

TAVOLO DI LAVORO

NUOVI MODELLI DI GOVERNANCE OSPEDALIERA PER GLI ANTIBIOTICI INNOVATIVI “DA UN ACCESSO RAZIONATO A UN ACCESSO RAZIONALE E APPROPRIATO”

24 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

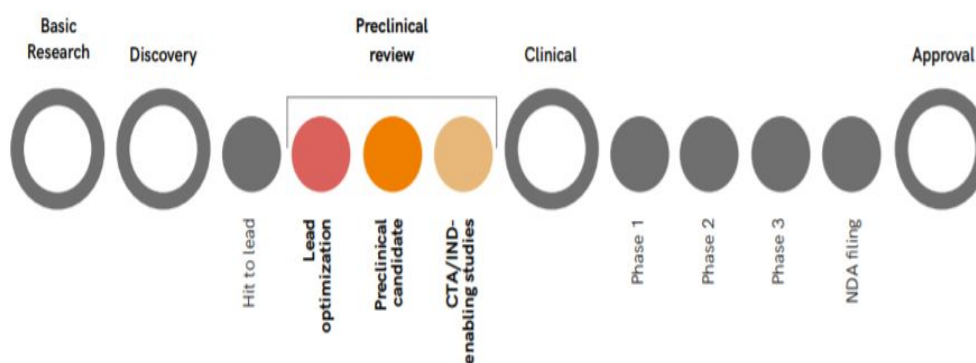
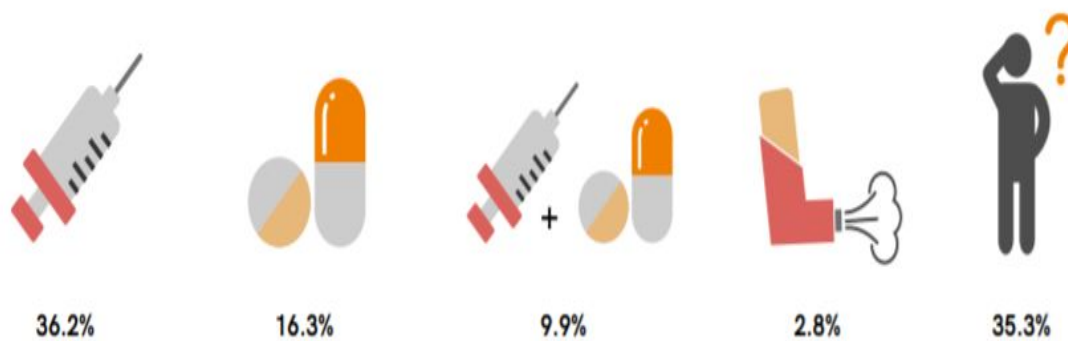


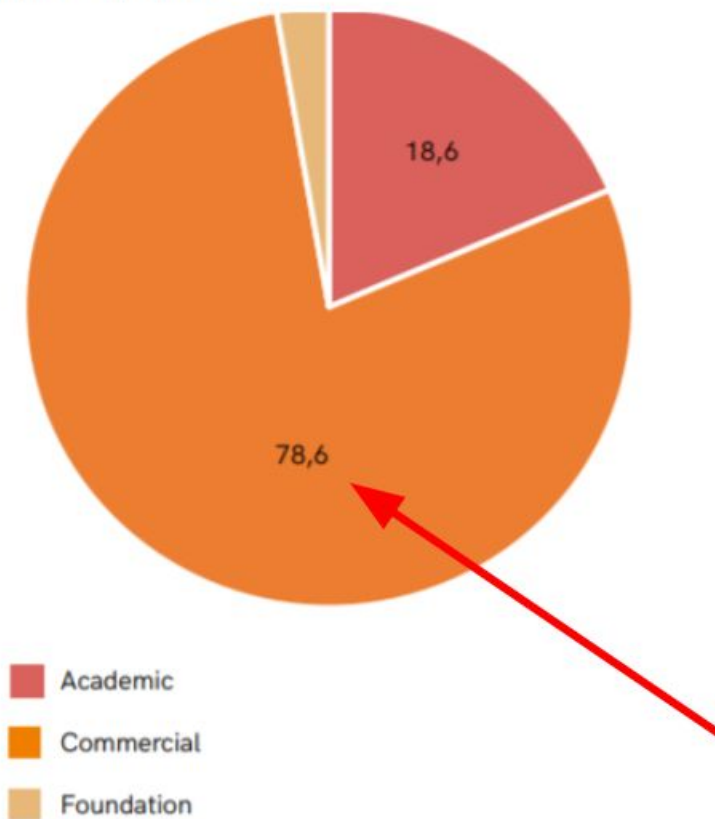
Fig. 5. Categorization of preclinical products by route of administration





