

TAVOLO DI LAVORO

NUOVI MODELLI DI GOVERNANCE OSPEDALIERA PER GLI ANTIBIOTICI INNOVATIVI

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





6 Luglio 2022
dalle 10.30 alle 13.00

PISA
Azienda Ospedaliero
Universitaria Pisana
Cisanello - Edificio 10 Piano 2

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 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’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

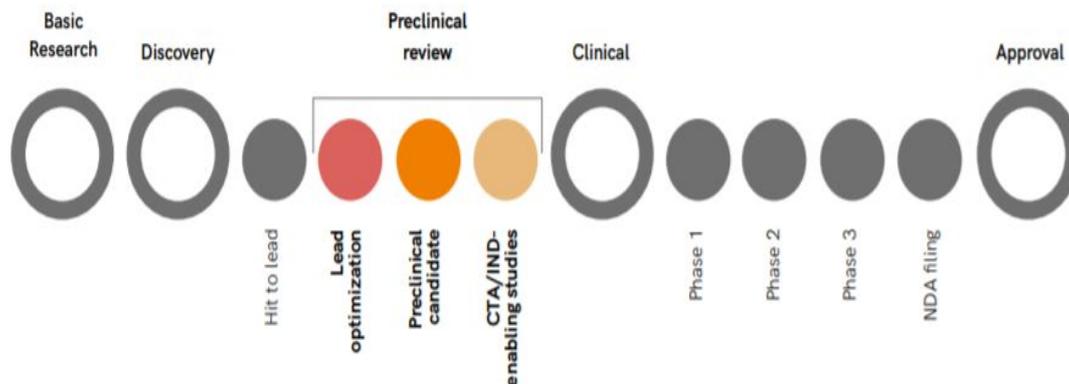
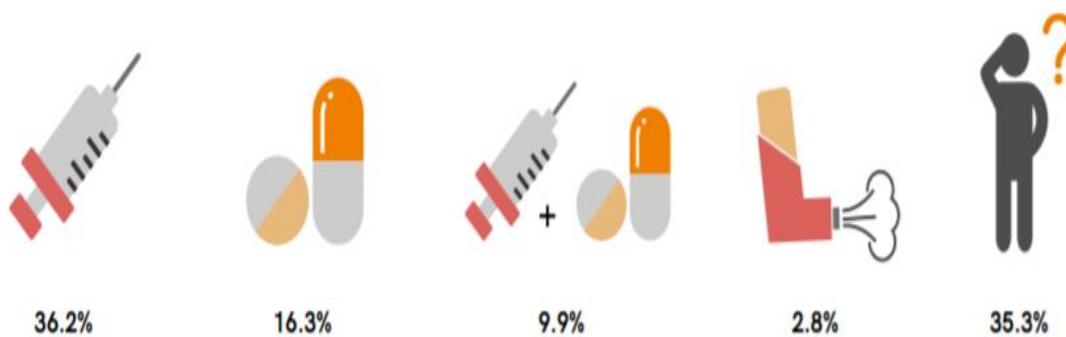


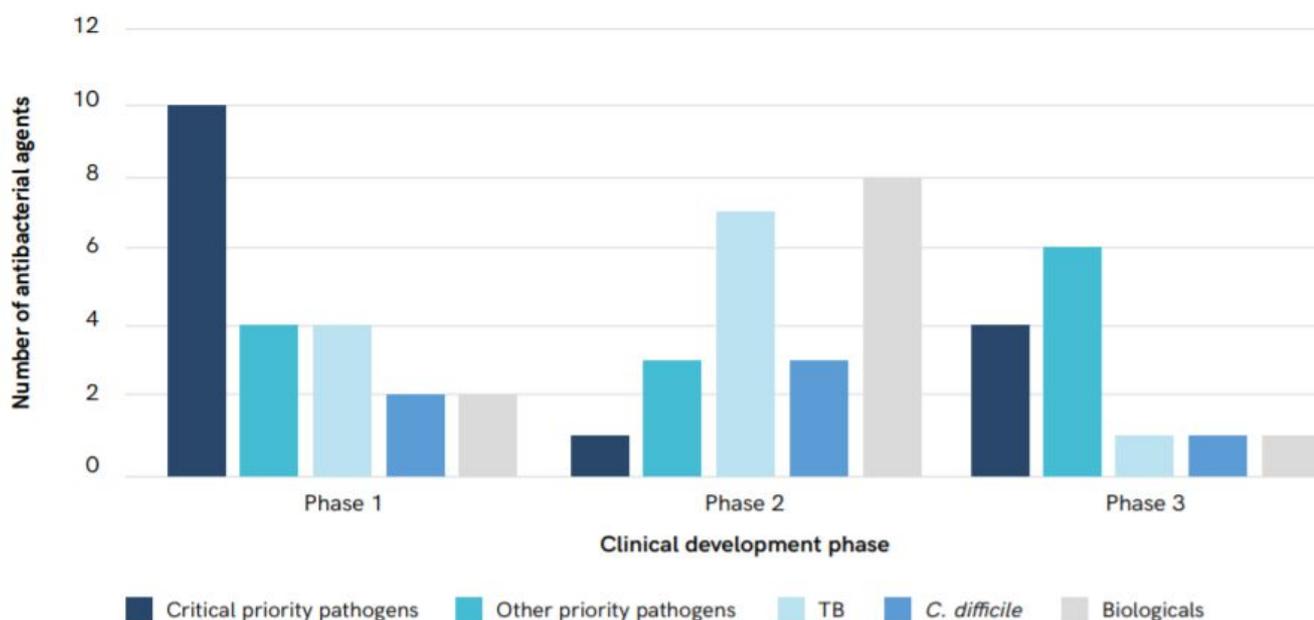
Fig. 5. Categorization of preclinical products by route of administration





