MOTORE SANITÀ

DOCUMENTO DI SINTESI

TAVOLO DI LAVORO

NUOVI MODELLI DI GOVERNANCE OSPEDALIERA PER GLI ANTIBIOTICI INNOVATIVI

"DA UN ACCESSO RAZIONATO A UN ACCESSO RAZIONALE E APPROPRIATO"

13 Giugno **2022**

www.motoresanita.it

Organizzato con

G.I.S.A. APS
GRUPPO ITALIANO PER LA STEWARDSHIP ANTIMICROBICA

sihta
SOCIETÀ ITALIANA DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

SITA
Società Italiana di Terapia Antinfettiva Antibatterica Antivirale Antifungina

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 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 l’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 aggiunga 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’OMS 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". Alcune aziende del settore con senso di responsabilità hanno dato seguito a questi appelli, ricercando e producendo nuovi antibiotici estremamente efficaci per sostenere questa sfida.

Antibatterici in sviluppo preclinico

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

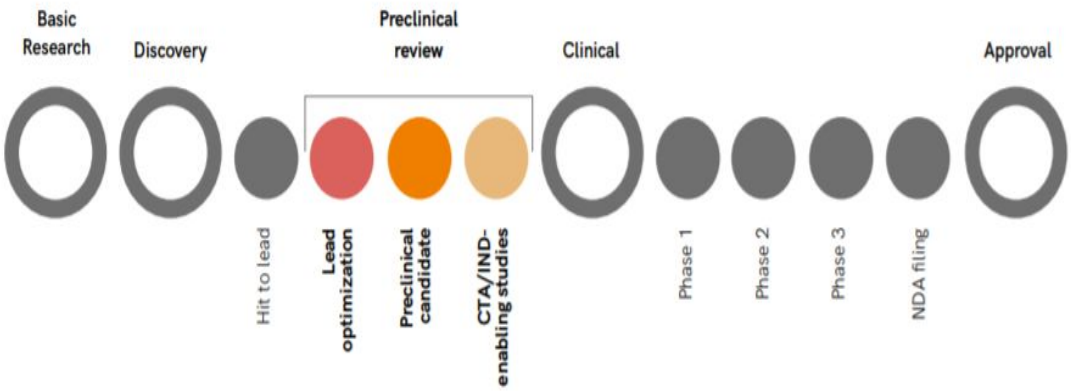
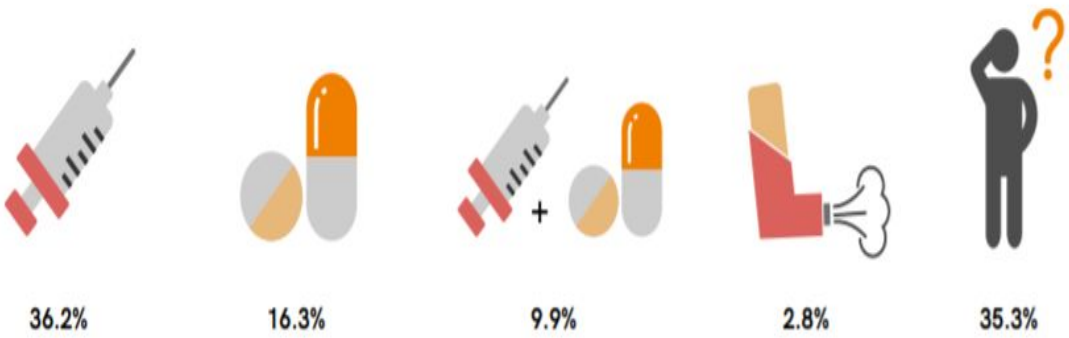
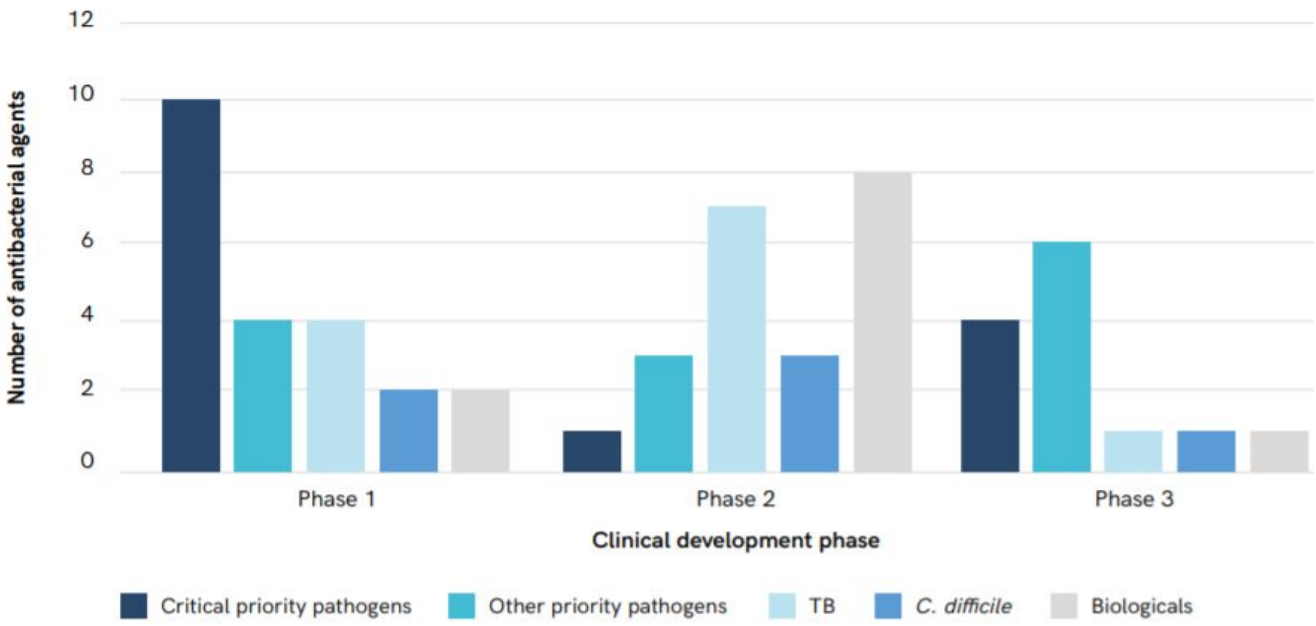


Fig. 5. Categorization of preclinical products by route of administration



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.

SALUTI DELLE AUTORITÀ

Il Policlinico di Tor Vergata oltre all'aspetto clinico è impegnato, attraverso l'Università, anche nella ricerca e nella didattica. La coniugazione di questi tre aspetti è di particolare importanza nel tema delle antibiotico-resistenze; contrastare i batteri resistenti agli antibiotici richiede un lavoro in ambito clinico, un grande sforzo di ricerca e una formazione ad hoc per le nuove generazioni di medici.

La resistenza antimicrobica (AMR) è un fenomeno naturale, ma le principali cause del suo sviluppo sono imputabili ad un uso inappropriato di antibiotici su uomini, piante ed animali. È facile dunque capire come la AMR ad oggi rappresenti una minaccia a livello globale di vasta portata contribuendo a quasi 5 milioni di morti ogni anno; dato che nei prossimi decenni è destinato ad aumentare esponenzialmente portando ad una futura pandemia.

