

TAVOLO DI LAVORO

NUOVI MODELLI DI GOVERNANCE OSPEDALIERA PER GLI ANTIBIOTICI INNOVATIVI

“DA UN ACCESSO RAZIONATO A UN ACCESSO
RAZIONALE E APPROPRIATO”

11 Maggio 2022



www.motoresanita.it

Organizzato con





INTRODUZIONE DI SCENARIO

L'antimicrobico-resistenza (AMR) non è una malattia ma un insuccesso terapeutico e diagnostico il cui impatto sulla società, descritto in DALYs, cioè come misura della gravità globale di malattia (espressa dagli anni persi per disabilità o per morte prematura) è paragonabile a quello di influenza, tubercolosi e HIV/AIDS insieme. Quando si affronta questo problema molto spesso si parla prevalentemente di programmi di prevenzione, senz'altro aspetto chiave dell'AMR. Ma Epicentro, portale di epidemiologia per la sanità pubblica a cura del nostro Istituto Superiore di Sanità (ISS) sulla base di varie pubblicazioni, da tempo evidenzia 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 molto battuta ma ancora lunga, ancor più lunga è però quella della ricerca di nuove terapie che riescano ad arginare e limitare questo fenomeno.

L'attuale pandemia ci ha insegnato quanto sia importante avere terapie efficaci per combattere le infezioni. Sappiamo inoltre che, nell'ultimo decennio, la ricerca di nuovi antibiotici si era quasi fermata, a causa dell'assunzione che aver scoperto e prodotto antibiotici ad ampio spettro (allora molto efficaci su un gran numero di agenti patogeni sia Gram+ che Gram-), potesse essere un punto d'arrivo se non una soluzione definitiva. A questo si aggiunge la difficile sostenibilità della ricerca che in questo campo, vede riconosciuto un valore non sempre rispondente agli investimenti fatti.

Per questi motivi molte industrie hanno abbandonato la ricerca indirizzando i propri investimenti in aree più remunerative. Ma dopo le proiezioni drammatiche che l'Organizzazione Mondiale della Sanità stessa ha fatto sull'impatto futuro dell'AMR indicandola come prima causa di morte nel 2050 (10 milioni di morti/anno) e le conseguenti allarmanti analisi della Banca mondiale dell'economia (impatto sui costi sanitari con aumenti globali entro il 2050 tra \$300 miliardi a oltre \$1 trilione all'anno) sono cresciute molte preoccupazioni su questo futuro scenario. A seguito di ciò i vertici dell'OMS hanno indicato come sia fondamentale tornare a concentrare gli investimenti pubblici e privati sullo sviluppo di antibiotici efficaci che, utilizzati appropriatamente, possano invertire le attuali preoccupanti previsioni, "poiché stiamo esaurendo tutte le opzioni utili



Antibatterici in sviluppo preclinico

Fig. 1. Traditional drug development phases showing the preclinical phases included in this report

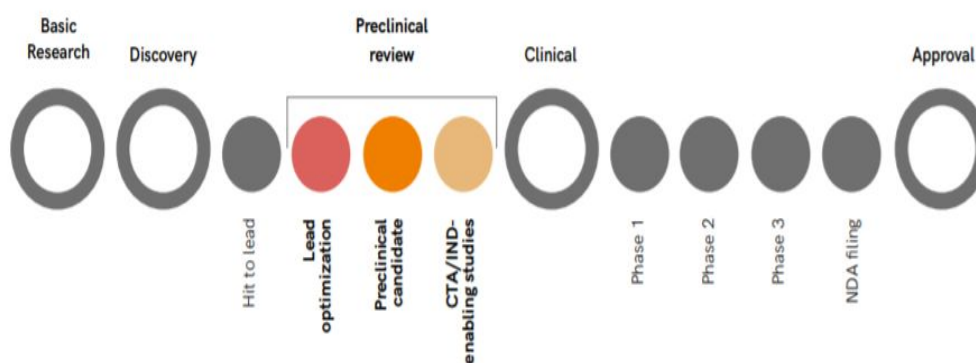
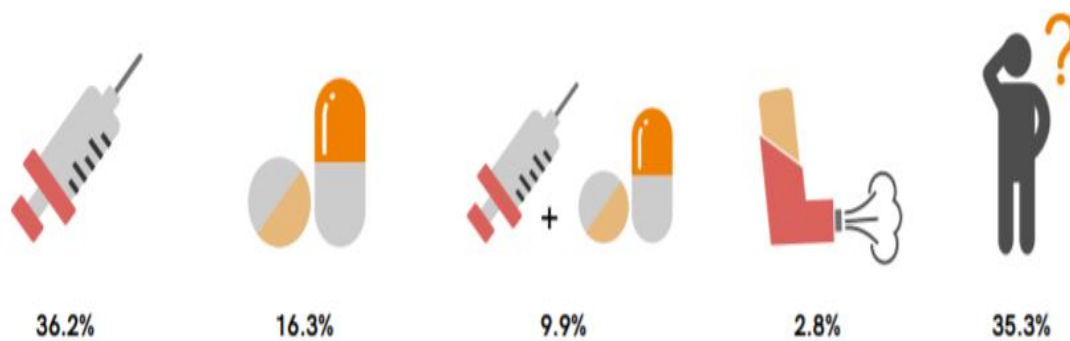