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

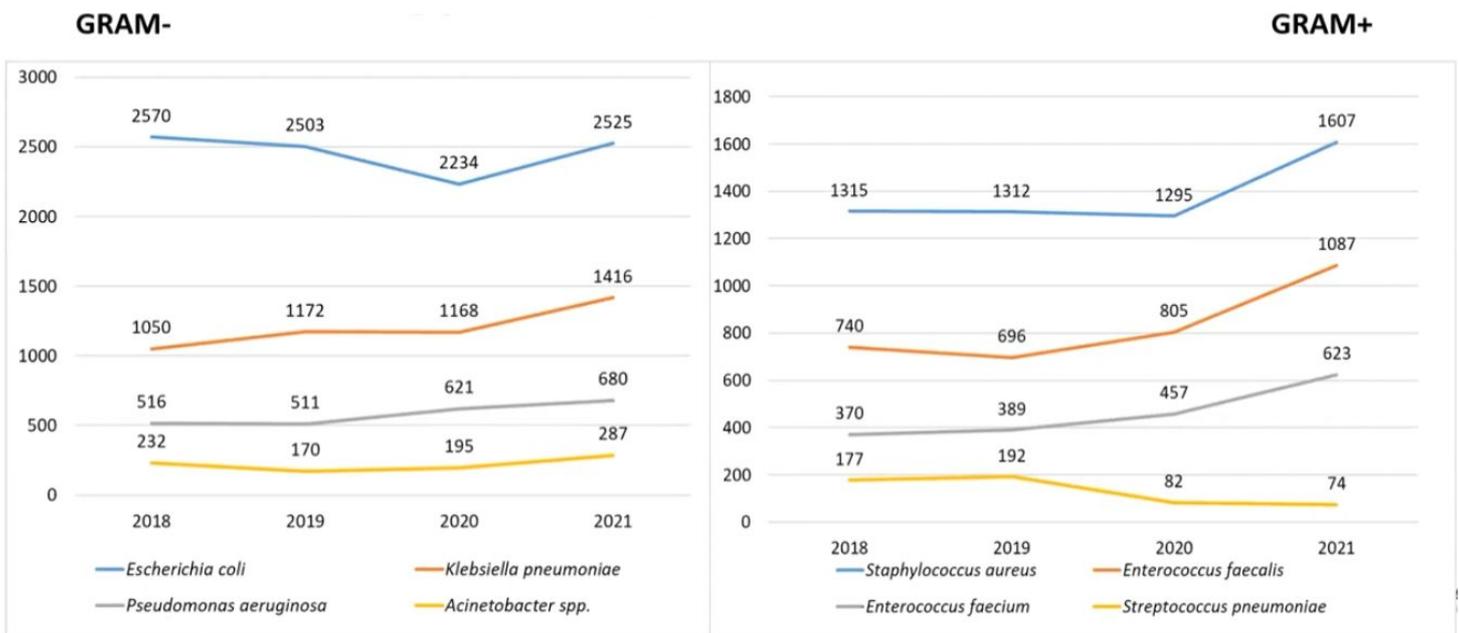
La direzione aziendale di Pisa ha da tempo iniziato un lavoro per il contenimento delle infezioni. Per riuscire a raggiungere gli obiettivi sul tema delle infezioni e dell'uso appropriato degli antibiotici, soprattutto per quanto riguarda la prevenzione, è stato istituito un team multidisciplinare di stewardship.

L'azienda ospedaliera pisana vuole inoltre potenziare il lavoro del team attraverso una valutazione dei percorsi dei pazienti, lavoro possibile grazie all'informatizzazione della cartella del paziente, e attraverso una valutazione sulle analisi batteriologiche svolte dal laboratorio di microbiologia (aperto h24).

Il lavoro sul tema però non si riduce all'ospedale, infatti attraverso una stretta collaborazione con la ASL si estende il lavoro su di una platea di oltre un milione di persone.