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)

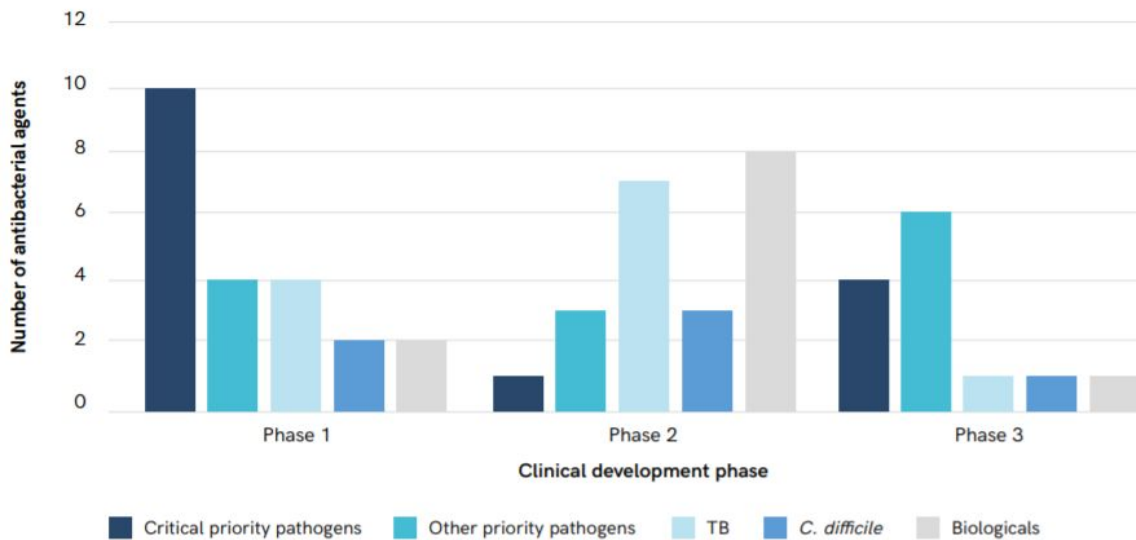
Fig. 3. Categorization of institutions with preclinical pipeline projects