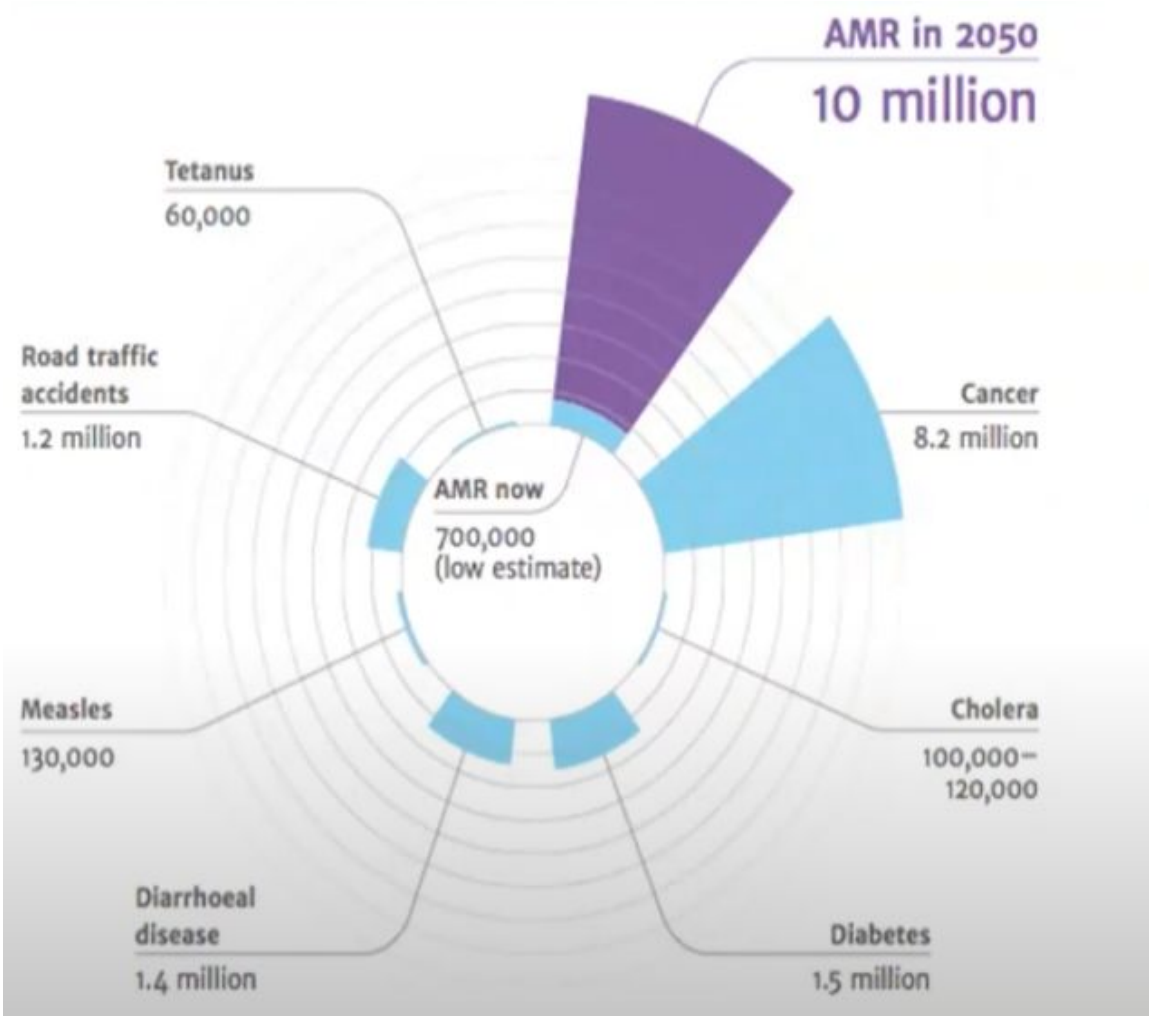
Tale emergenza comporta sia una sfida per la ricerca e le aziende farmaceutiche, impegnate nello sviluppo di nuove molecole, sia per tutti gli altri attori coinvolti nella Sanità, chiamati ad elaborare nuovi modelli di governance. Per ottimizzare tali azioni correttive è necessario un approccio multidisciplinare, che coinvolge tutte le figure che operano in ambienti ospedalieri e si traduce nell'ormai nota Antimicrobial Stewardship. Quest'ultima prevede un insieme di interventi che devono necessariamente rispondere all'epidemiologia dell'ospedale che li adotta.

Non sarà sufficiente l'introduzione di farmaci innovativi se non verranno assunti comportamenti idonei: col supporto della microbiologia rapida è possibile ridurre la durata delle terapie, empiriche e non, e permettere la somministrazione degli antibiotici secondo una medicina di precisione.

Tali strategie mirano ad un uso appropriato del farmaco, che non è sinonimo di uso razionato bensì di una razionale razionalizzazione: il farmaco giusto, alla persona giusta, al momento giusto.

NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE IN AMR: LA PAROLA ALL'ESPERTO

Morti attribuibili alle AMR ogni anno a livello globale

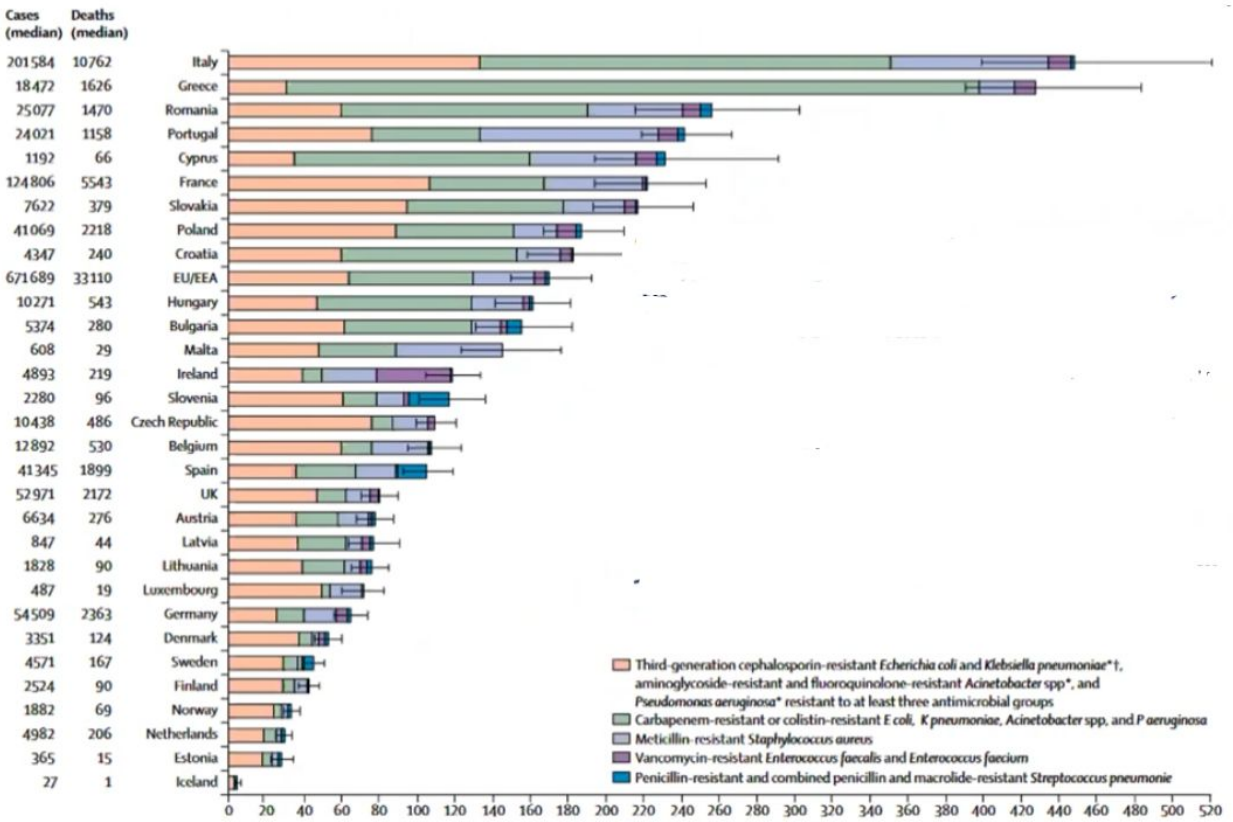


Fonte: Diabetes:cholera: www.whi.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/

È stimato che nel 2050 le AMR diventeranno la prima causa di morte nel mondo.