DATI DI SORVEGLIANZA IN TOSCANA

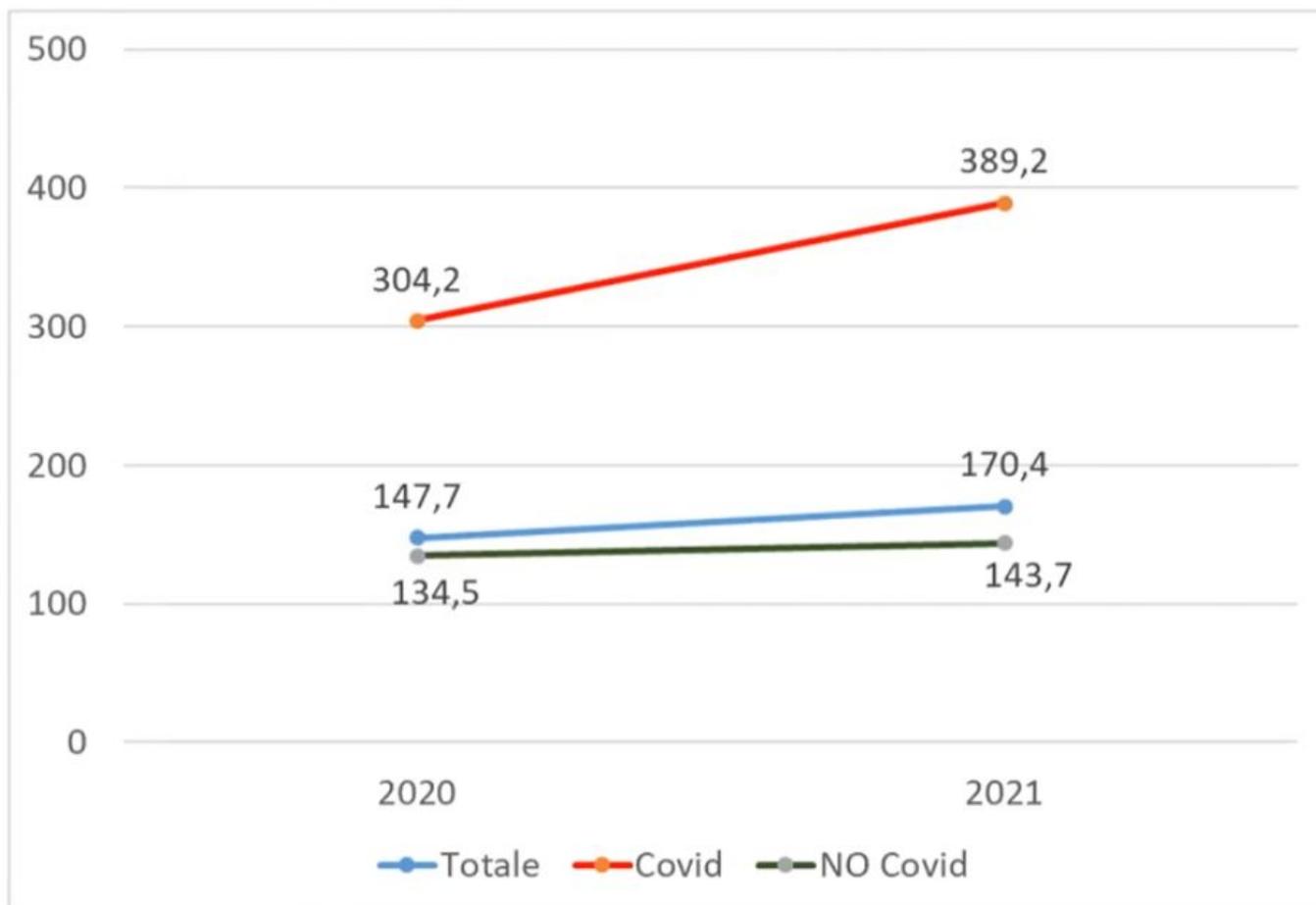
Gli isolati batterici non ripetuti sono aumentati nel 2021 (rete sorveglianza SMART)



Quello che si evince è che nel 2021 c'è stato un aumento degli isolati batterici, sono aumentati numericamente tutti ad eccezione dello streptococco pneumoniae. Analogamente sono aumentate le candidemie contratte in degenza.



Casi di isolati batterici con prelievo dopo 2g dal ricovero /100.000 giornate di degenza