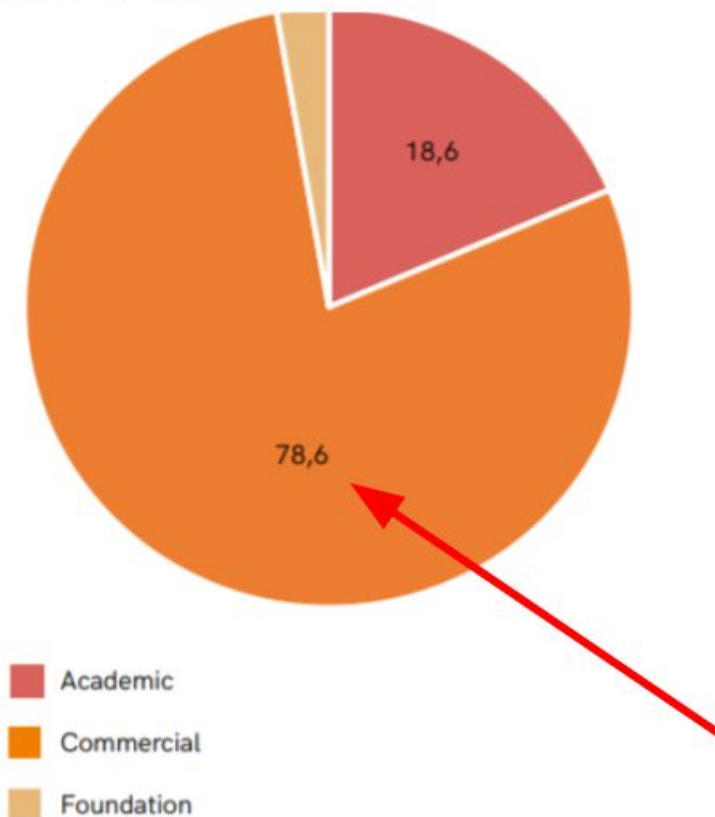
Fig. 5. Categorization of preclinical products by route of administration





Mode of action	Total (%)
Cell wall synthesis	50 (19.8)
Cell membrane	36 (14.3)
DNA replication	8 (3.2)
Protein synthesis	21 (8.3)
Cell metabolism	18 (7.2)
Immunomodulation	11 (4.4)
Bacteriophage	28 (11.1)
Other	47 (18.7)
Not disclosed	33 (13.1)
Total	252 (100)

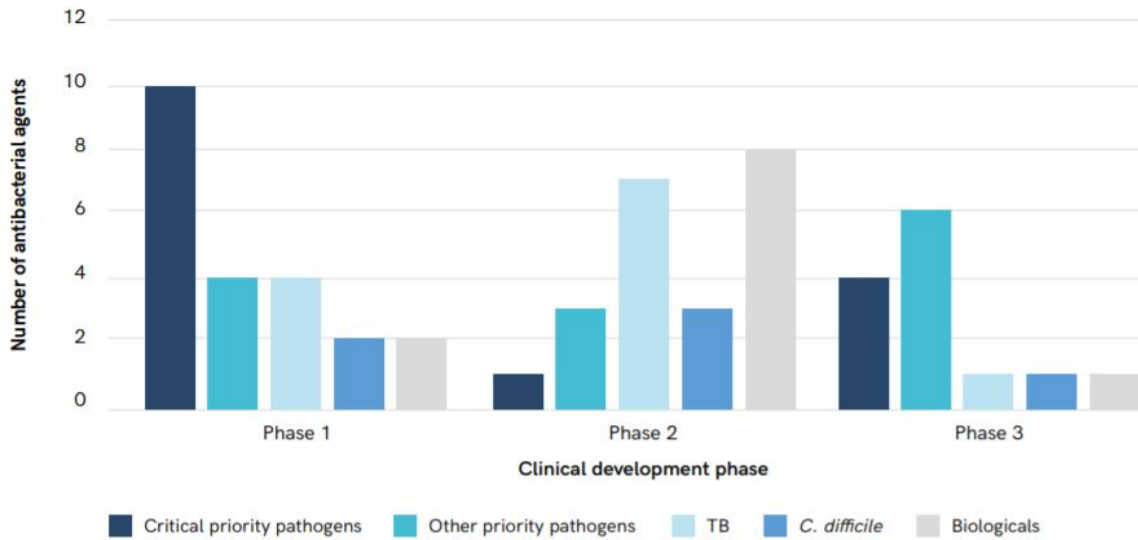
Fig. 3. Categorization of institutions with preclinical pipeline projects