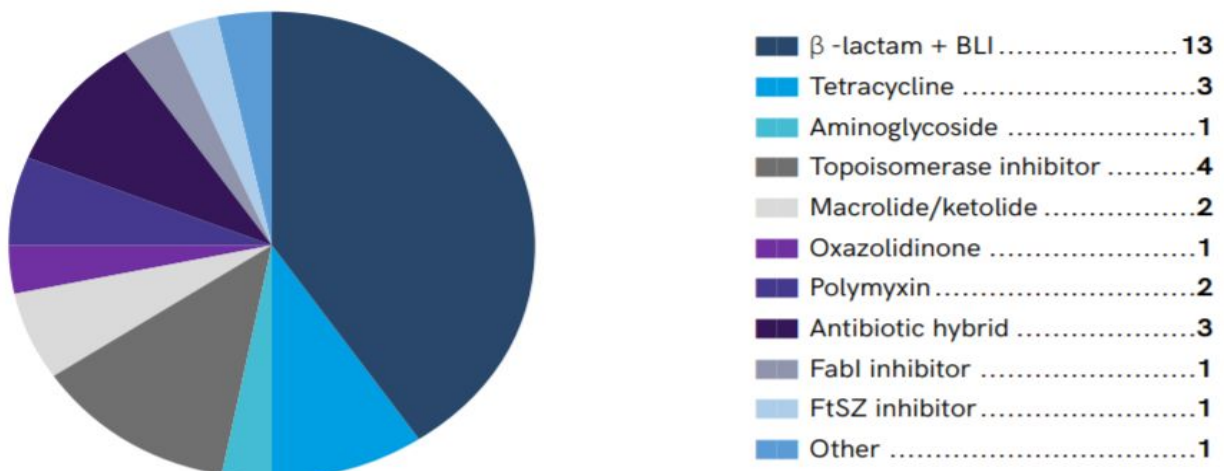
Antibatterici in sviluppo clinico

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

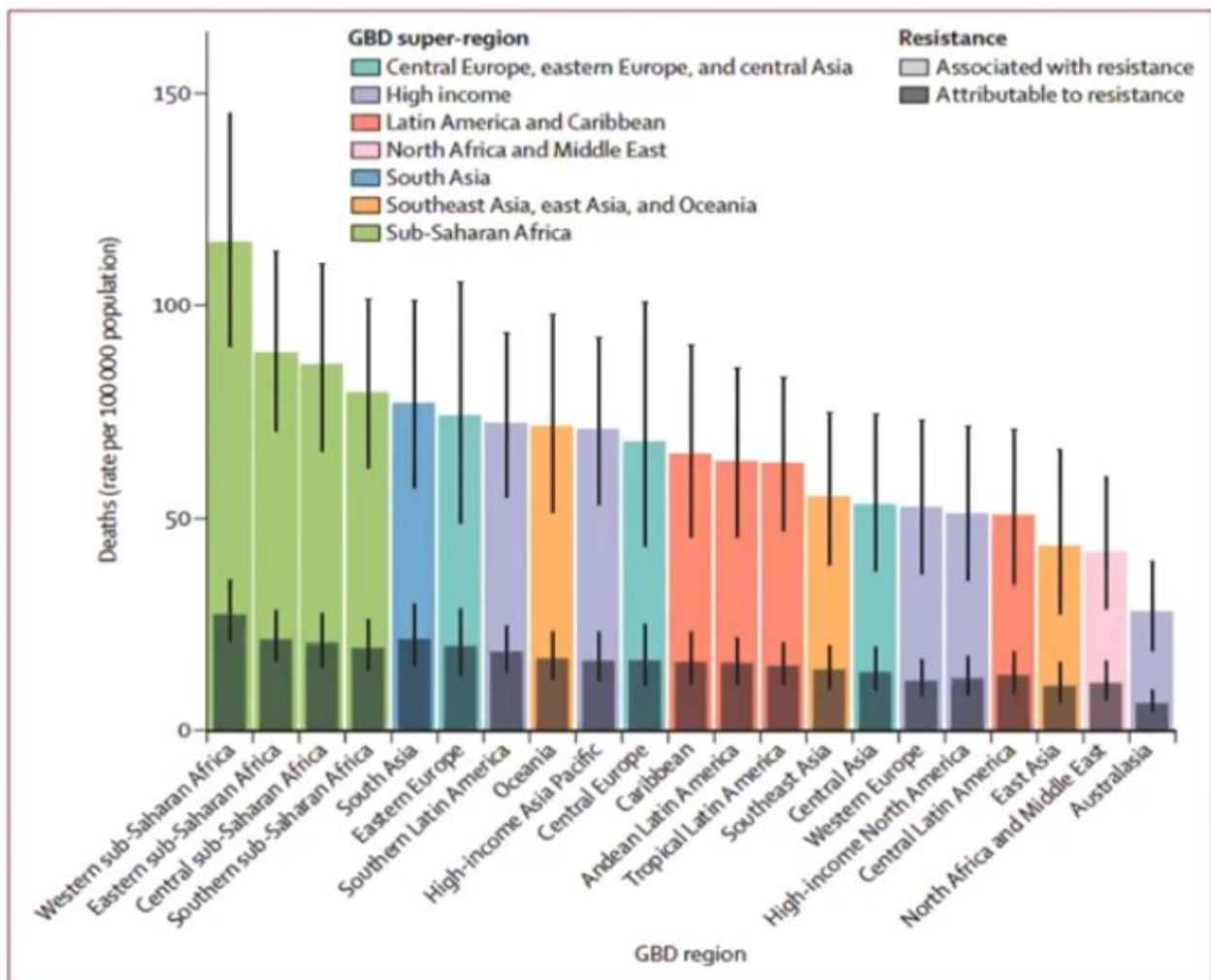
La resistenza antimicrobica secondo la World Health Organization (17 nov. 2021)