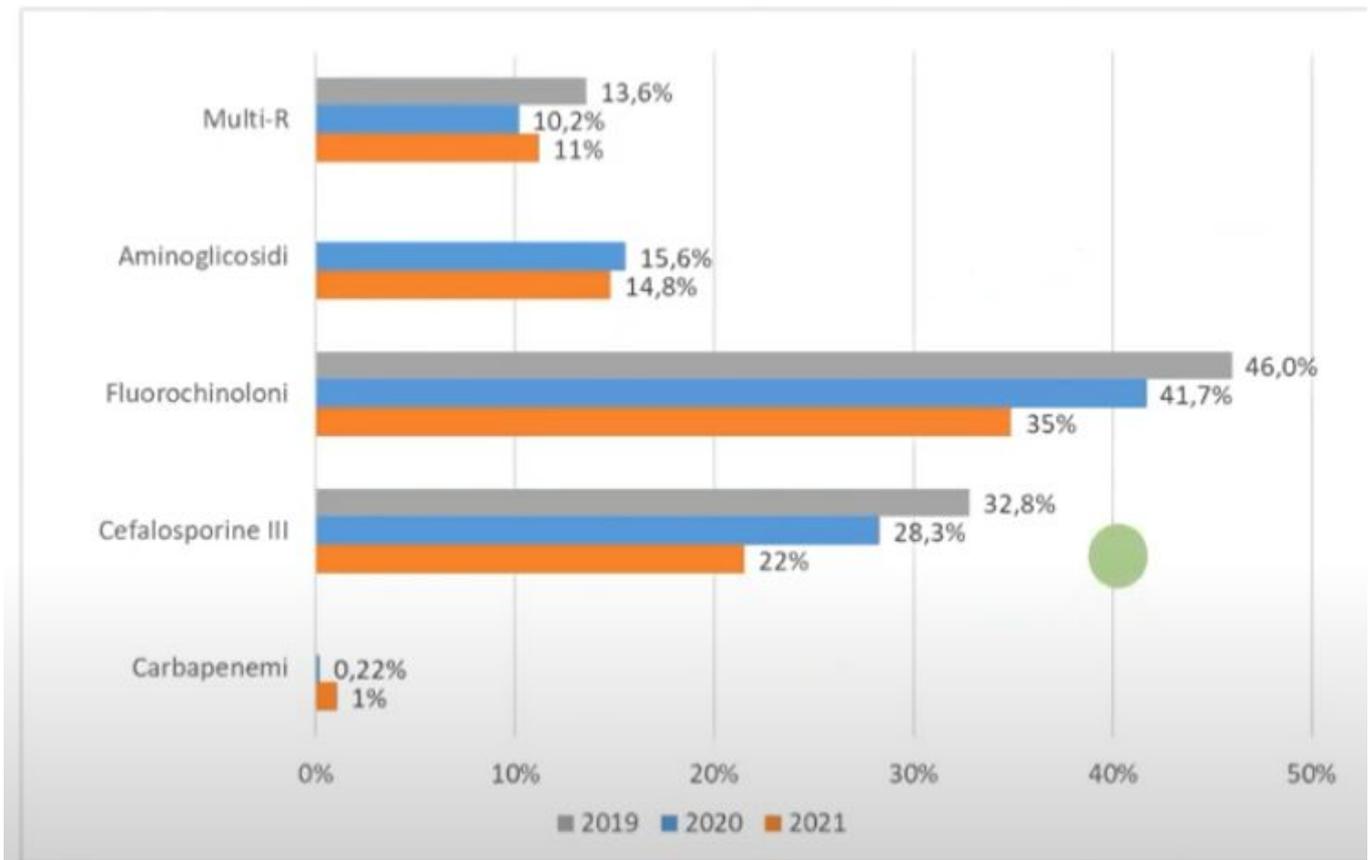




Quali sono i numeri delle resistenze in Toscana?

Per i batteri monitorati c'è una situazione piuttosto variabile nell'aumento e la diminuzione delle resistenze, ma è stato riscontrato un aumento generalizzato delle multiresistenze.

