

TAVOLO DI LAVORO

NUOVI MODELLI DI GOVERNANCE OSPEDALIERA PER GLI ANTIBIOTICI INNOVATIVI

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

31 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 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 molto le 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

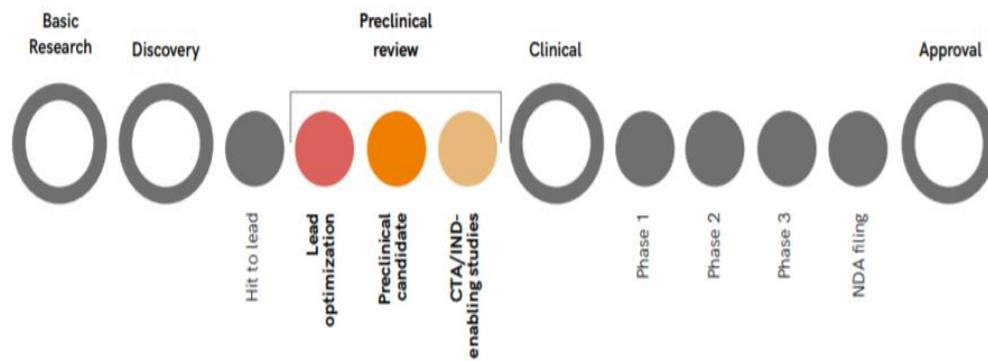
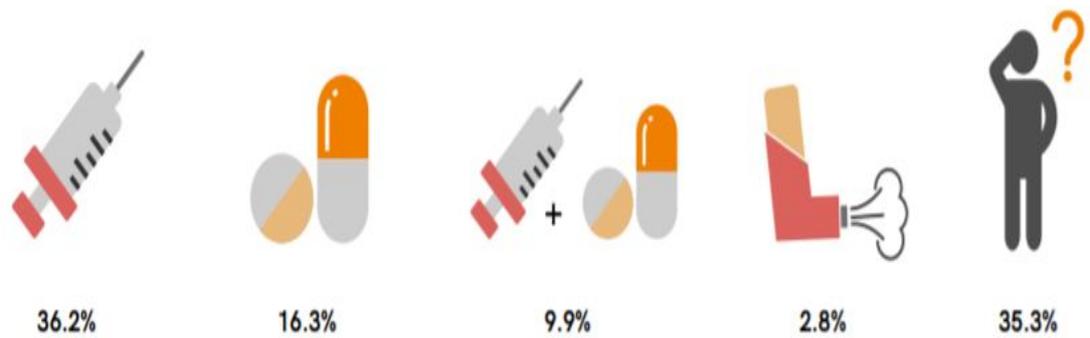


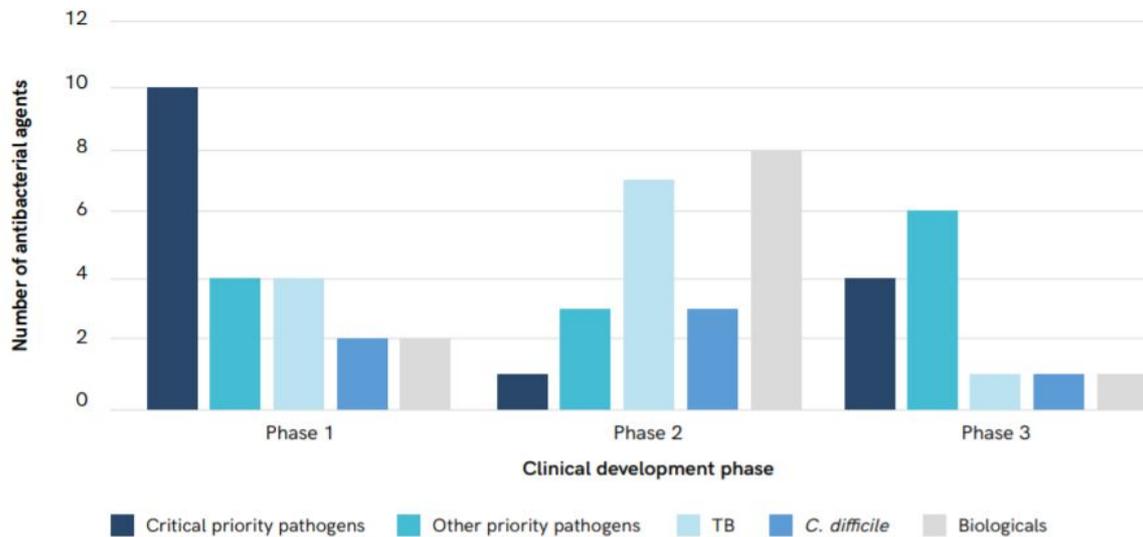
Fig. 5. Categorization of preclinical products by route of administration