- La resistenza antimicrobica (AMR) è una minaccia globale per la salute e lo sviluppo; richiede un'azione multisettoriale urgente per raggiungere gli obiettivi di sviluppo sostenibile.
- L'OMS ha dichiarato che l'AMR è una delle prime 10 minacce globali per la salute pubblica che l'umanità deve affrontare.
- L'uso improprio e l'uso eccessivo di antimicrobici sono i principali fattori trainanti nello sviluppo di agenti patogeni resistenti ai farmaci.
- La mancanza di acqua pulita e servizi igienici e la prevenzione e il controllo inadeguati delle infezioni favoriscono la diffusione di microbi, alcuni dei quali possono essere resistenti al trattamento antimicrobico.
- Il costo dell'AMR per l'economia è significativo. Oltre alla morte e all'invalidità, la malattia prolungata si traduce in degenze ospedaliere più lunghe, nella necessità di medicinali più costosi e in difficoltà finanziarie per le persone colpite.
- Senza efficaci antimicrobici il successo della medicina moderna nel trattamento delle infezioni, anche durante interventi chirurgici importanti e chemioterapia contro il cancro, sarebbe a rischio maggiore.



Carico globale della resistenza antimicrobica batterica nel 2019: un'analisi sistematica (Lancet 2022; 399: 629-55)

Lo studio ha stimato nel 2019 ci sono stati 4,95 milioni di morti associate a batteri AMR incluse anche 1,27 milioni di morti attribuibili a batteri multiresistenti.

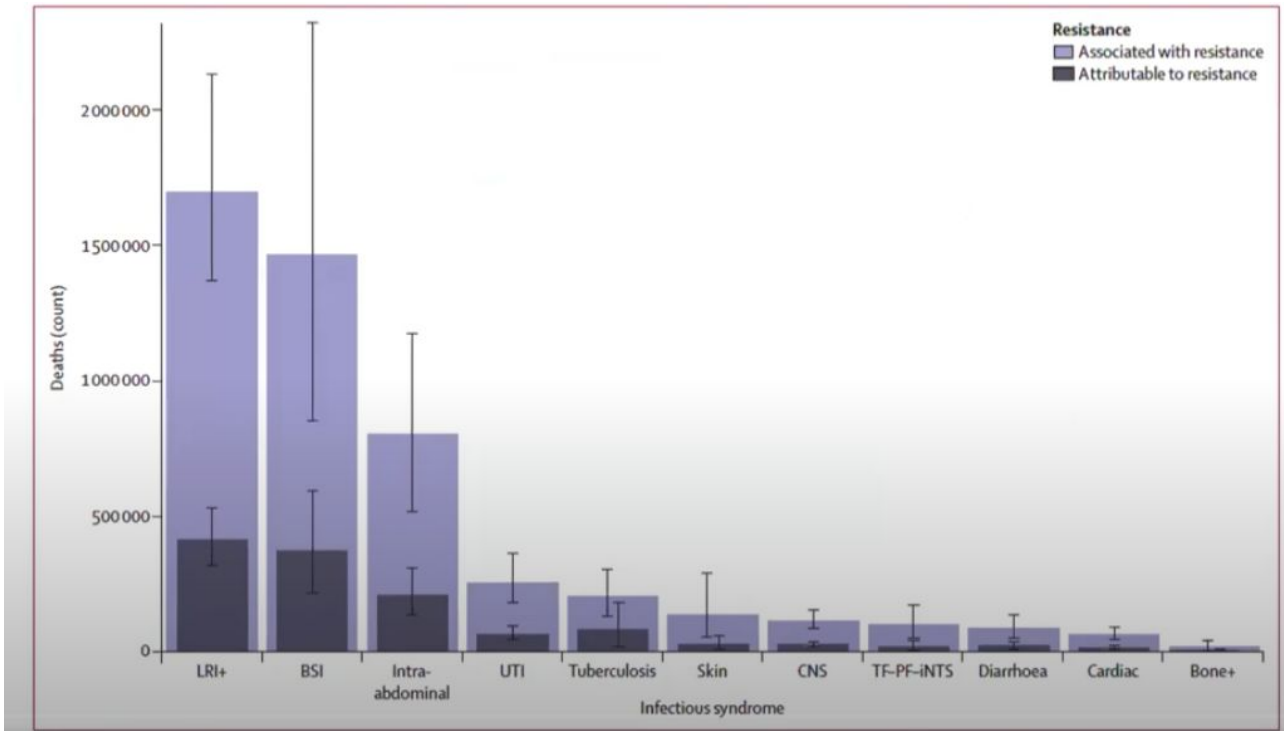


Lo studio ha stimato il tasso di mortalità in tutte le età attribuibile alla resistenza a livello regionale