Escherichia coli



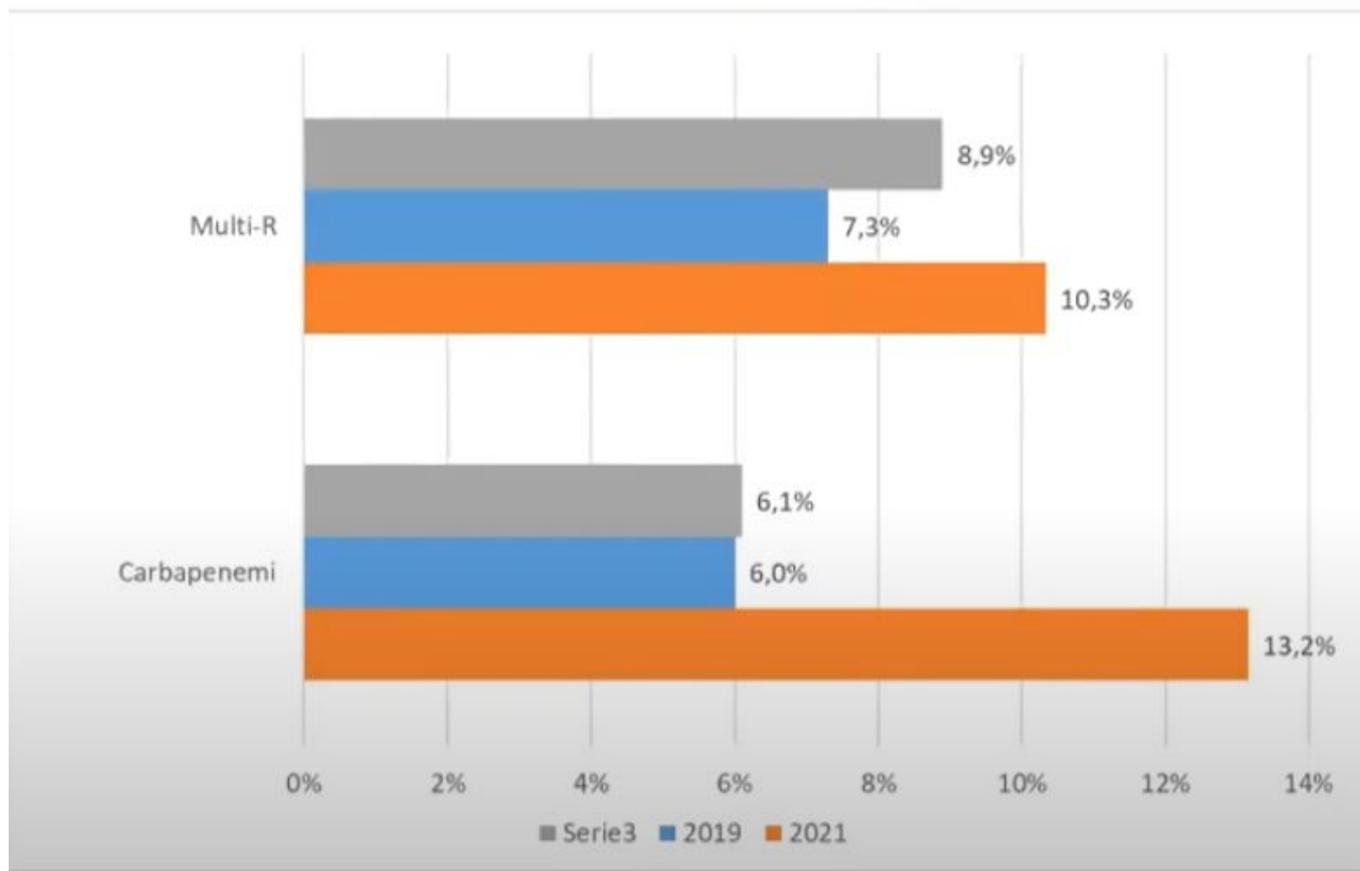


Klebsiella pneumoniae



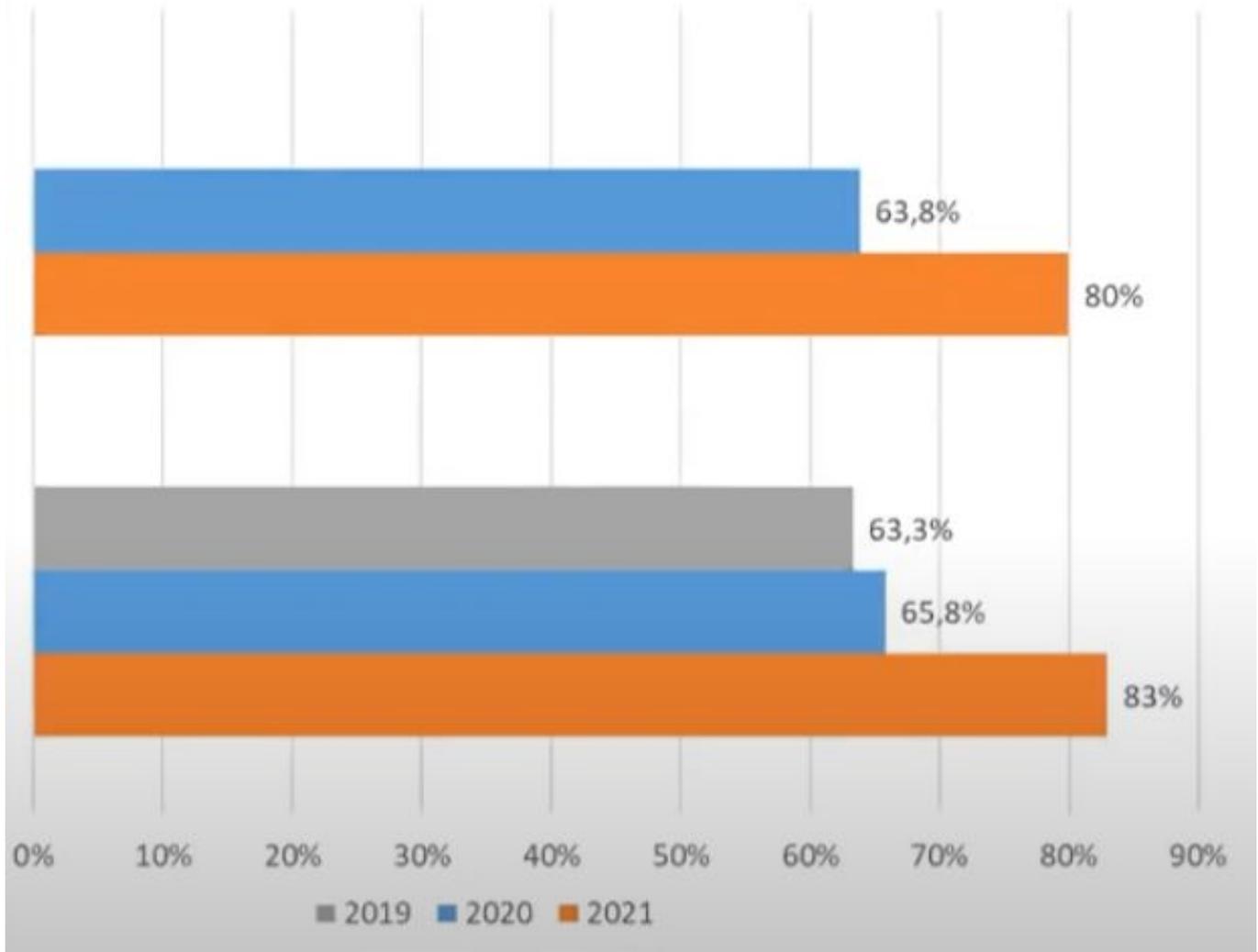