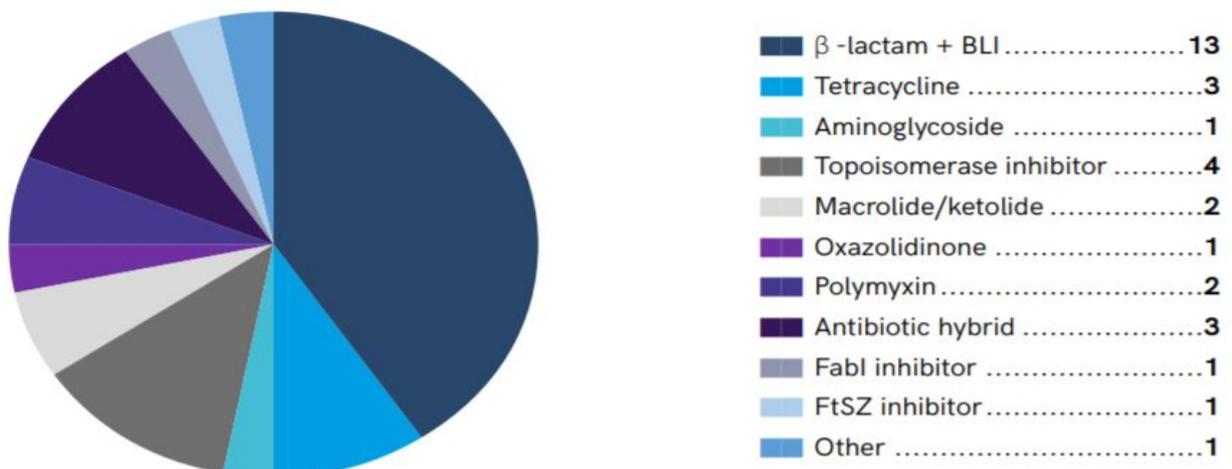
Antibatterici in sviluppo clinico

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





SALUTI DELLE AUTORITÀ

Il tema delle antibioticoresistenze e dell'uso appropriato degli antibiotici è un tema al quale la governance sanitaria piemontese sta ponendo una grande attenzione. Questo perché le AMR e le ICA possono rappresentare un grande costo in termini di salute dei cittadini ed un grande costo in termini di risorse per il SSR. Il contrasto alle mono e multi-resistenze antimicrobiche è quindi oggi una priorità di salute pubblica ed una seria azione su ogni singolo "campo" non può che iniziare dalla conoscenza approfondita dell'argomento, segnatamente dall'uso giudizioso degli antibiotici, anche attraverso programmi di gestione antibiotica, e proseguire con una organizzazione interdisciplinare che coinvolga in modo paritario e vincolante Infettivologi, Igienisti e Microbiologi.

Da questo punto di vista si presentano delle sfide importanti per il Servizio sanitario nazionale e regionale, come ad esempio quella della gestione quotidiana ed immediata del dato nella sua interezza epidemiologica e diagnosticoterapeutica.

I dati attualmente prodotti in quantità dai moderni sistemi diagnostici, assieme a quelli raccolti nel percorso clinico e terapeutico dei pazienti, sono associati ad un potenziale enorme per il miglioramento delle terapie e per l'accelerazione della ricerca scientifica e farmaceutica. In questo contesto, l'AOU Città della Salute e della Scienza ha già deliberato dei gruppi di lavoro interdisciplinari sull'antimicrobial stewardship e sulla gestione del dato e dei molteplici software oggi utilizzati, anche al fine di rendere la problematica delle infezioni da MDR quotidianamente quantificabile. Solo un corretto approccio metodologico interdisciplinare, anche amministrativo e tecnico-gestionale, è in grado di assicurare la compatibilità di un'organizzazione per percorsi clinici e la messa a punto delle migliori condizioni per soddisfare i due principali portatori di interesse: il paziente e l'azienda sanitaria.



NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE IN AMR: LA PAROLA ALL'ESPERTO

L'utilizzo razionale e corretto della terapia antibiotica deve rappresentare un momento di riflessione fondamentale per fronteggiare l'emergenza e limitare i danni della farmaco-resistenza che attualmente riguarda sia i batteri Gram-negativi che positivi. Questi ultimi, con particolare riferimento allo *Staphylococcus* spp. e all' *Enterococcus* spp., seppur favoriti da più numerose possibilità terapeutiche, mantengono elevata mortalità e morbosità in settori sanitari quali la chirurgia più o meno protesica, la medicina interna, la pneumologia e le malattie infettive in senso stretto. Inoltre, un confronto polispecialistico sull'emergenza dei Gram-negativi MDR, sull'impiego delle nuove molecole anti-infettive e sulle strategie per ridurre la diffusione, rappresenta un punto fondamentale per affrontare questa attuale problematica in ottica multidisciplinare e costruttiva.

Microrganismi gram-positivi e gram-negativi

Gli esperti intervenuti nel panel hanno sottolineato come nell'ambito dei microrganismi Gram-positivi la questione della resistenza si può identificare nella meticillino-resistenza e nella diminuita sensibilità ai glicopeptidi in stafilococco e nella vancomicina-resistenza in enterococco; tra i batteri gram-negativi il problema è di gran lunga più complesso (*E. coli* chinoloni-resistenti, *P. aeruginosa* MDR e pan-drug-resistant, Gram-negativi ESBL+, Enterobacterales carbapenemasi-produttori KPC, OXA-48, KPC+, *Acinetobacter* spp. resistenti ai carbapenemi).

Di fronte a questo scenario risulta estremamente importante stimolare la ricerca per individuare nuove molecole antinfettive, utilizzando correttamente quelle già conosciute e valorizzando al meglio i nuovi antibiotici. Bisogna quindi calcolare, in un'ottica di stewardship delle molecole antimicrobiche, la quantità di pazienti colonizzati e infetti, la quantità di colonizzazioni ed infezioni "evitabili" con l'ottimizzazione delle modalità di prevenzione delle infezioni e quindi l'appropriatezza terapeutica in un contesto di utilizzo "eterogeneo" delle molecole vecchie e nuove, con delle regole il più possibile condivise dalla comunità scientifica.



Le nuove molecole: un patrimonio da salvaguardare

Da quasi due decenni l'equilibrio fra la selezione di nuove resistenze antimicrobiche e lo sviluppo di nuove molecole in grado di porvi rimedio è purtroppo venuto meno, in particolare sul versante dei germi gram-negativi. Le categorie dei farmaci ad azione antibiotica sono rimaste pressoché le stesse ed i recenti miglioramenti in sede di farmacopea antibiotica sono soprattutto riconducibili a sintesi di nuove molecole accessorie nell'ambito degli inibitori delle beta-lattamasi. Se è vero che alcune nuove molecole hanno di fatto creato valide opzioni nella terapia delle infezioni da germi farmacoresistenti, è anche vero che il vantaggio apportato non concede dei margini di lunga durata. Ciò pone il problema di implementare una serie di passaggi operativi tesi a salvaguardare per quanto possibile l'efficacia delle nuove molecole. Il termine di stewardship antimicrobica vuole in tal senso comprendere quel continuum procedurale il cui fine principale, accanto all'interesse prioritario di ogni singolo paziente, è appunto la salvaguardia del margine di attività che alcune di queste nuove molecole possiedono.

Nuove molecole ad una sola infusione: come cambia lo scenario

Sul versante dei germi gram-positivi la situazione è certamente migliore in termini di sensibilità ai farmaci ad azione antibiotica, ed in questo ambito l'innovatività viene soprattutto dalla nuova disponibilità di farmaci a cessione protratta, in grado di garantire, anche con una sola infusione, la presenza di concentrazioni utili di antibiotico necessaria a coprire i tempi di terapia. È intuitivo come soluzioni del genere di fatto alleggeriscono la necessità ed i tempi di assistenza ospedaliera, così come semplificano le attività in sede di Day Hospital, senza trascurare i vantaggi logistici per lo stesso paziente. La lettura dal punto di vista amministrativo di questa specifica innovazione deve essere in grado di recepire i risparmi in termini di ridotto impegno assistenziale in un periodo in cui iniziano ad assumere valori preoccupanti sia la scarsità di personale specialistico che l'insufficienza attuale della rete assistenziale.