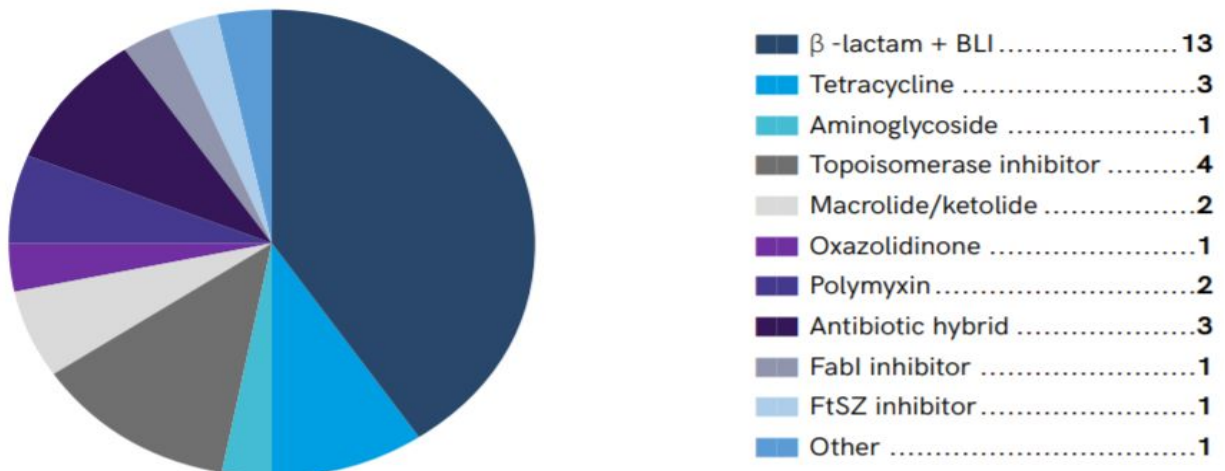
Antibatterici in sviluppo clinico

Fig. 1. Antibacterial agents in clinical development (Phase 1-3)



AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha fatto un'azione molto importante riconoscendo l'innovatività condizionata (o potenziale), che comporta l'inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente.