L'impatto in Italia

Onere di infezioni con batteri resistenti agli antibiotici nei DALY, UE e Spazio economico europeo, 2015



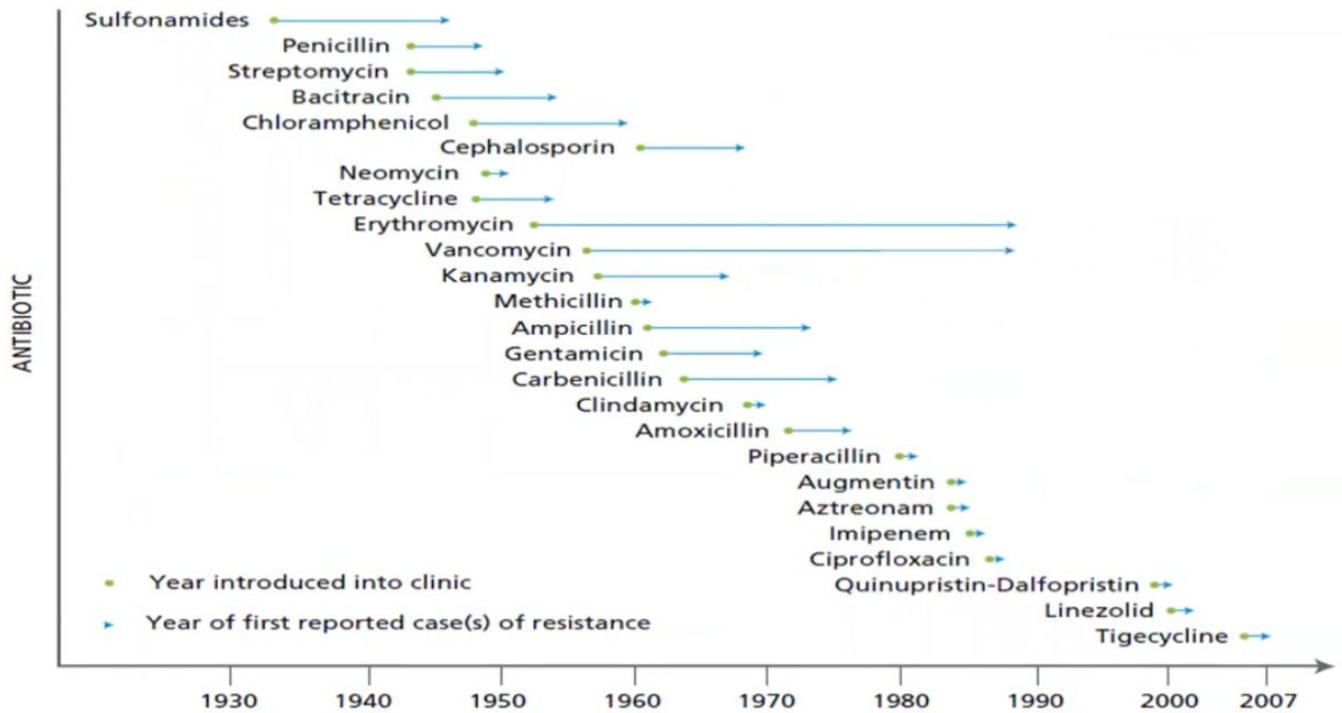
- 10.780 persone muoiono ogni anno in Italia a causa di un'infezione da uno degli 8 batteri antibiotico-resistenti
- Si stima che entro il 2050, un totale di circa 450.000 persone morirà a causa dell'antibiotico-resistenza
- L'antibiotico resistenza costerà all'Italia 13 miliardi di dollari da qui al 2050

Questo dato però non va letto come una cattiva sanità in Italia, anzi l'Italia ha un'ottima sanità ma è caratterizzata da una popolazione di pazienti fragili e quindi particolarmente esposti alle AMR. L'Italia però è anche caratterizzata da un eccessivo uso di antibiotici e un trattamento antibiotico inappropriato iniziale che non provveda a fornire un'adeguata attività verso patogeni multi-resistenti è spesso responsabile dell'aumentata mortalità. Per contro, un eccessivo uso degli antibiotici, spesso utilizzati per contrastare delle semplici colonizzazioni batteriche, che come tali non necessitano di alcun trattamento, facilita l'emergenza di antibiotico-resistenza.

NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE IN AMR: LA PAROLA ALL'ESPERTO

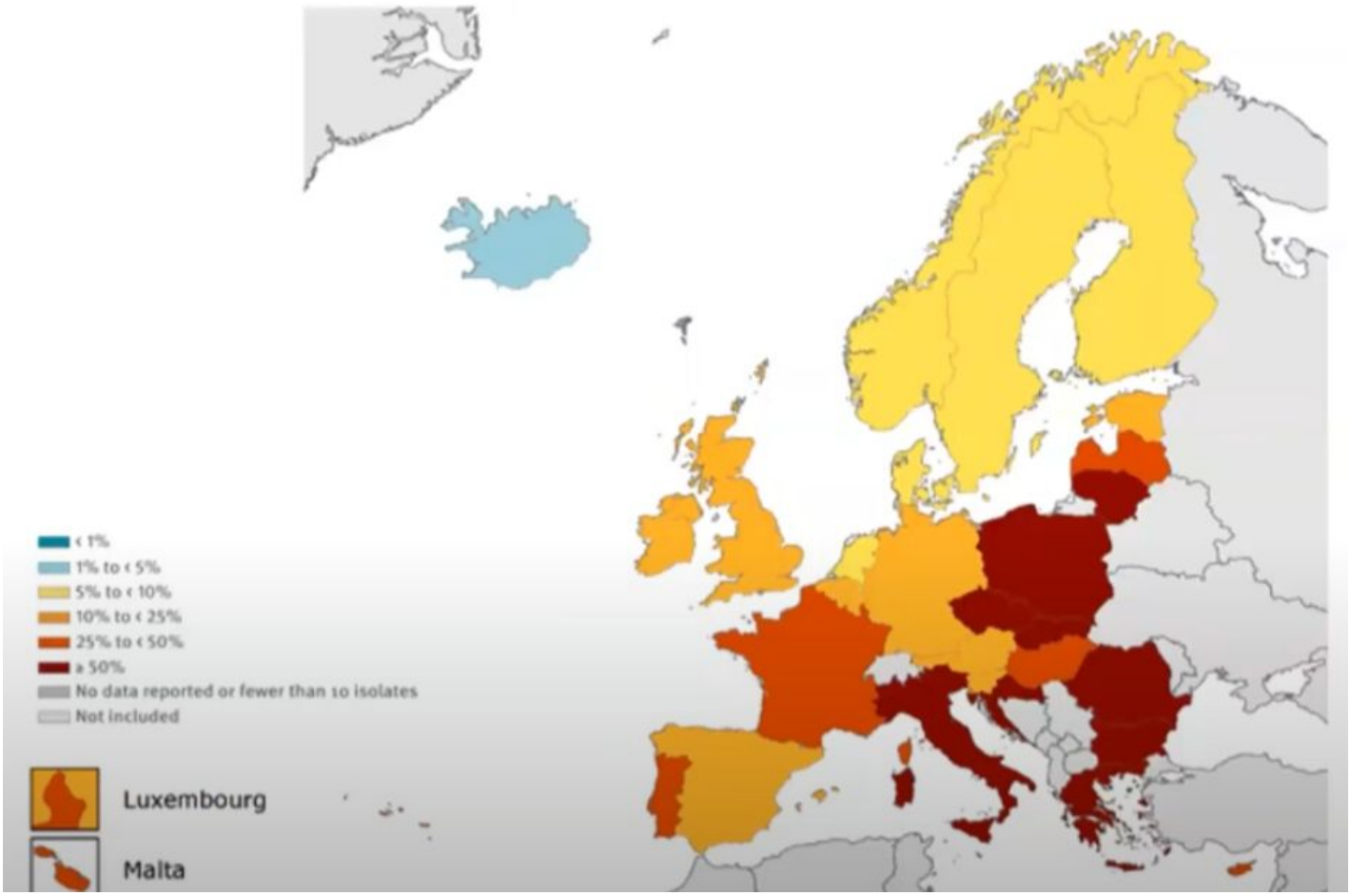
Nel corso degli anni le possibilità terapeutiche nel trattamento delle AMR si sono ridotte notevolmente; addirittura, gli ultimi anni erano stati caratterizzati da una penuria nell'armamentario farmacologico degli infettivologi.