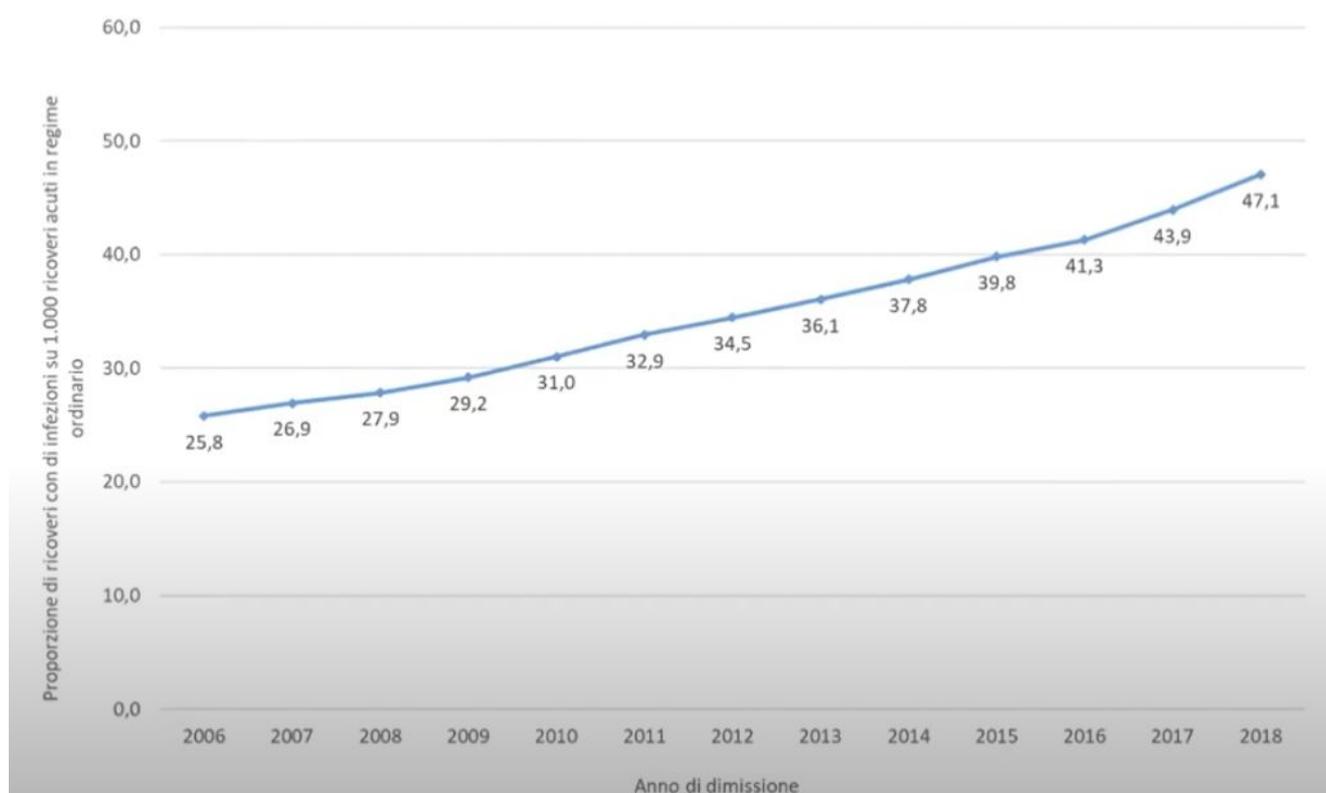


IL BURDEN ECONOMICO E SOCIALE DELLE RESISTENZE E IL VALORE DEI NUOVI ANTIBIOTICI IN OSPEDALE

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

Proporzione di ricoveri con presenza di ICA sul totale dei ricoveri acuti in regime ordinario. Valori per 1.000 in Italia 2006-2018





C'è stato un aumento sensibile negli ultimi dodici anni: come evidenziato dal grafico è quasi raddoppiata la proporzione dei pazienti ricoverati che presentano un'infezione correlata all'assistenza.

Valorizzazione dei ricoveri in base all'infezione

Degenza media dei ricoveri acuti in regime ordinario per i DRG selezionati, stratificati per presenza ed assenza di infezioni. Italia 2006-2018

Tipologia di infezione	Senza infezione	Con infezione	Δ
Clostridium difficile	10,3	19,2	8,9
Escherichia coli	8,3	10,2	1,9
Klebsiella spp	11,2	13,4	2,2
Staphylococcus aureus	11,5	18,5	7,0
Combinazioni	9,6	12,3	2,7
Altro	8,0	8,7	0,6
Totale	10,1	13,5	3,4



La degenza media, come indicato nel grafico, aumenta di circa 3,4 giorni comportando quindi un aumento di oltre il 30% del ricovero.