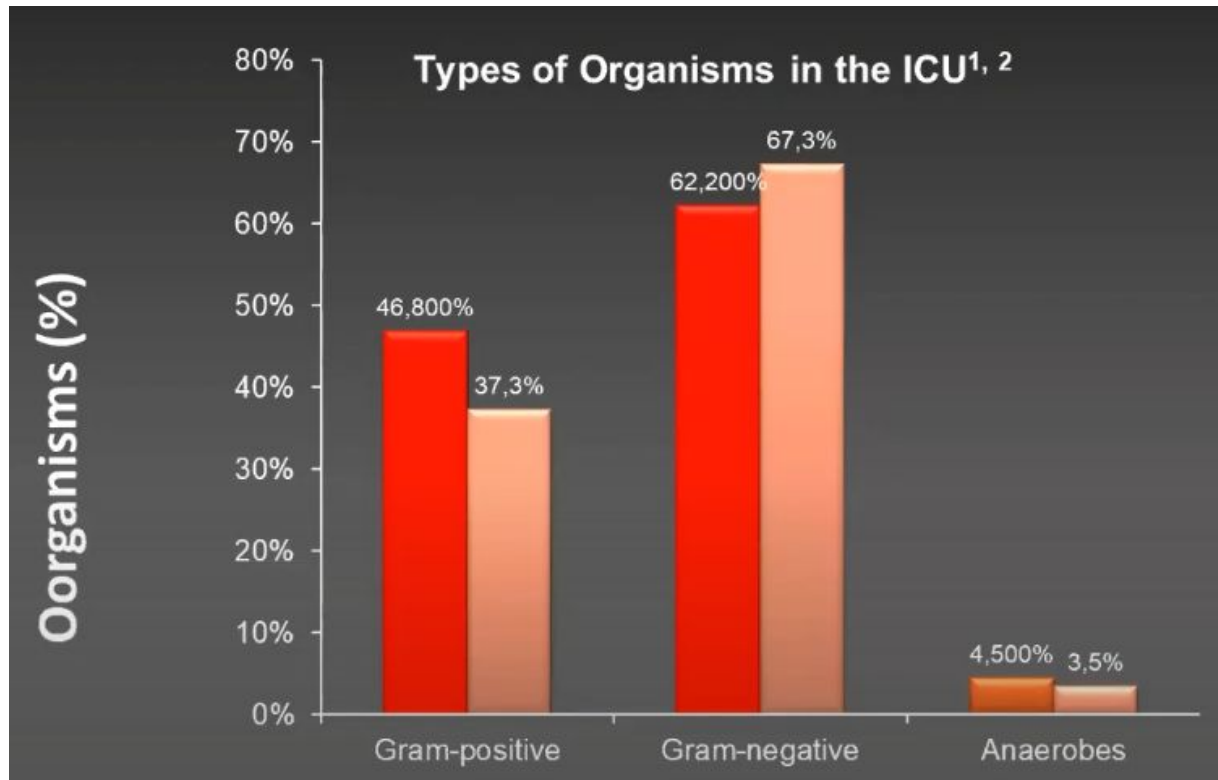
Fig. 2. Summary of antibiotics in the clinical pipeline targeting the WHO priority pathogens





LO SCENARIO ATTUALE

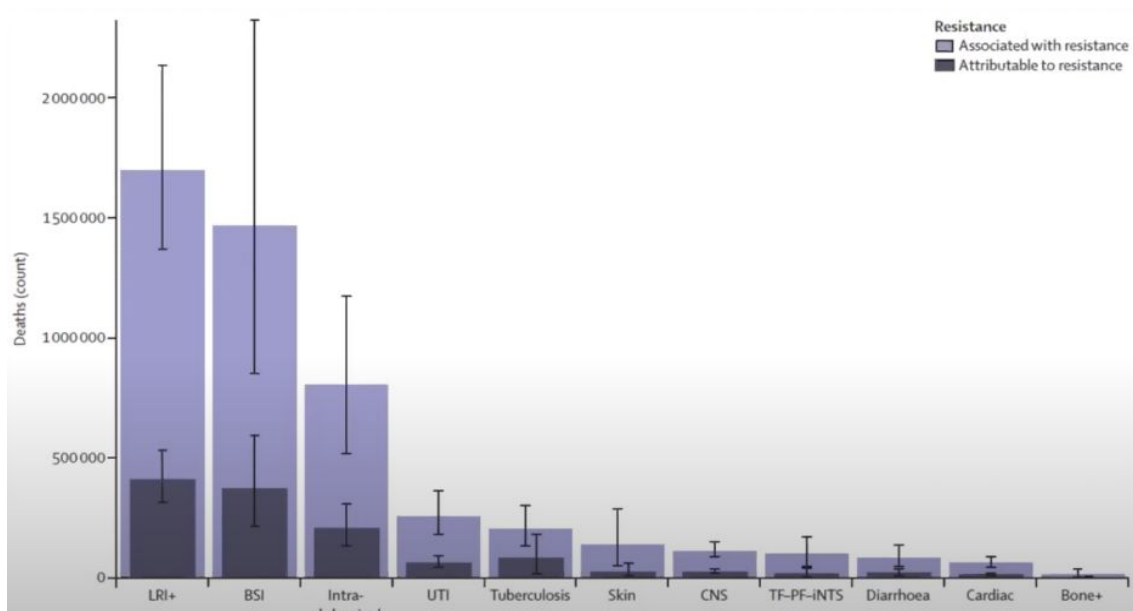
Patogeni più comuni nel paziente critico



Gli eterobatteri hanno quindi preso il posto dei non-fermentanti.