La resistenza agli antibiotici minaccia la capacità di controllare l'infezione

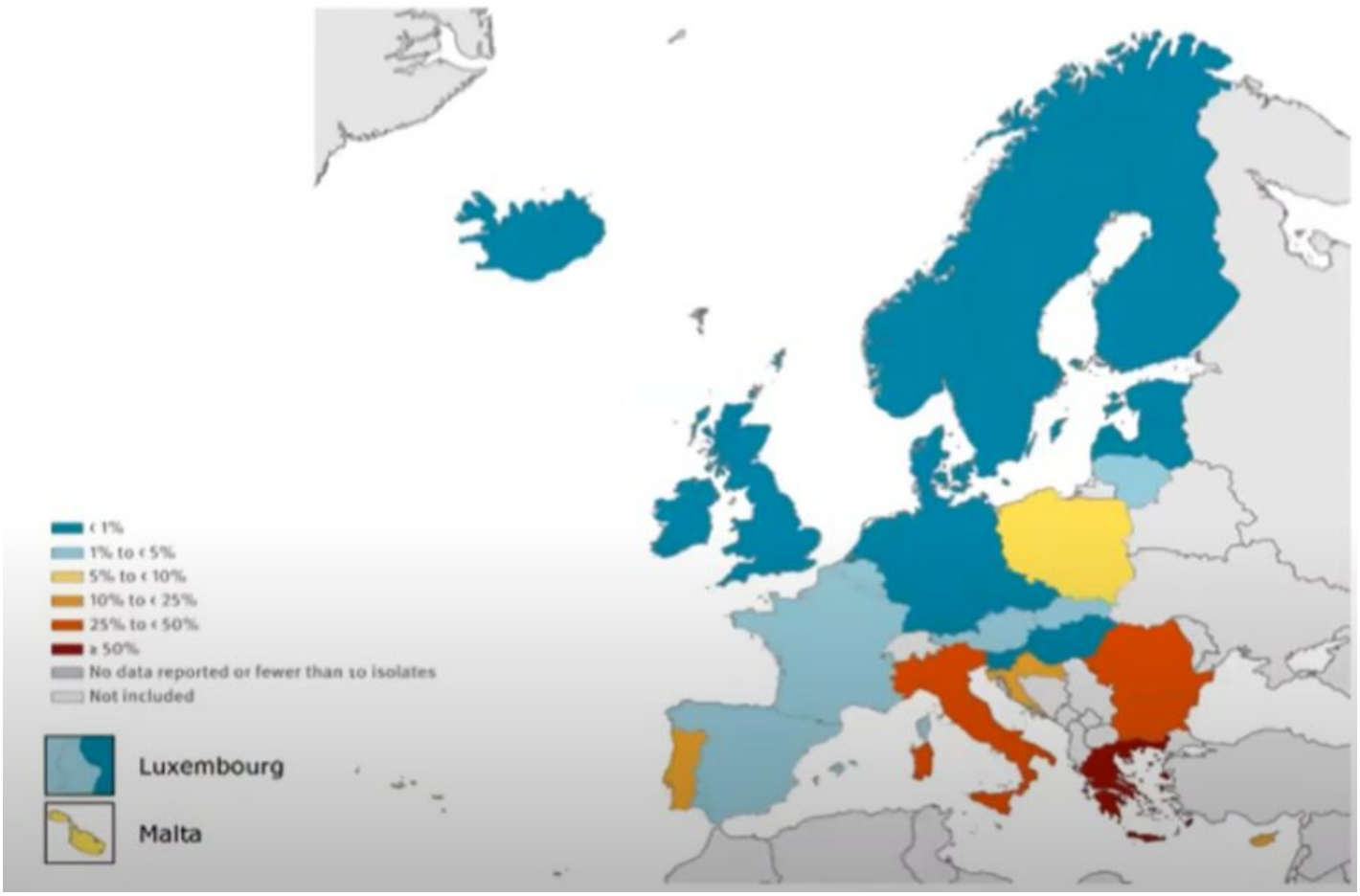


Tra i microrganismi che potenzialmente possono presentare maggiori problemi per il trattamento delle infezioni da essi provocati, devono essere annoverati, a titolo esemplificativo, i cocchi Gram-positivi come lo Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA) e i bacilli Gram-negativi tra cui gli enterobatteri produttori di carbapenemasi.

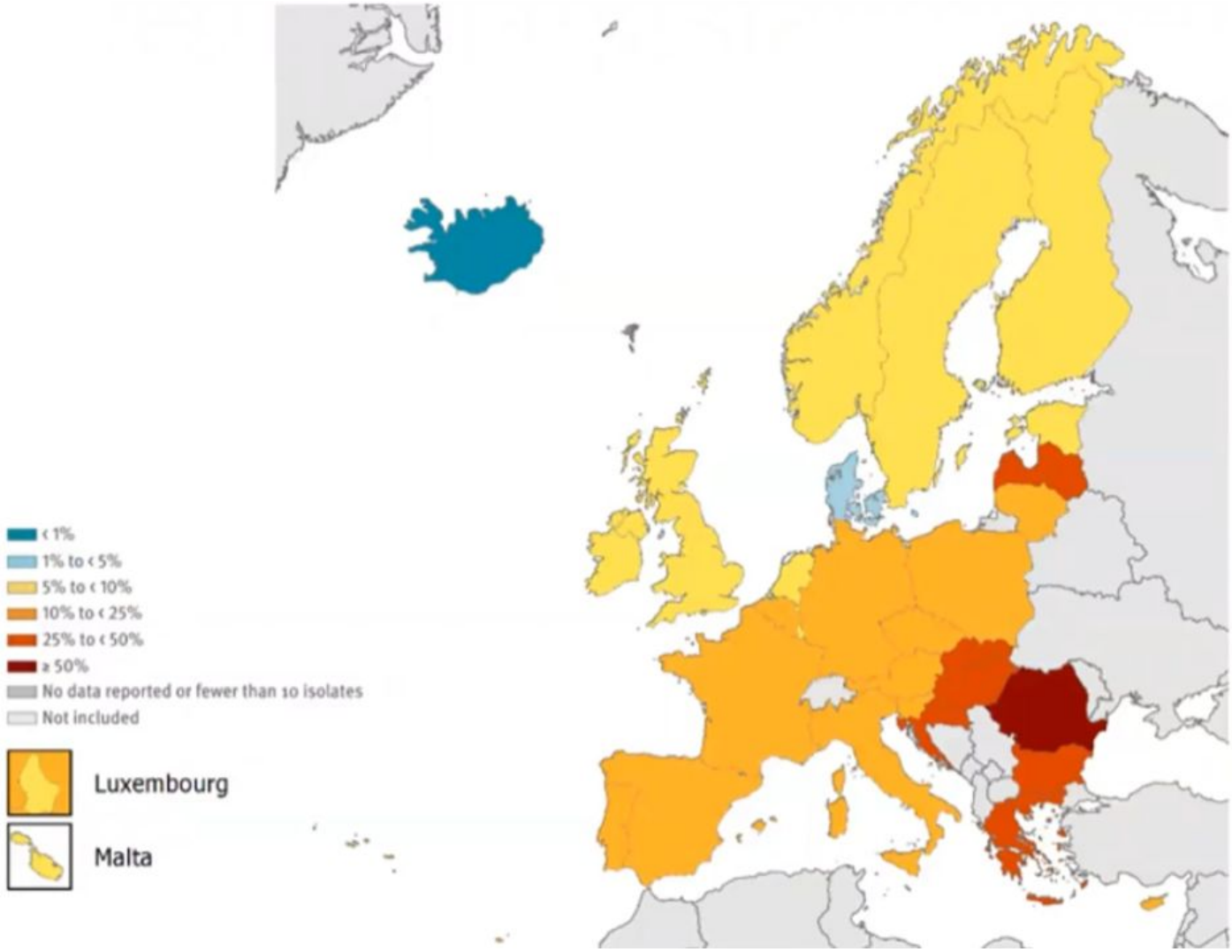
Klebsiella polmonare. Percentuale di isolati invasivi resistenti alle cefalosporine di terza generazione, per paese, 2019