- Tasso più alto: Africa subsahariana occidentale 27 morti ogni 100.000
- Tasso più basso: australasia 6 morti ogni 100.000



Tasso di morte suddiviso per malattia



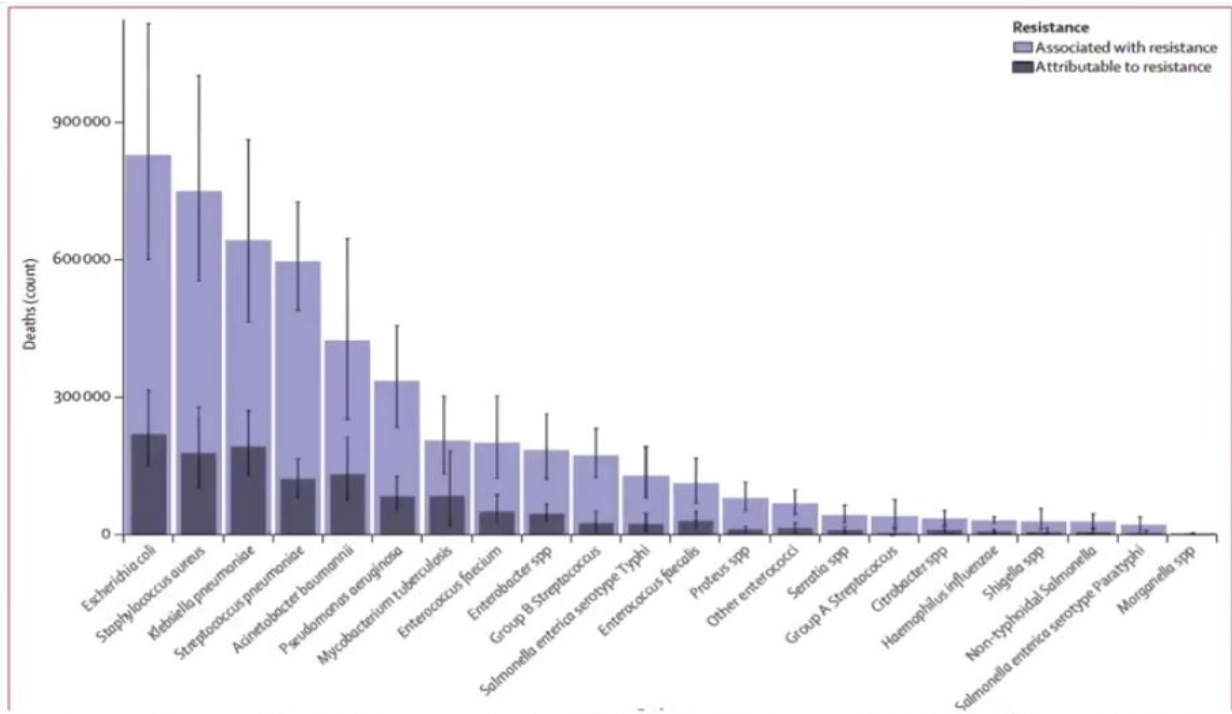
Tre sindromi infettive combinate hanno rappresentato il 78,8% dei decessi attribuibili all'AMR:

- Infezioni respiratorie inferiori
- Infezioni del flusso sanguigno
- Infezioni intra-addominali

Le infezioni delle basse vie respiratorie hanno causato oltre 400.000 decessi attribuibili e 1,5 milioni di decessi associati.