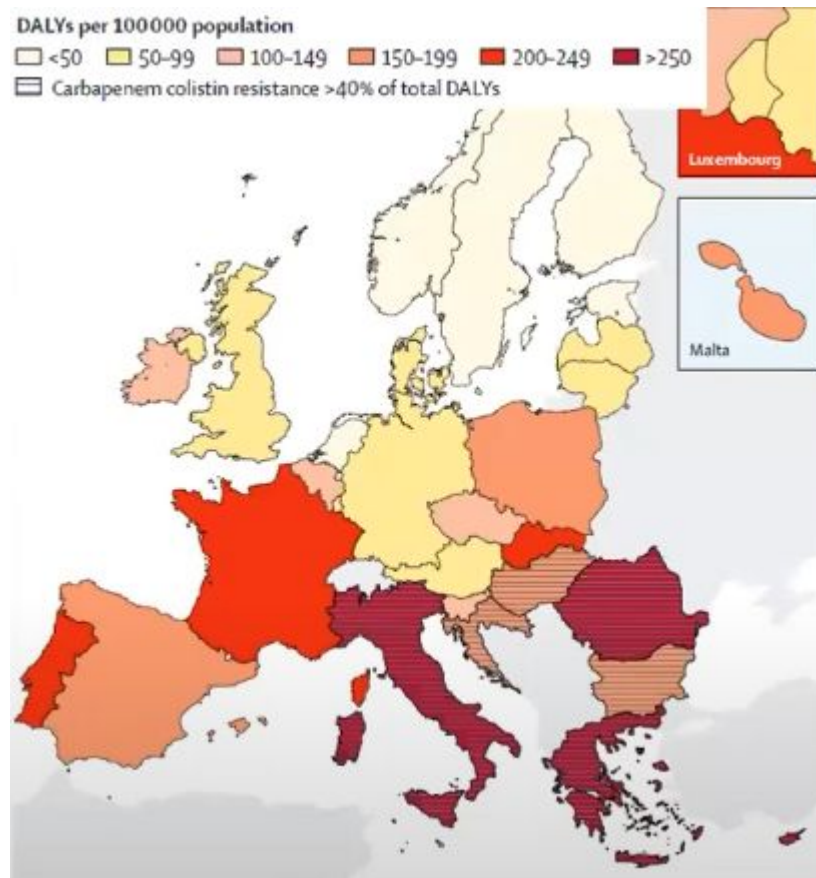


Impatto globale a livello di mortalità delle AMR nel 2019





Carico di infezioni da batteri con AMR nell'UE



Come frequenza e diffusione di germi resistenti, l'Italia è il fanalino di coda europea soprattutto per i batteri Gram negativi. Tra i paesi europei a più evoluti livello sanitario l'Italia è la nazione messa peggio. Ci sono tante ragioni: la prima è che in Italia si usano troppi antibiotici rispetto alla media europea soprattutto nell'uso sia dei farmaci a domicilio che in ospedale. E poi si tende a usare gli antibiotici in maniera empirica, come una sorta di copertura. Questo è un errore.



NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE 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 una loro efficacia e soprattutto ha dimostrato come questi nuovi farmaci rappresentino un'arma in più nell'arsenale della lotta contro le AMR.

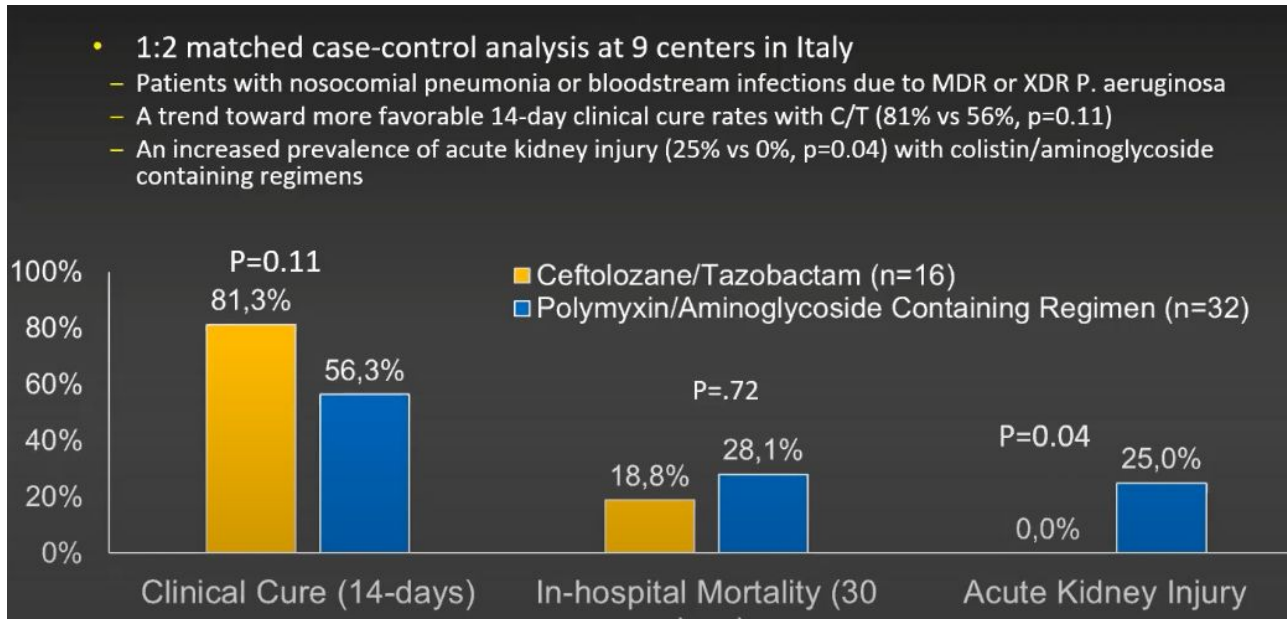
Spettro di attività di nuovi antibiotici per il trattamento dell'infezione da Gram-negativi difficili da trattare