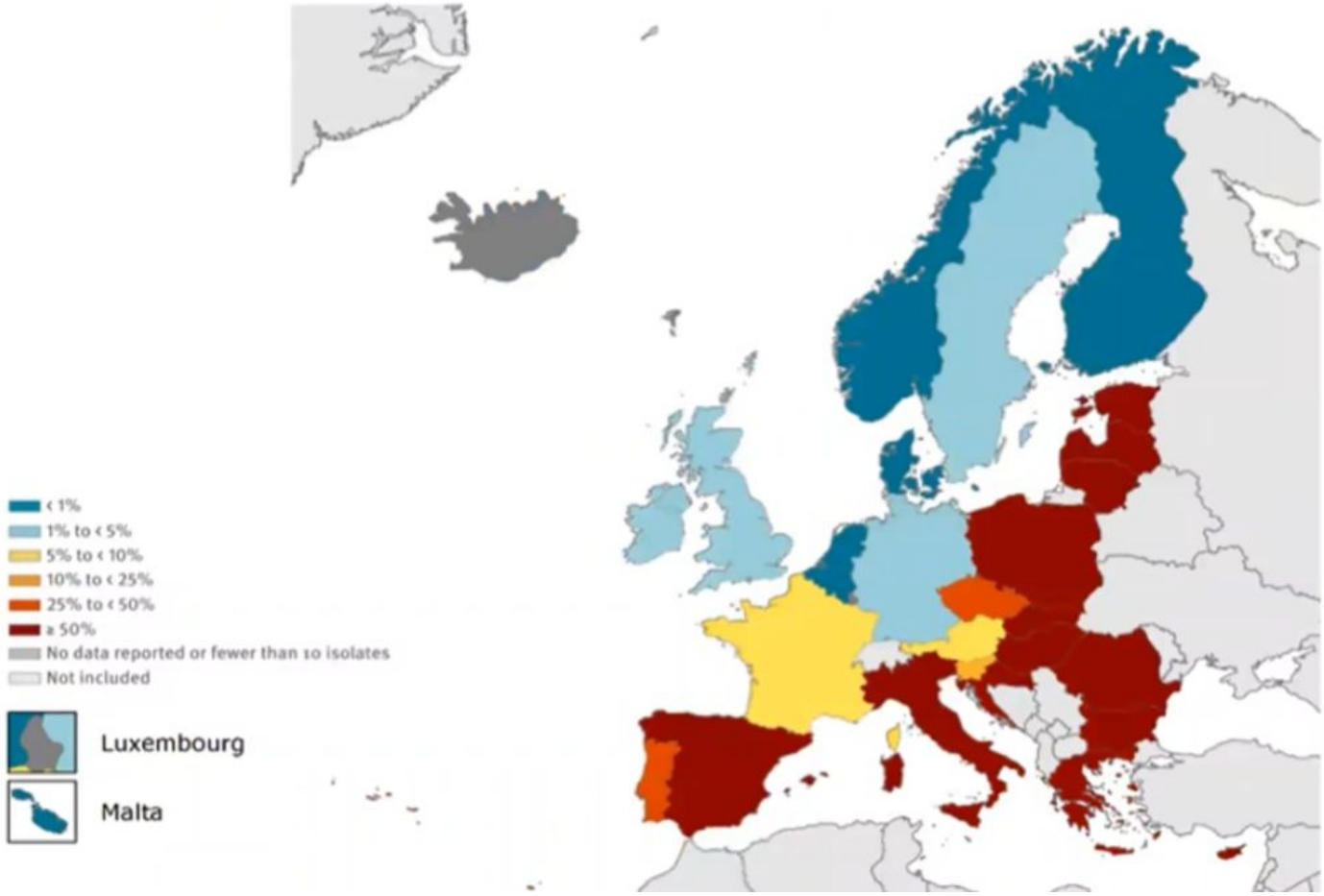
Klebsiella polmonare. Percentuale di isolati invasivi resistenti ai carbapenemi, per paese, 2019



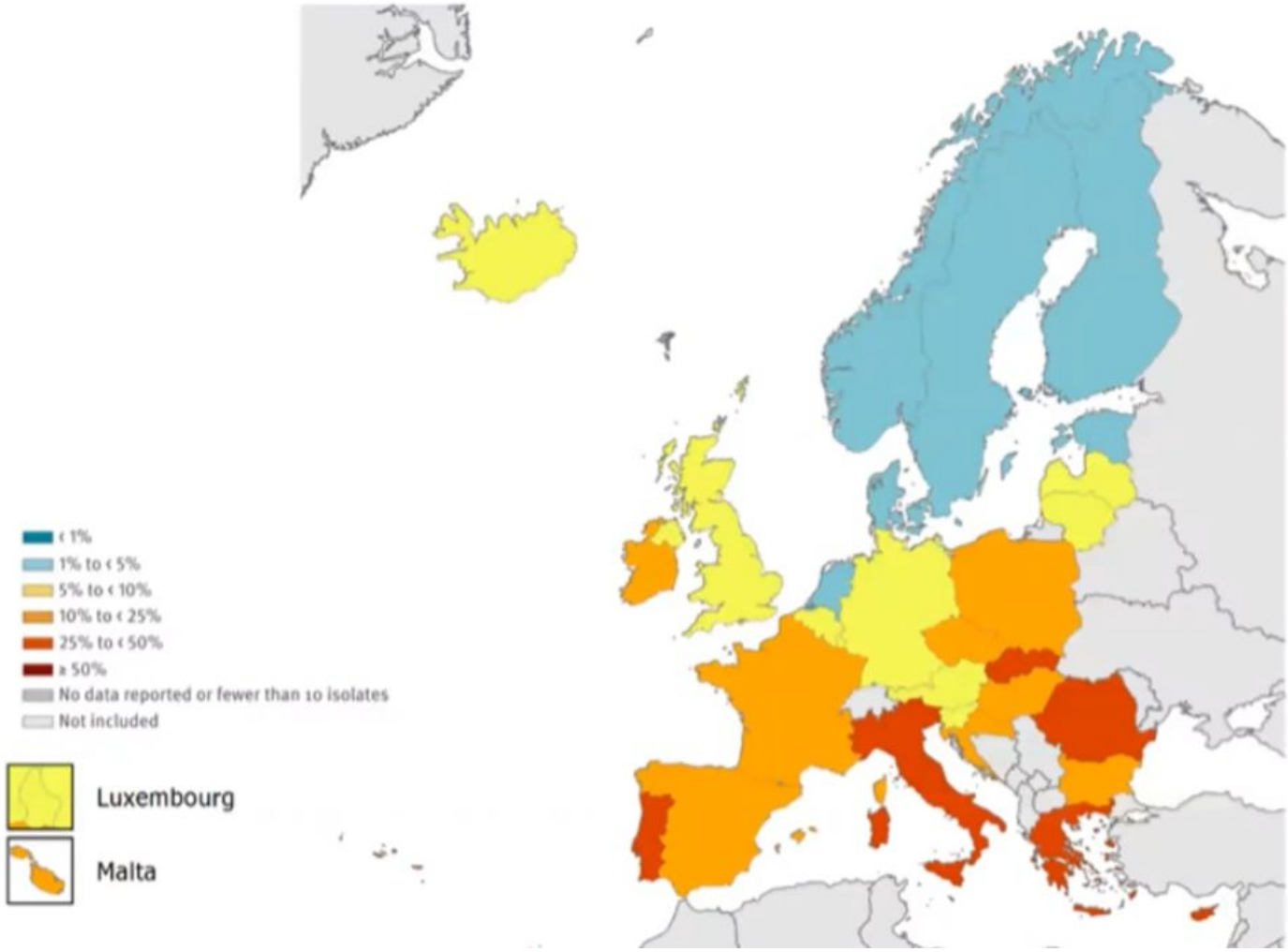
Pseudomonare aeruginosa. Percentuale di isolati invasivi con resistenza ai ccarbapenemi, per paese, 2019



Specie Acinetobacter. Percentuale di isolati invasivi con resistenza ai carbapenemi, per paese, 2019



Staphylococcus aureus. Percentuale di isolati invasivi resistenti alla meticillina (MRSA), per paese, 2019



L'Italia come mostrato dalle cartine ha un problema molto serio di AMR.