Valore dei ricoveri con presenza di infezioni. Media annua Italia 2006-2018 – Valori in milioni di euro

Tipologia di infezione	ITALIA
Clostridium difficile	43,1 €
Escherichia coli	15,4 €
Klebsiella spp	79,1 €
Staphylococcus aureus	209,2 €
Combinazioni	245,9 €
Altro	4,2 €
Totale	597,0 €

Le ICA quindi, solo per l'aumento delle giornate di ricovero, costano al SSN quasi 600 milioni di euro ogni anno. Considerando inoltre che circa il 30% delle ICA sono prevenibili è possibile, attraverso i giusti investimenti e le corrette politiche gestionale, ridurre la spesa sanitaria di circa 200 milioni di euro ogni anno.



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 10 milioni 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. 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 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 multi-resistenti.
- Prima di dare la possibilità di prescrivere antibiotici di ultima generazione bisogna prima scrivere le linee su questi farmaci, da 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.

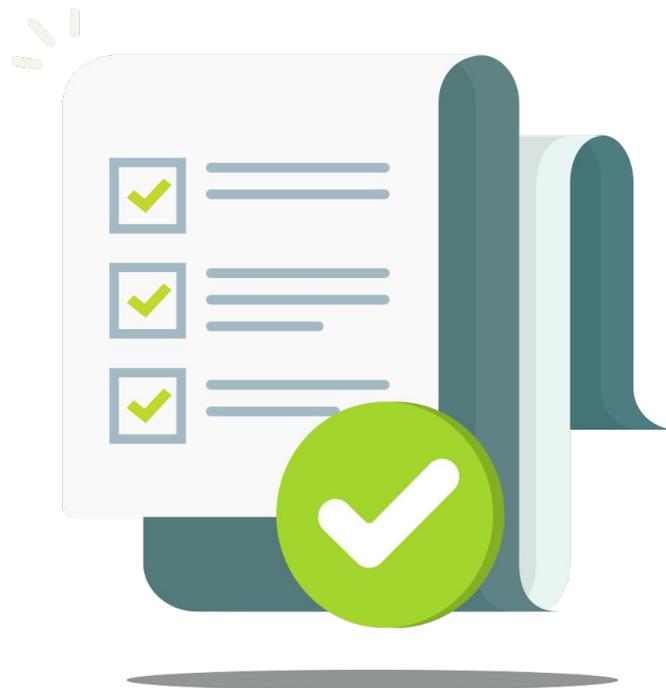


ACTION POINTS

- 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.
- 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 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 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 di potrebbe pensare ad una finestra di accesso libero e regolamentato che permetta così ai pazienti di ricevere tempestivamente il trattamento necessario per prima decisive ore.



- È importante valorizzare i nuovi antibiotici ad infusione singola attraverso nuovi modelli organizzativi che riducano il più possibile il tempo di ospedalizzazione. Investire in queste molecole non è una spesa ma rappresenta addirittura una possibilità di risparmio. Sono però fondamentali strumenti in grado di misurare il possibile risparmio.
- Investire nelle terapie antivirali nel periodo influenzare può comportare una diminuzione drastica di uso di antibiotici.
- Per ridurre le ICA e la diffusione di batteri-resistenti è importante mantenere anche nel futuro i buoni modelli di igiene (disinfezione mani; uso mascherina; etc.) utilizzati nelle strutture sanitarie durante la pandemia da Covid-19.





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

Laura Avalle, Responsabile Ufficio Stampa Motore Sanità

Silvana Barbaro, Responsabile SSD Tecnologie Sanitarie-HTA AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Maurizio Berardino, Direttore SC Dipartimento Anestesia, Rianimazione ed Emergenza AOU Città della Salute e della Scienza di Torino (CTO)

Mario Bo, Professore Associato Dipartimento di Scienze Mediche Università degli Studi di Torino - Direttore SCU Geriatria e Direttore Scuola di Specializzazione in Geriatria AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Francesco Giuseppe De Rosa, Professore Associato, Malattie Infettive - Direttore AOU Città della Salute e Scienza - Presidio Molinette - Torino - Ospedale Cardinal Massaia, Asti

Giovanni Di Perri, Professore Ordinario Dipartimento Discipline Medico Chirurgiche-Divisione Universitaria degli Studi di Torino, Direttore del Dipartimento di Malattie Infettive Ospedale Amedeo di Savoia

Giulio Fornero, Direzione Scientifica Motore Sanità

Roberto Freilone, Direttore SC Ematologia Dipartimento Oncologia AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Giovanni La Valle, Direttore Generale AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

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

Massimo Porta, Professore Ordinario Dipartimento di Scienze Mediche Università degli Studi di Torino e Direttore SC Medicina Interna 1 AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità



MOTORE
SANITÀ

panacea

Con il contributo non condizionante di



www.motoresanita.it