	ESBL	CRE-KPC	CRE-OXA48	CRE-MBL	DTR <i>P. Aeruginosa</i>	DTR <i>Acinetobacter</i>
BL/BLI Combination						
• Ceftolozane/Tazobactam	●	●	●	●	1 ●	●
• Ceftazidime-Avibactam	●	●	●	●	●	●
• Imipenem-Relebactam	●	●	2 ●	●	3 ●	●
• Meropenem-Vaborbactam	●	●	●	●	●	●
• Aztreonam-Avibactam	●	●	●	4 ●	5 ●	●
• Cefepime/Zidebactam	●	●	●	●	●	●
• Meropenem/Nacubactam	●	●	●	●	●	●
• Ceftaroline/Avibactam	●	●	●	●	●	●
Novel Cephalosporine						
• Cefiderocol	●	●	●	●	●	●
Novel Aminoglycoside						
• Plazomicin	●	●	6 ●	7 ●	8 ●	8 ●
Novel Tetracycline						
• Eravacyclin	●	●	●	●	●	●
• Murepavadin	●	●	●	●	●	●

● No activity or intrinsic or acquired resistance. ● Activity. Abbreviations: BL/BLI, β -lactam/ β -lactamase Inhibitor; CRE, carbapenem resistant Enterobacteriaceae; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; MBLs, metallo- β -lactamases; OMPTA, outer membrane protein targeting antibiotics. 1. Decreased activity for carbapenemase-producing strains of CR *P. aeruginosa*; 2. Very weak activity; 3. Not have activity against MBL; 4. Reduced activity against certain NDM *Escherichia coli* isolates; 5. Activity comparable to aztreonam alone; 6. Activity against OXA-type CREs but increased resistance is observed; 7. Not active against many NDMs; 8. Activity toward *P. aeruginosa* and *A. baumannii* is overall comparable to existing aminoglycosides (tobramycin, amikacin, gentamicin).



Efficacia comparativa di ceftolozane/tazobactam vs. i regimi contenenti polymyxin or aminoglycoside - Italia