Quale innovazione per infezioni da Gram Negativi?

- Programmi di infection control & AMS
- Approccio multidisciplinare alle infezioni gravi:
    - Fast microbiology: terapia empirica -> terapia quasi mirata -> terapia mirata
    - TDM
- Nuovi antibiotici & combos:
    - Minime tossicità e interazioni farmacologiche
    - Minima alterazione del microbioma (carba sparing)
    - Ampio spettro: ESBL, MDR/XDR/PDR, DTR
    - Possibilità di terapia domiciliare

La microbiologia deve quindi giocare un ruolo fondamentale nel trattamento e nella prevenzione delle AMR. È necessario però avere una microbiologia sempre aperta e dotata dei macchinari e del personale per funzionare con grande rapidità ed efficienza. Riuscire a dare l'antibiotico giusto al paziente giusto, nel momento giusto ha un fortissimo impatto sulla mortalità e sul tempo di ospedalizzazione del paziente.

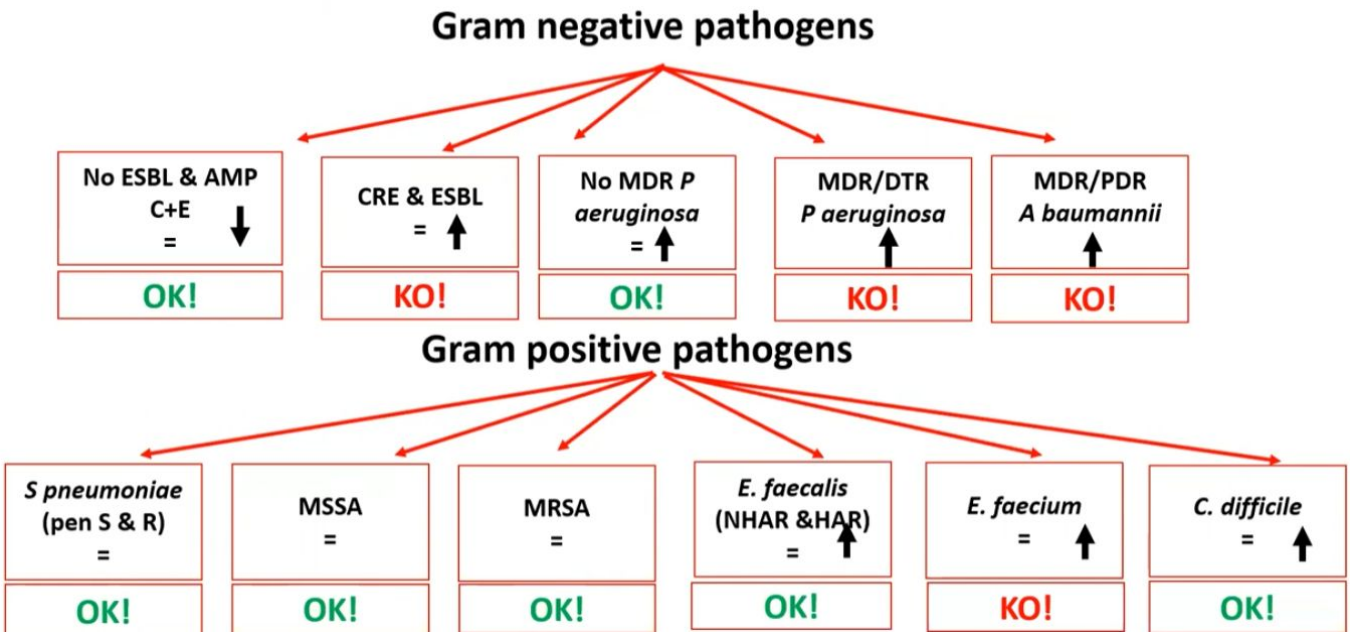
- Gli obiettivi farmacologici:
- Raggiungere target di efficacia clinica
- Raggiungere il target di prevenzione delle mutazioni di resistenza
- Evitare sovraesposizioni PK

Antibiotici recentemente introdotti nell'armamentario terapeutico; approvati da FDA e/o EU

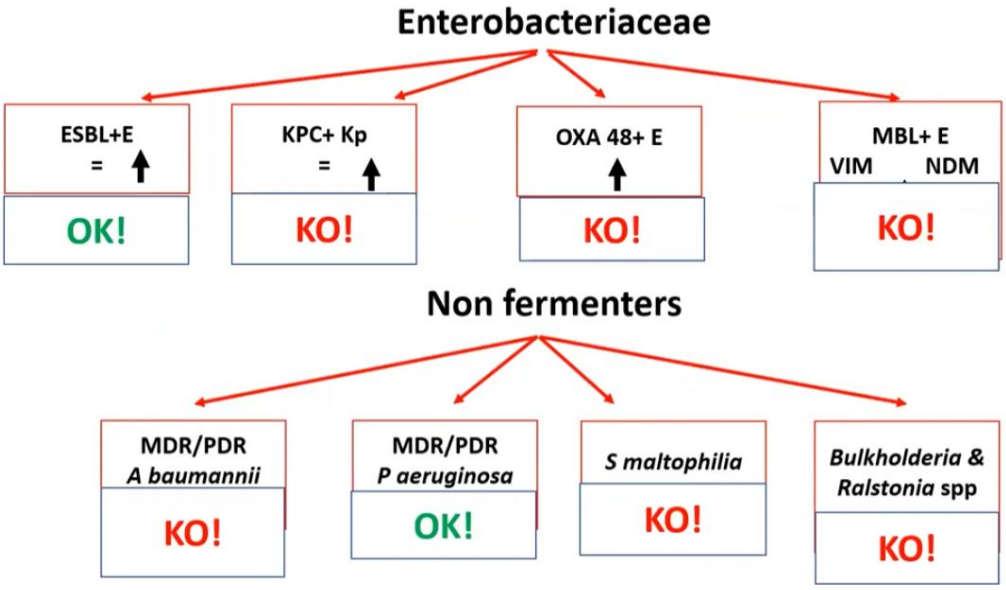
- Cefrtobiprole: CAP, HAP, non VAP
- Ceftolozane tazorbactam: cUTIs, cIAIs*, HAP&VAP
- Cefrazidime avibactam: cUTIS e pielonefriti, cIAIs*, HAP&VAP
- Meropenem vaborbactam: cUTIs, infezioni causate da KPC+CRE
- Imipenem relecatam: HAP-VAP, cIAIs & cUTIs & pielonefrite causata da CRE e DTR P. aeruginosa
- Cefiderocol: cUTIs, HAP & VAP

*Combo con metronidazole

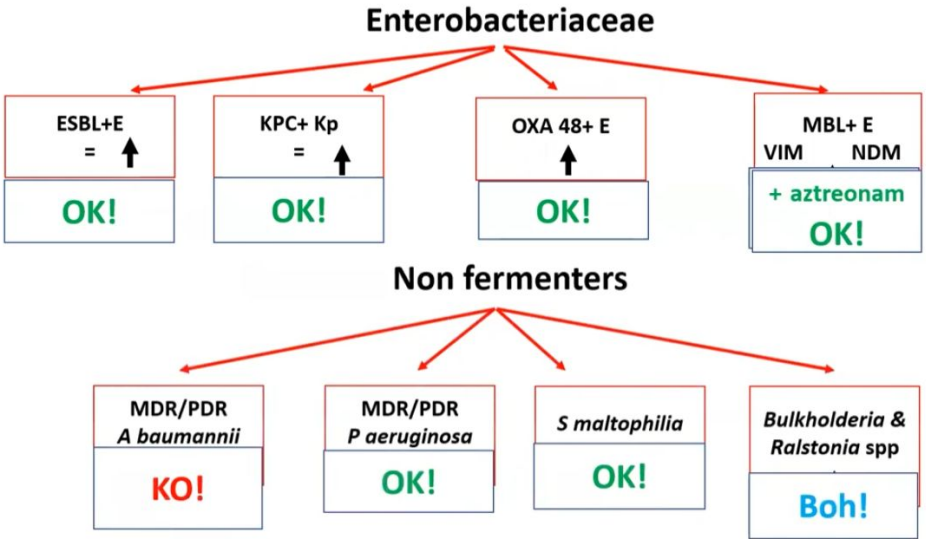
Patogeni Gram-negativi significativi e scenario di trend epidemiologici batterici Gram-positivi e potenziale ruolo del cefrobiprolo