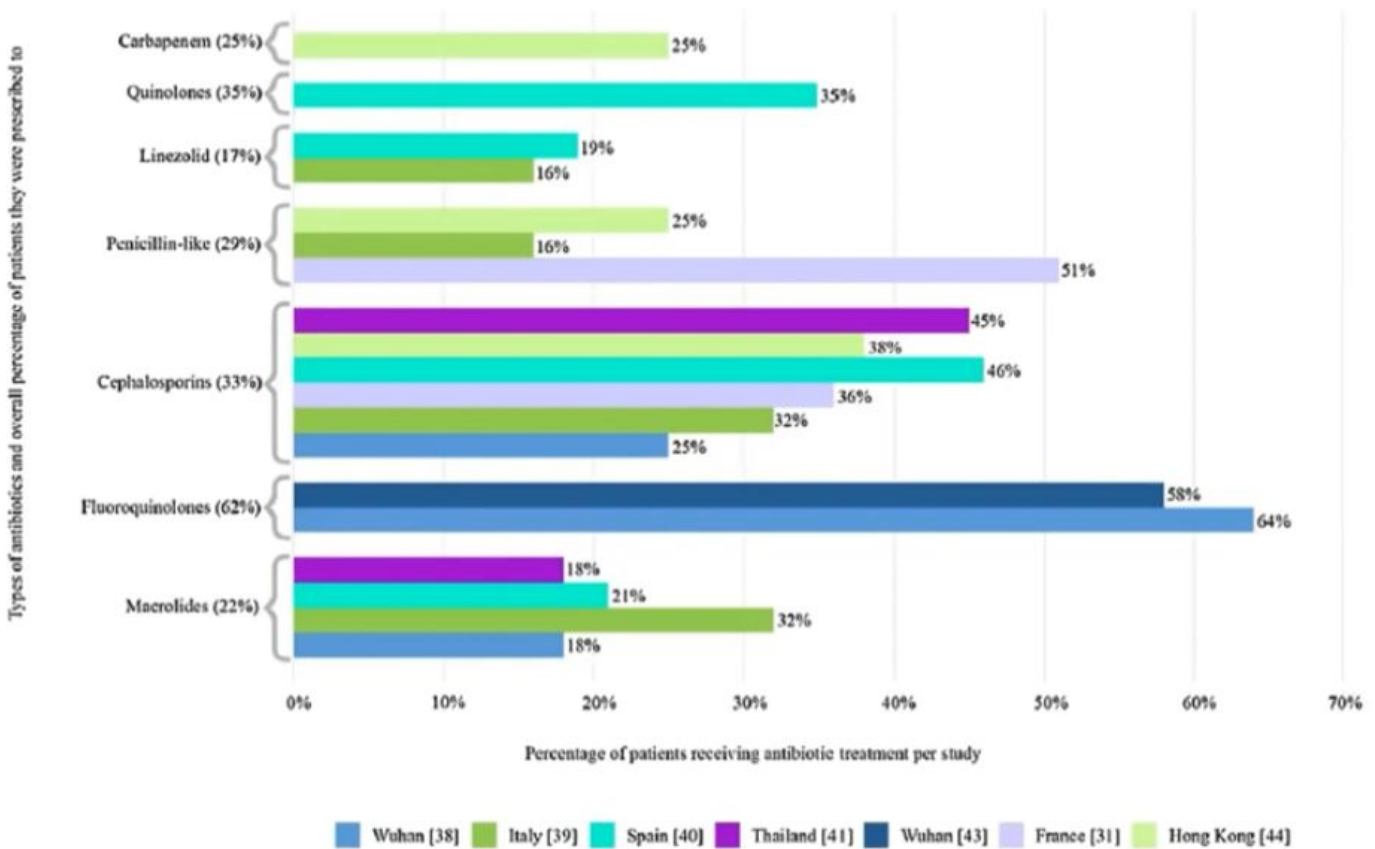


Patogeni studiati



6 i principali agenti patogeni sono stati responsabili di 929.000 (660.000-1.270.000) morti per AMR:

- E.coli
- Staphylococcus aureus
- Klebsiella pneumoniae
- Streptococco polmonare
- Acinetobacter baumannii
- Pseudomonas aeruginosa



Patogeni studiati

Dal grafico si evince che l'Italia ha avuto un eccesso di prescrizione per diverse tipologie di antibiotici dovute soprattutto per il trattamento dei pazienti con Covid-19, ma secondo lo studio soltanto il 7%-8% dei pazienti ospedalizzati con Covid-19 erano stati diagnosticati con un'infezione batterica o fungina, mentre l'uso degli antibiotici nei pazienti con Covid è stato considerevolmente alto 71.9%.



Percentage of patients receiving antibiotics and percentage of confirmed secondary infections.