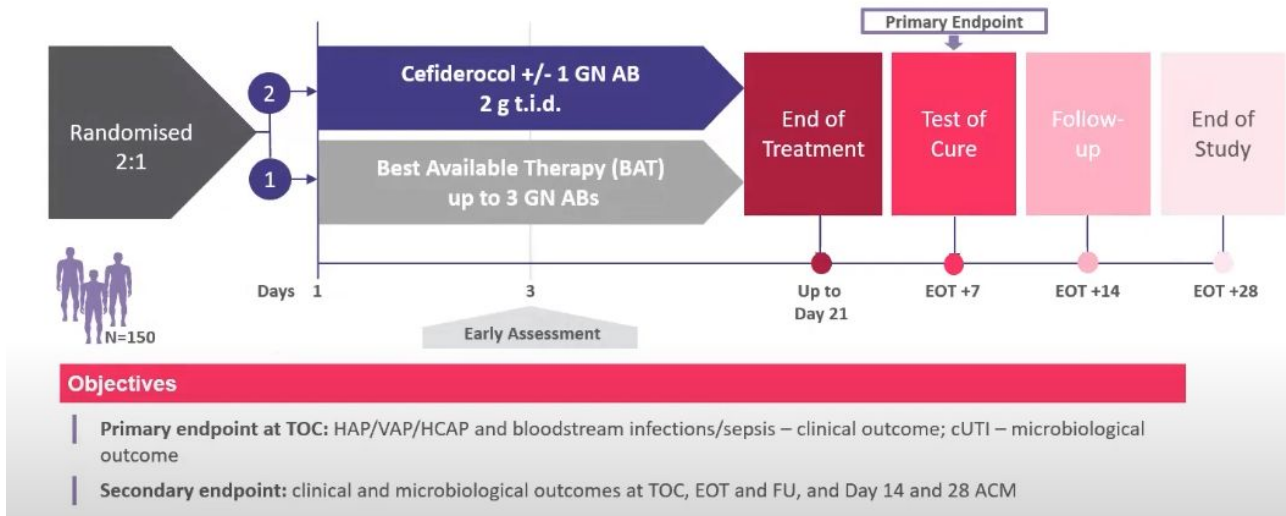
Meropenem-vaborbactam

- Combinazione di meropenem e vaborbactam
 - Farmacocinetica ben assortita
 - Vaborbactam è un potente inibitore KPC
 - Dosaggio standard 4g IV q 8h durante un'infusione di 3h
- Indicazioni approvate dall'FDA
 - cUTI
- Indicazioni approvate dall'EMA
 - cUTI/AP, cIAI, HAP/VAP
 - Infezioni batteriche da organismi gram-negativi con limitate opzioni di trattamento



Cefiderocol

Questo farmaco ha ancora luci ed ombre ma in vitro ha dimostrato delle capacità portentose



Lo studio condotto a livello globale sul farmaco ha dimostrato alti tassi di cura a livello clinico e eliminazione microbiologica per le infezioni CRE

Clinical cure

	Cefiderocol % (n/N)	BAT % (n/N)
CRE	66% (19/29)	45% (5/11)
CR non-fermenters	45% (22/49)	52% (13/25)
Mixed	50% (1/2)	50% (1/2)

Microbiological eradication

	Cefiderocol % (n/N)	BAT % (n/N)
CRE	48% (14/29)	18% (2/11)
CR non-fermenters	22% (11/49)	24% (6/25)
Mixed	0% (0/2)	50% (1/2)



Nei non fermentati però non è stato dimostrato l'effetto di forza che gli esperti si aspettavano. Il dato più scoraggiante riguarda la mortalità del Cefiderocol rispetto alla Best Available Therapy.

Timing of death	Cefiderocol (n=101) n (%)	BAT (n=49) n (%)
Up to Day 28	25 (25)	9 (18)
Late: Day 29 to end of study	9 (9)	0 (0)
Overall mortality: end of study	34 (34)	9 (18)



Valore, accesso e innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche

- Metodologia di valutazione dei nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti
 - Adattare le attuali metodologie per la determinazione del valore degli antibiotici alle caratteristiche di questi farmaci, considerando il loro ruolo salvavita, tenendo presente che questo richiederà una prospettiva più ampia e l'analisi di scenari ed evidenze oltre a quelle necessarie per le attuali richieste di registrazione.
- Criteri per il conferimento dello status di farmaco “innovativo” ai nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti
 - Utilizzare indicatori specifici capaci di misurare efficacemente il grado di innovatività dei nuovi antibiotici, adattando, se necessario, gli attuali elementi di valutazione e supporto della richiesta di innovatività (bisogno terapeutico sulla base degli indicatori pubblicati annualmente dall'ECDC sui patogeni resistenti agli antibiotici, valore terapeutico aggiunto su patogeni resistenti agli antibiotici disponibili e robustezza delle prove scientifiche modulando la metodologia GRADE a seconda delle specificità dei nuovi antibiotici tenendo conto anche della capacità di contrastare efficacemente con meccanismi innovativi i principali meccanismi di resistenza batterica).
- Modelli di rimborso ad hoc per i nuovi antibiotici attivi per le resistenze batteriche
 - Visto che la stewardship antimicrobica fornisce indicazioni restrittive sull'uso dei nuovi antibiotici nel trattamento delle infezioni causate da ceppi resistenti per ridurre la probabilità che si sviluppino nuove forme di resistenza, è necessario identificare delle modalità di rimborso che garantiscano agli sviluppatori un ritorno economico tale da aumentare e mantenere nel tempo gli investimenti in ricerca e sviluppo in quest'area.