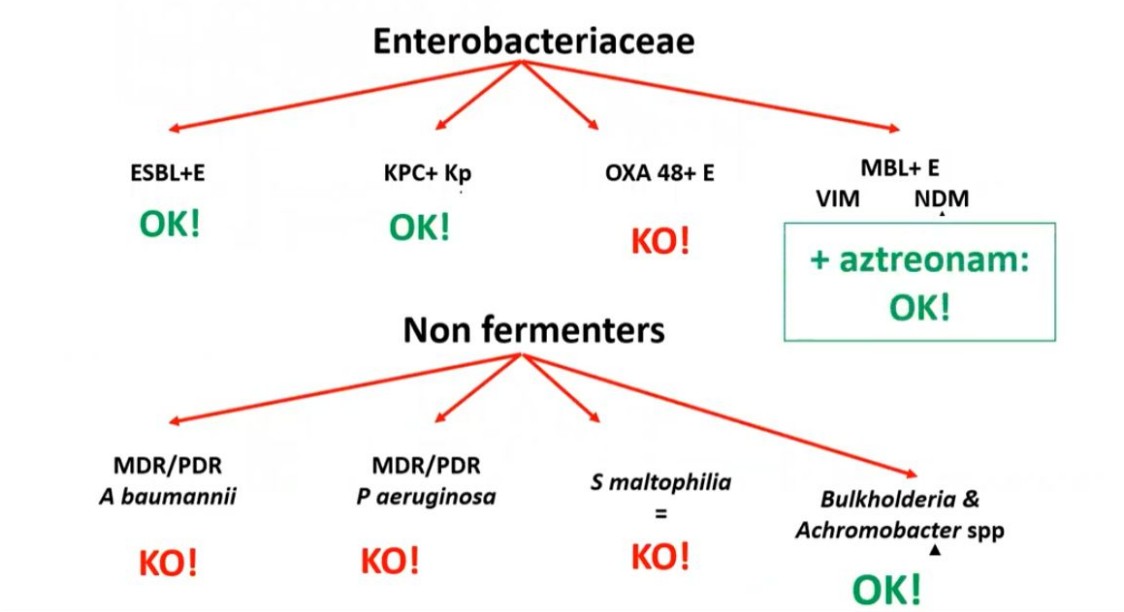
Patogeni Gram negativi significativi che richiedono una nuova opzione terapeutica: ceftolozane tazobactam



Patogeni Gram negativi significativi che richiedono nuove opzioni terapeutiche: ceftazidime avibactam



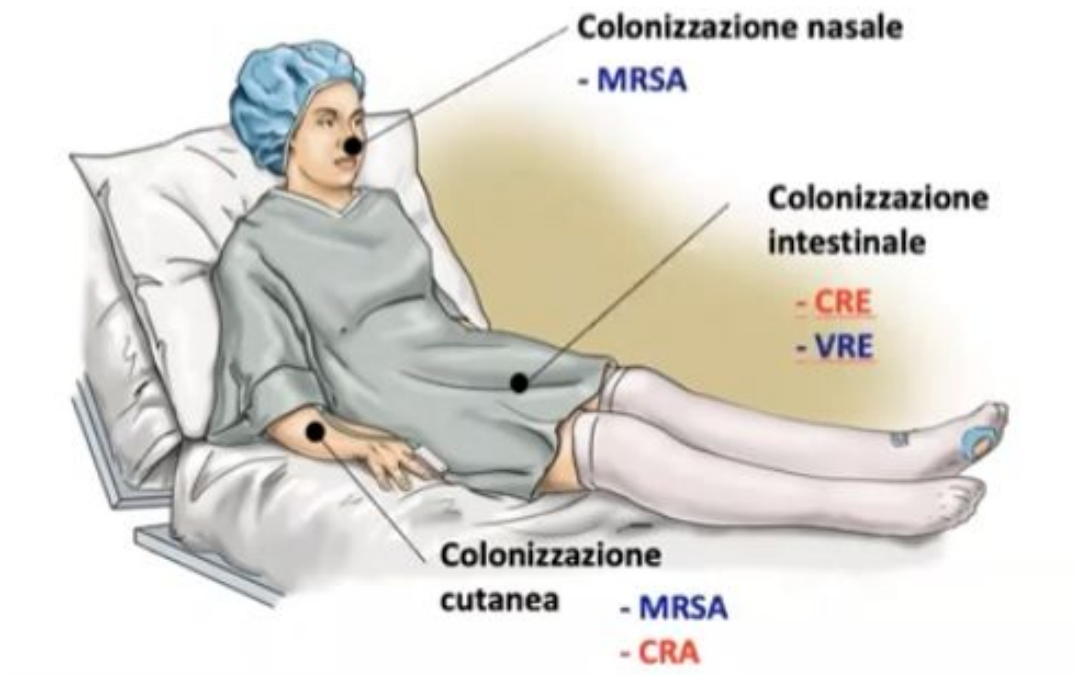
Patogeni Gram negativi significativi che richiedono nuove opzioni terapeutiche: ruolo del meropenem vaborbactam



LE INIZIATIVE DEL POLICLINICO DI TOR-VERGATA

Nel 2019:

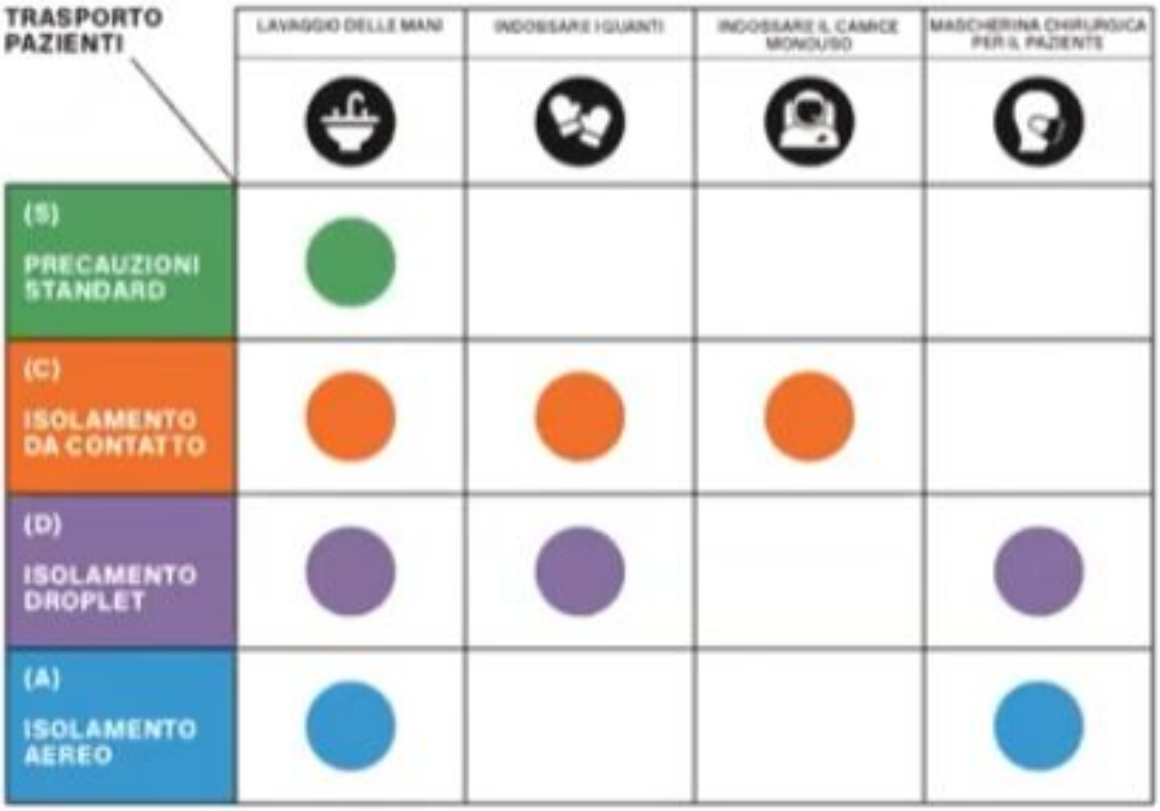
- Inizio sorveglianza con tamponi rettali e tamponi nasali
- Formazione lavaggio mani
- Osservazione lavaggio mani



Nel 2020:

- Progetto infection control e antibiotic stewardship

Un elemento chiave nella lotta alle infezioni correlate alle pratiche assistenziali è l'appropriatezza prescrittiva delle terapie antibiotiche al fine di ridurre la pressione selettiva che favorisce l'emergenza di ceppi resistenti. In questo scenario, programmi per una corretta gestione delle terapie antibiotiche - antimicrobial stewardship - e il controllo ambientale per la presenza di germi multiresistenti - infection control - rappresentano uno strumento imprescindibile.