Pneumonas aeruginosa





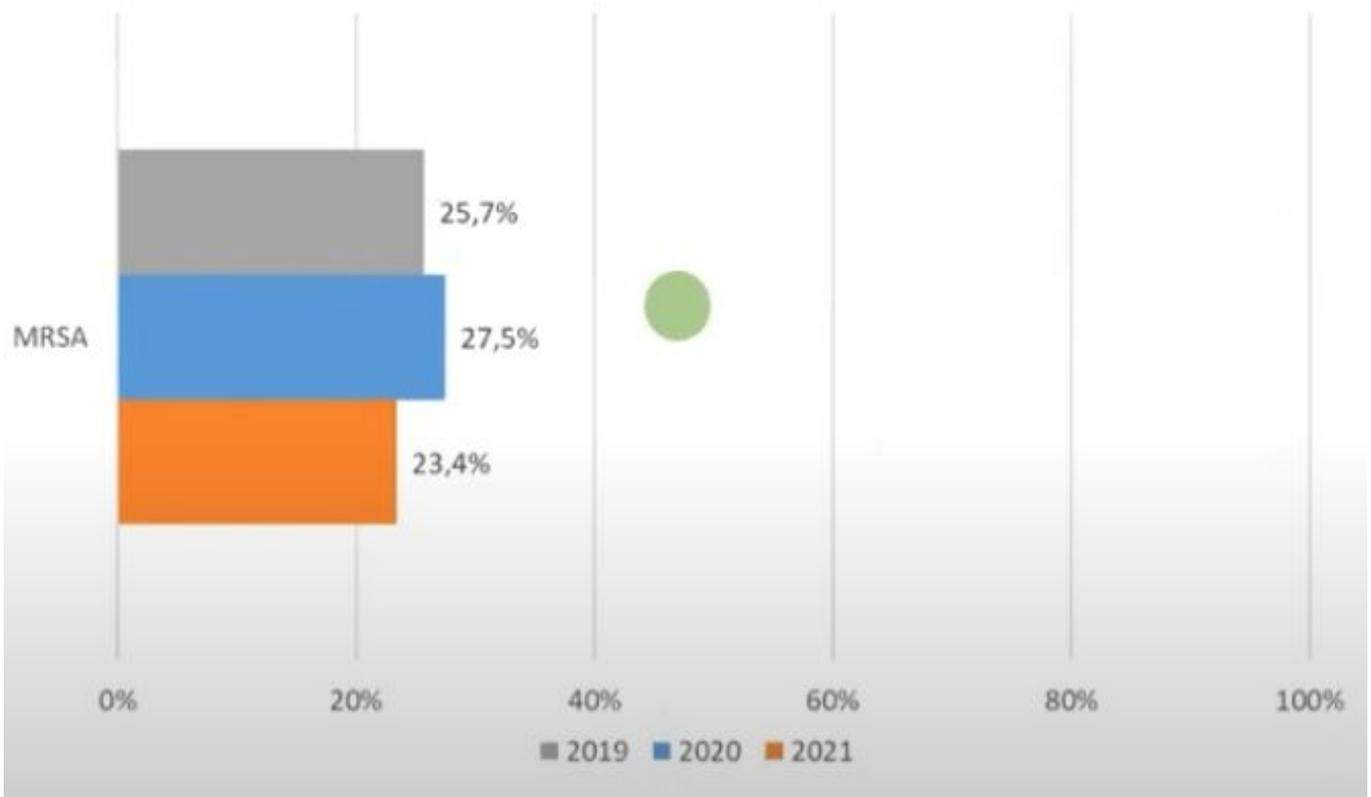
Acinetobacter spp.