% Covid-19 patients treated with antibiotics	Confirmed secondary bacterial infection	Infecting agent (where reported)
41/41 (100%)	4/41 (10%)	–
49/52 (94%)	1/94 (1%)	<i>K. pneumoniae</i>
26/53 (49%)	16/53 (30%)	<i>A. baumannii</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
39/92 (42%)	26/92 (28%)	<i>A. baumannii</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
181/191 (95%)	28/191 (15%)	–
143/150 (95%)	12/150 (8%)	–
42/48 (88%)	6/48 (13%)	<i>E. faecium</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i>
37/298 (12%)	30/298 (10%)	–
319/476 (67%)	35/410 (9%)	–
49/49 (100%)	2/49 (4%)	<i>Serratia sp.</i> , <i>Enterobacter sp.</i>
6/11(55%)	6/11 (55%)	<i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i>
66/67 (99%)	3/28 (11%)	<i>A. baumannii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>
1824/2536 (72%)	190/1923 (10%)	

Questo uso inappropriato non avrà effetti immediati sulla salute degli italiani, ma nel lungo periodo sicuramente andrà a peggiorare la situazione delle AMR.

CONCLUSIONI

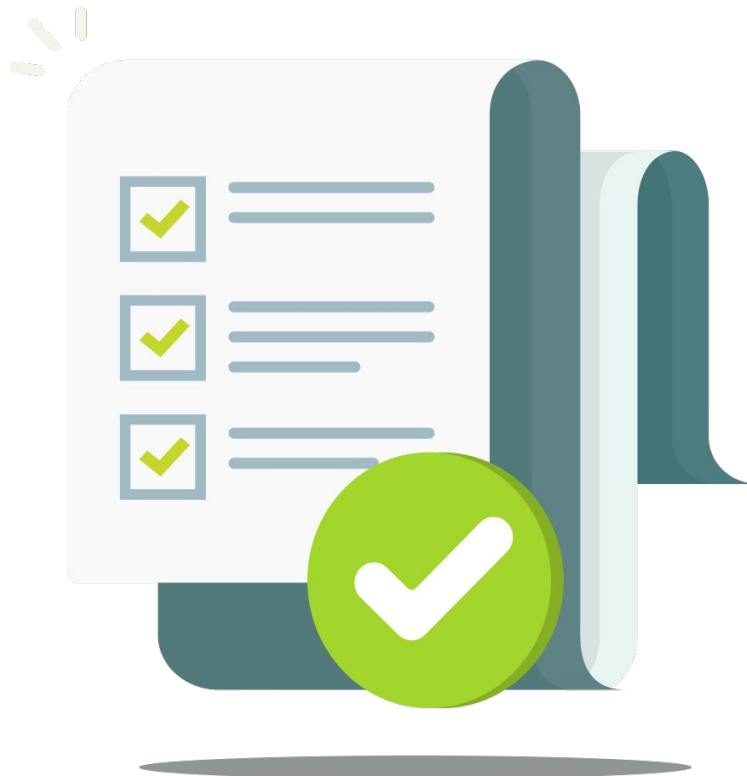
La pandemia covid-19 ha amplificato l'epidemia di infezioni da germi multi-resistenti acquisite in ospedale. Molti dei pazienti con covid-19, specie quelli assistiti in terapia intensiva, sono andati incontro a complicanze infettive gravi, che risulteranno, ad una attenta analisi, la causa ultima che ha determinato l'exitus. Per tentare di arginare questo fenomeno 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 che 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 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 allo Stewardship team AORN Cardarelli, 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 per le prime decisive ore.

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

Gerardino Amato, Direttore U.O.C. Patologia Clinica

Tiziana Ascione, Infettivologa

Mariano Carafa, Direttore UOC Medicina DEA

Simona Cotena, Anestesista Chirurgia di Emergenza

Maria D'Avino, Direttore UOC Lungodegenza

Maria Giovanna De Cristofaro, Direttore U.O.C. Rianimazione DEA

Ciro Esposito, Direttore UOC UTIF

Antonio Frangiosa, Direttore Terapia Intensiva Postoperatoria

Gaspare Guglielmi, Direttore U.O.C Farmacia

Arcangelo Iannuzzi, Direttore U.O.C. Medicina Interna II

Marco Laccetti, Direttore U.O.C. Medicina Interna I

Giuseppe Longo, Direttore Generale AORN Antonio Cardarelli

Ettore Mautone, Giornalista Scientifico

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

Fiorella Paladino, Direttore PS e OBI

Alessandra Picardi, Direttore UOC Ematologia Dei Trapianti

Giuseppe Russo, Direttore Sanitario AORN Antonio Cardarelli

Carlo Santoriello, Direttore UOC Pneumologia II

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità



MOTORE
SANITÀ

panacea

Con il contributo non condizionante di



www.motoresanita.it