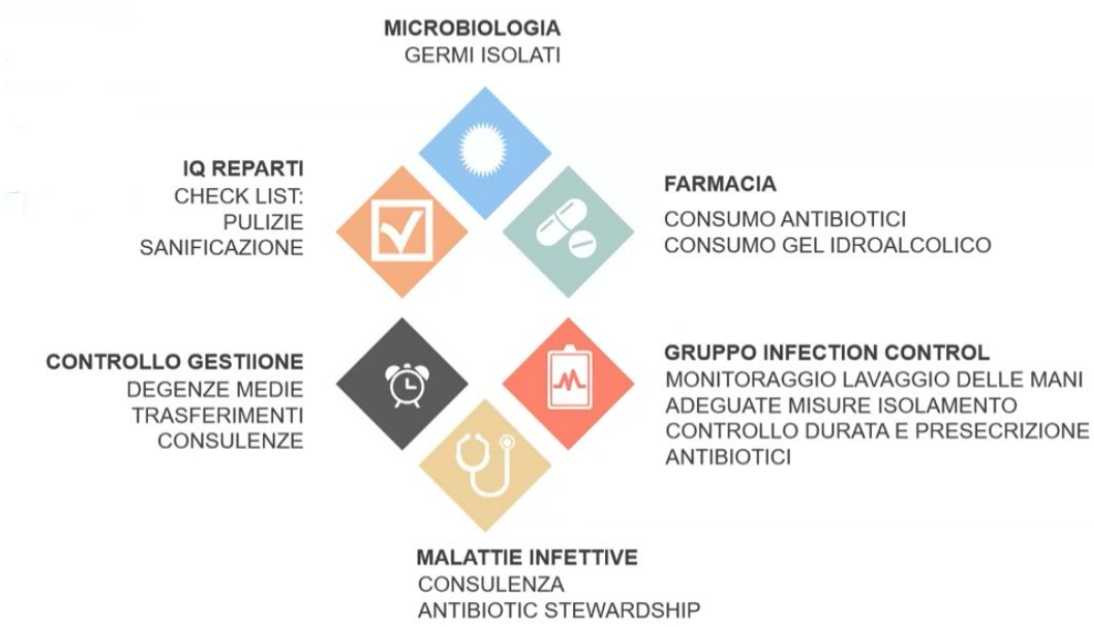
Nel 2020-2021:

- Ripresa sorveglianza con tamponi
- Linee guida terapia antibiotica empirica e profilassi preoperatoria

Nel 2022:

- Piattaforma informatica
- Progetto antibiotic stewardship e infection control

Piattaforma applicativa web based UNIQA-ICA



Attraverso questo sistema di monitoraggio costante è possibile identificare i punti di debolezza del sistema e risolversi.

IL BURDEN ECONOMICO E SOCIALE DELLE RESISTENZE E IL VALORE DEI NUOVI ANTIBIOTICI IN OSPEDALE

In Italia non esiste un sistema di sorveglianza stabile delle infezioni ospedaliere, ma sono stati condotti numerosi studi multicentrici di prevalenza, sulla base dei quali si stima che:

- Il 5-8% dei pazienti ricoverati contrae un'infezione ospedaliera
- ogni anno, quindi, si verificano in Italia 450-700 mila infezioni
- di queste, circa il 30% sono potenzialmente prevenibili
- nell'1% dei casi sono direttamente causa del decesso

CONCLUSIONI

L'emergenza sempre più evidente di microrganismi resistenti alla terapia antibiotica rappresenta un importante problema della medicina moderna con conseguente impatto sulla sanità pubblica e coinvolge, in modo trasversale, i diversi ambiti ospedalieri superando i confini dei singoli reparti di Malattie Infettive. Alcuni report dichiarano che nel 2050 ci saranno fino a 10milioni di morti all'anno per infezioni da germi resistenti.

L'Italia è tra i Paesi in senso negativo a livello di antibiotico-resistenza: la superano in Europa solo la Romania e la Grecia. Il Policlinico di Tor Vergata rappresenta sul tema un esempio virtuoso di governance e gestione del problema. Le attività svolte in tutto il nosocomio che dal 2019 ad oggi sono state promosse nel contrasto delle AMR potrebbero rappresentare un esempio gestionale per altre strutture che ancora non hanno operativamente messo in atto azioni per contrastare le antibioticoresistenze.

Per tentare di arginare le AMR è necessario un approccio globale con schemi di comportamento precisi e condivisi che guidino verso un uso razionale e ragionato della terapia antibiotica evitando la sovraesposizione al trattamento antibiotico che si osserva particolarmente nei pazienti fragili. Affinché ciò avvenga c'è bisogno di nuovi modelli di governance che coinvolgano sia il paziente/utente finale sia tutto il personale medico che si adopera nella cura.

Le esperienze condotte anche in altre nazioni vedono l'imporsi dello 'Stewardship team' nel quale confluiscono le esperienze dei diversi soggetti coinvolti nella cura che seguendo accreditate linee guida suggeriscono scelte appropriate, non solo riguardo alla gestione ed al successo del singolo caso, ma in grado di garantire il miglior utilizzo delle risorse garantendo un'alta probabilità di successo terapeutico.

Dopo un lungo periodo in cui non è stato possibile contrastare le malattie sostenute da patogeni multi-resistenti per la mancanza di molecole attive, vengono proposti nuovi antibiotici dotati di miglior spettro d'azione il cui uso ad oggi è gravato da alti costi e da limitate indicazioni terapeutiche. Il team di stewardship assume in questo caso un ruolo fondamentale, dettando l'uso appropriato dei nuovi farmaci con valutazione attenta dei dosaggi e dei tempi di somministrazione per garantire la minore pressione di selezione possibile

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 scrivere le linee su questi farmaci che vanno utilizzati 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. È stato calcolato che in Italia si possono evitare anche il 30% delle ICA.
- 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. Serve quindi investire maggiormente su queste figure sia in termine di nuove assunzioni che in termini di supporto infermieristico.
- Il Patien-Therapy per i nuovi infettivologi deve essere valutato multi disciplinarmente attraverso un lavoro coordinato tra 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 antibiotico-resistenti 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 sull'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.

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

Massimo Andreoni, Direttore Dipartimento Clinico di Malattie Infettive Policlinico Tor Vergata

Maria Grazia Celeste, Direttore Struttura Complessa UOC Farmacia Clinica

Cartesio D'Agostini, U.O.C. Microbiologia e Microbiologia Clinica

Mario Dauri, Direttore U.O.C. Dipartimento Anestesia e Rianimazione

Francesco Saverio Mennini, Professore di Economia Sanitaria, EEHTA CEIS, Presidente SIHTA

Barbara Passini, Responsabile U.O.S.D. Risk Management, Manfredi Tesauro, U.O.C. Medicina Interna - Centro per l'Ipertensione

Giuseppe Quintavalle, Direttore Generale Policlinico Tor Vergata

Manfredi Tesauro, U.O.C. Medicina Interna - Centro per l'Ipertensione

Mario Venditti, Professore Ordinario di Malattie Infettive

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità

MOTORE SANITÀ

panacea

Con il contributo non condizionante di

MENARINI

www.motoresanita.it