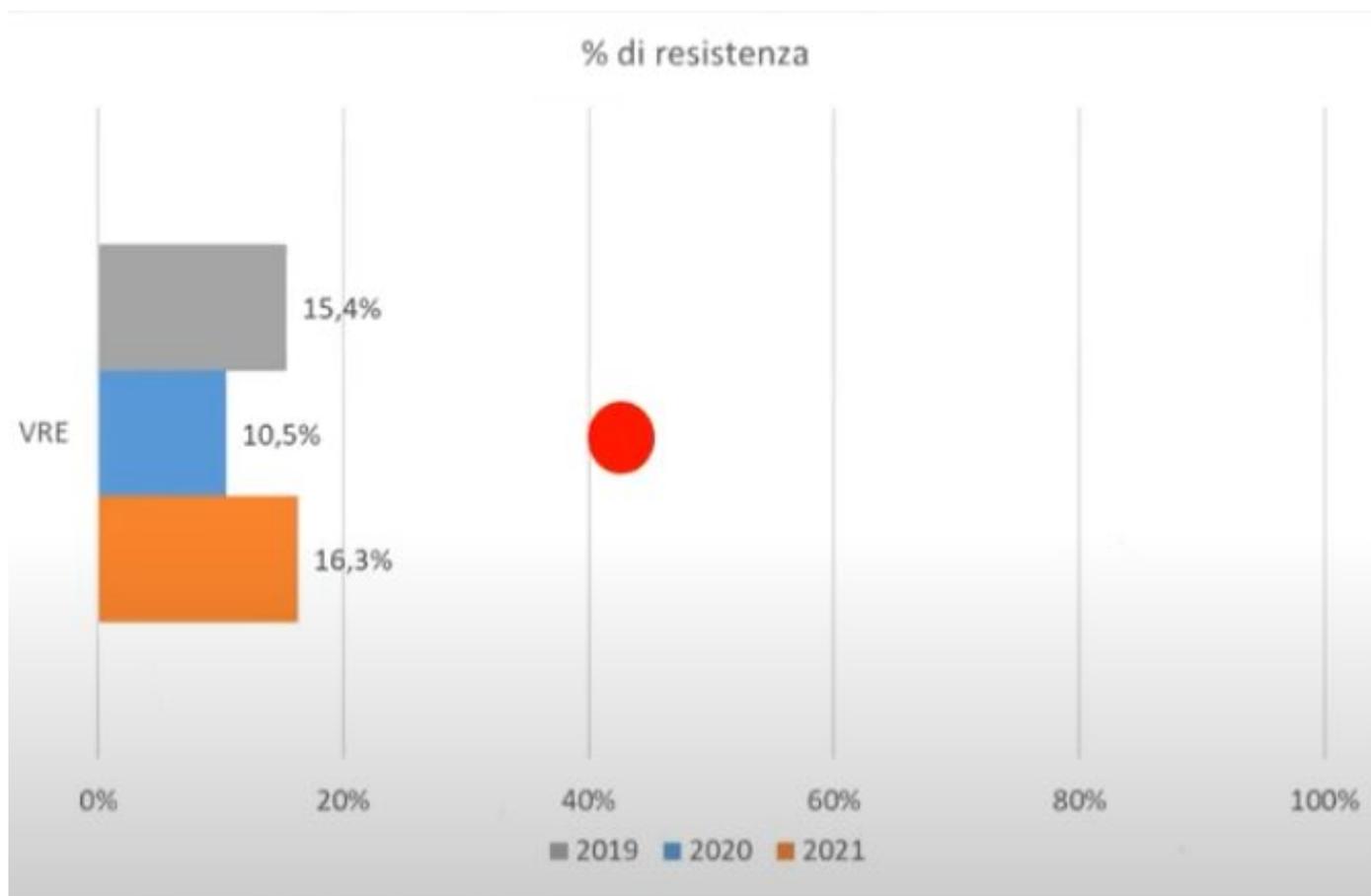
Stafilococcus aureus

% di resistenza





Enterococcus faecium





Diffusione geografica all'interno della regione

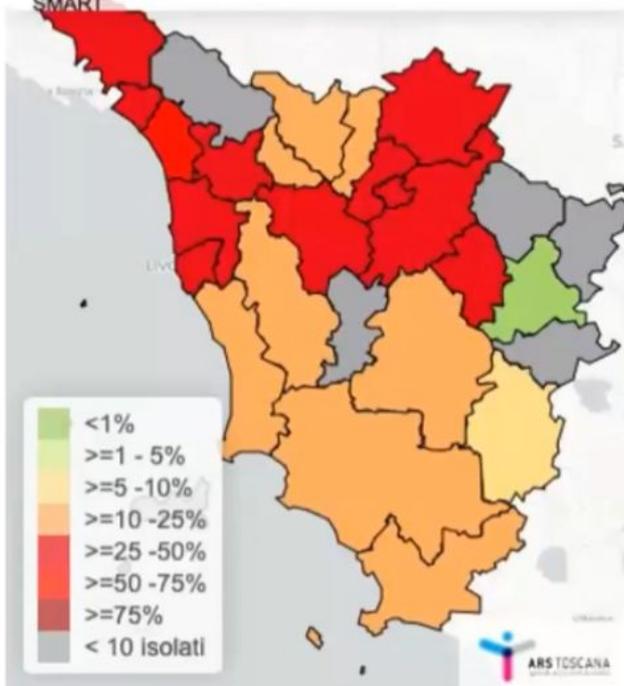
Esiste anche un elemento geografico riguardo le antibioticoresistenze. Come mostrato dal grafico sottostante infatti la diffusione delle resistenze di questo batterio non è omogenea all'interno della Regione Toscana.

Però questo indica anche come la gestione regionale ad aree vaste può anche servire per delimitare la diffusione delle resistenze e applicare in quelle zone determinate contromisure.

***Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi - Mappa per zona distretto**

Rapporto (x 100) - Anno 2021 - Totale - Emocolture

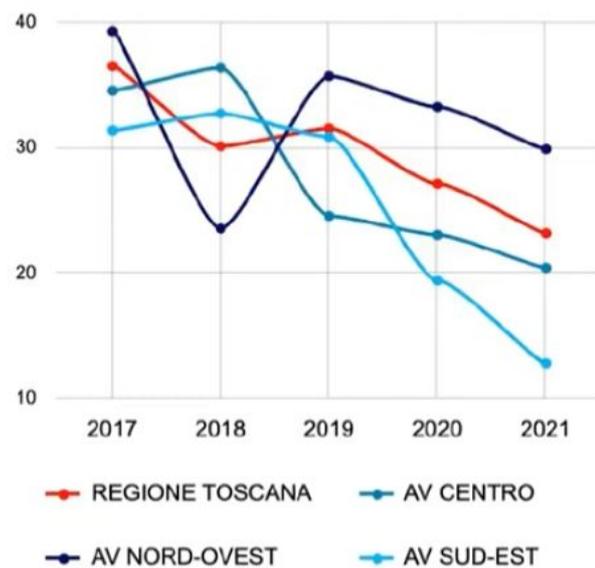
Fonte: ARS - Rete SMART



***Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi - Andamento temporale**

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture

Fonte: ARS - Rete SMART



fonte: ARS - rete SMART

Atlante dell'antibiotico resistenza e uso degli antibiotici online

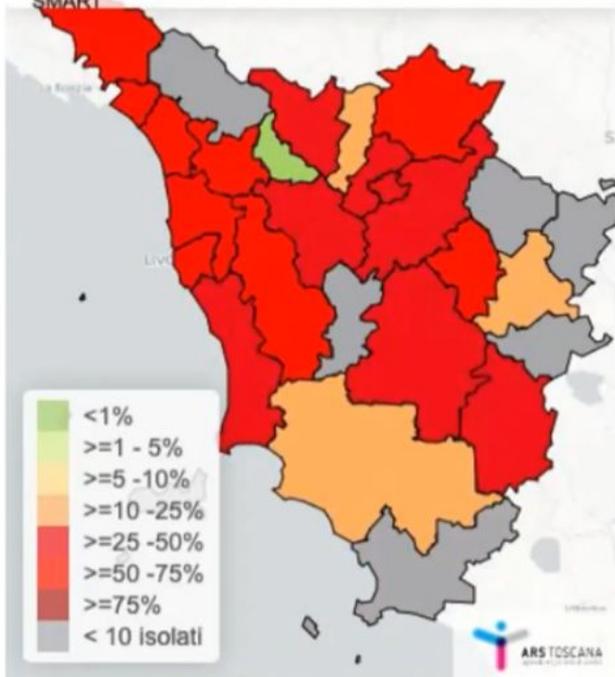


Nel caso delle multiresistenze la situazione è più grave e più omogenea tra tutte le aree vaste.

