malattie Infettive AOU Pisana

Francesco Saverio Mennini, Professore di Economia Sanitaria e Economia Politica, Research Director-Economic Evaluation and HTA, CEIS, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" - Presidente SIHTA

Andrea Messori, Pharmaceutical Section - ESTAR, HTA unit, Firenze

Vittorio Pavoni, Coordinatore del Consiglio Regionale SIAARTI della Toscana

Matteo Piccini, SOD Ematologia AOU Careggi

Filippo Pieralli, Rappresentante FADOI Toscana

Domenico Prisco, Direttore Medicina Interna Interdisciplinare AOU Careggi

Francesca Vivaldi, Farmacista Ospedaliera Azienda USL Toscana Nord Ovest - Coordinatrice Area Infettivologica SIFO

*Il webinar è stato organizzato da **Motore Sanità**, in collaborazione con **Maris** e con il patrocinio di **ISPRO - Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica, Regione Toscana, SIAARTI***

CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI



IT-MED