Appropriatezza d'uso degli antibiotici

- Strutture sanitarie
 - Utilizzare le risorse previste per la Missione “Salute” del PNRR, per colmare le carenze strutturali, tecnologiche e organizzative che fino a oggi hanno rappresentato delle barriere per la completa attuazione delle azioni contenute nel PNCAR.
- Formazione degli operatori sanitari
 - Garantire i fondi previsti dal PNRR in merito all'avvio di un piano straordinario di formazione sulle infezioni correlate all'assistenza a tutto il personale sanitario e non sanitario degli ospedali e delle cure primarie, siano indirizzati verso programmi specifici sulla stewardship antimicrobica e sul controllo delle infezioni.
- Team multidisciplinari
 - Garantire la presenza di un team multidisciplinare (medici specialisti, microbiologi, farmacisti ospedalieri, ecc.) all'interno delle strutture sanitarie con la responsabilità di definire i programmi di stewardship e la loro applicazione.



- Governo dei nuovi antibiotici
 - Garantire un accesso tempestivo ai nuovi antibiotici in situazioni di urgenza ed emergenza estendendo la prescrivibilità di questi farmaci “salvavita” ad altri specialisti, con competenze specifiche sull'uso degli antibiotici (intensivisti, ematologi, ecc.), prevedendola nell'ambito di progetti di stewardship antimicrobica.
 - Inoltre, nel contesto di precise raccomandazioni terapeutiche potrebbe essere utile prevedere una “finestra di accesso libero e regolamentato” che permetta così ai pazienti di ricevere tempestivamente il trattamento necessario nelle prime decisive ore.
- Integrazione tra stewardship antibiotica e stewardship diagnostica
 - Sviluppare programmi di stewardship antibiotica fortemente integrata con la stewardship diagnostica nella definizione del Percorso Diagnostico terapeutico Assistenziale in maniera uniforme a livello nazionale.
 - Potenziare, inoltre, l'utilizzo degli strumenti di diagnostica di prima livello (ad es. tampone faringeo per SBEGA, dosaggio PCR, strisce reattive per i test delle urine, otoscopia pneumatica, etc.) che, nell'ambito delle cure primarie, permette una maggiore precisione diagnostica e una conseguente maggiore appropriatezza prescrittiva.
- Informazione ai cittadini
 - Promuovere campagne di comunicazione rivolte alla popolazione sull'uso appropriato e consapevole di antibiotici, puntando ad accrescere il livello di consapevolezza del cittadino.



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.



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 pazienti 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 ospedaliero, 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 per:
 - mancanza di esami radiologici a causa dell'isolamento del paziente
 - un 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 a 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 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.
- 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.

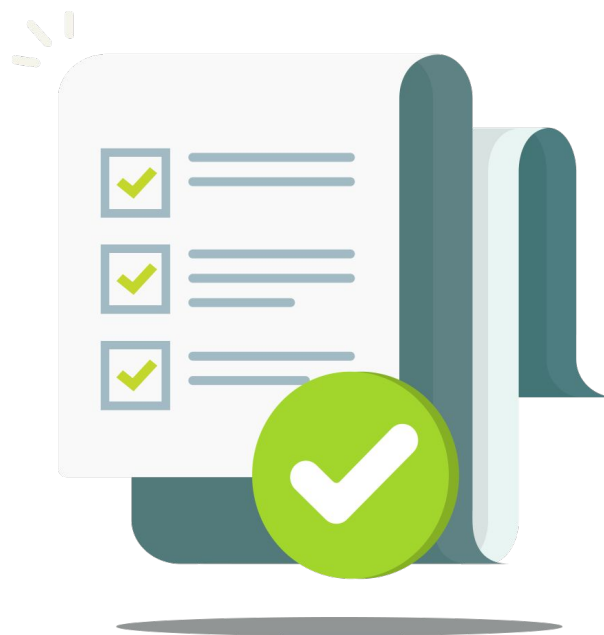


CONCLUSIONI

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 multiresistenti 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 prolifichino i batteri multiresistenti.
- 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 multidisciplinariamente 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.
- È necessario educare la popolazione generale sui rischi dell'antibiotico-resistenza. Se il problema non si affronta tutti insieme il rischio è di continuare a produrre dei batteri resistenti.
- 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 libero e regolamentato che permetta così ai pazienti di ricevere tempestivamente il trattamento necessario.

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

Emanuele Angelucci, Direttore U.O. Ematologia

Matteo Bassetti, Direttore Malattie Infettive Ospedale Policlinico San Martino

Sabrina Beltramini, Direttore U.O. Farmacia

Angelo Gratarola, Direttore U.O. Anestesia e Rianimazione

Anna Marchese, Direttore U.O. Microbiologia

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

Fabrizio Montecucco, Direttore U.O. Clinica di Medicina Interna I

Andrea Orsi, Professore Igiene generale e applicata

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità



MOTORE
SANITÀ

panacea

Con il contributo non condizionante di



www.motoresanita.it