***Klebsiella pneumoniae* multiresistente (MDR) -
Mappa per zona distretto**

Rapporto (x 100) - Anno 2021 - Totale -
Emocolture

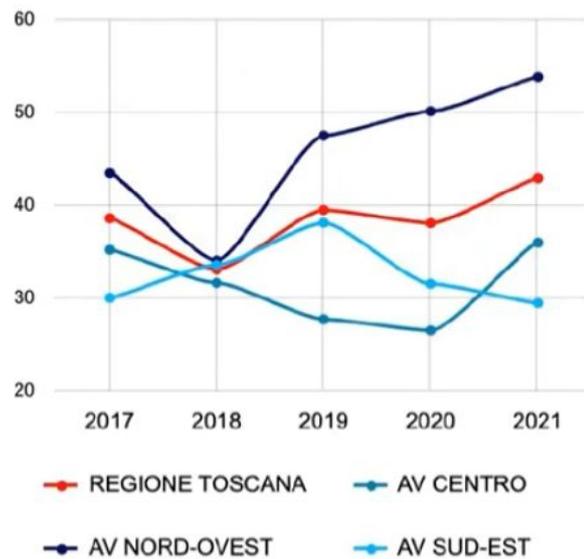
Fonte: ARS - Rete
SMART



***Klebsiella pneumoniae* multiresistente (MDR) -
Andamento temporale**

Rapporto (x 100) - Totale - Emocolture

Fonte: ARS - Rete SMART



fonte: ARS - rete SMART

Atlante dell'antibiotico resistenza e
uso degli antibiotici
online



Monitoraggio delle nuove molecole antibiotiche

Grazie ai sistemi di sorveglianza in Toscana è possibile monitorare le resistenze dei batteri in correlazione con le nuove molecole antibiotiche.

Ceftazidime/avibactam

	Sensibili		Intermedi		Resistenti		Totale	% isolati testati
	N	%	N	%	N	%		
<i>Escherichia coli</i>	1206	97,9	1	0,1	25	2,0	1232	50%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	861	82,3	0	0,0	185	17,7	1046	75%

Ceftolozane tazobactam

	Sensibili		Intermedi		Resistenti		Totale	% isolati testati
	N	%	N	%	N	%		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	389	95,3	1	0,2	18	4,4	408	62%



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.

Le ricerche 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. 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.

LINEE GUIDA GISA (Gruppo Italiano Stewardship Antimicrobica)

GISA, che insieme ad altre 4 società scientifiche (Sita, Simit, Amcli, Sim) ha pubblicato le linee guida italiane per la diagnosi e la terapia delle infezioni da germi multiresistenti che verranno inserite nel Sistema nazionale linee guida dell'Istituto superiore di sanità), si è molto battuto per sollecitare il Comitato tecnico di Aifa perché rivedesse la scheda dei nuovi farmaci antibiotici.

La società scientifica ha inoltre richiesto di prevedere una finestra di tolleranza iniziale 48-72 ore che dia la possibilità al clinico, anche non specialista, anche in ambito empirico, di poter ricorrere a questi nuovi farmaci sulla base di una validazione clinico-epidemiologica.

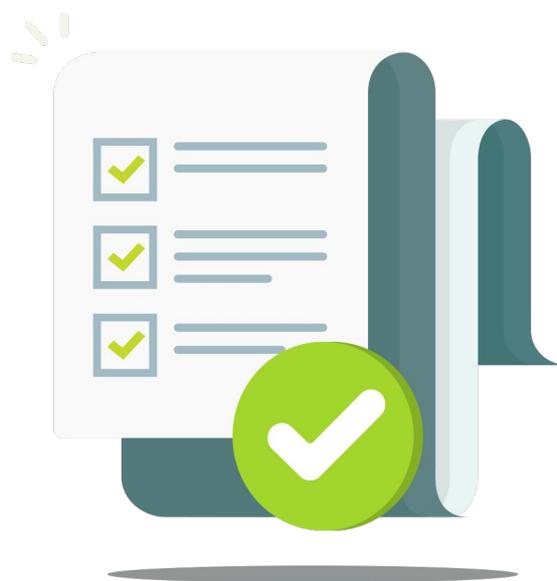


CONCLUSIONI

L'infection control va migliorato come dimostrato dai dati di sorveglianza e la quotidiana esperienza dei professionisti. Si deve fare di più e meglio, perché se l'obiettivo di governance deve essere una gestione corretta degli antibiotici e anche un maggiore contenimento dell'uso degli antibiotici è fondamentale diminuire il numero di infezioni.

Sono tutti fattori correlati perché se il sistema sarà in grado di diminuire le infezioni ci saranno di conseguenza meno infezioni da germi multiresistenti ed una conseguenziale minore necessità di ricorrere a terapie antibiotiche e anche a quelle innovative. Attualmente esiste un margine di miglioramento perché le professionalità all'interno dell'azienda ospedaliera pisana ci sono, sono consolidate e nuove.

Pisa però rappresenta un centro di eccellenza, infatti è uno degli ospedali che ha un programma di stewardship consolidato e che rappresenta una buona base per sviluppare le direttrici di infection control. Sono già stati istituiti una rete di sorveglianza microbiologica e un sistema di alert molto solidi, ma serve un lavoro organizzativo e gestionale per riuscire ad armonizzare tutti questi elementi.





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 un utilizzo 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 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.
- È necessario un modello gestionale in grado di armonizzare tutti gli aspetti stewardship antibiotica e di prevenzione delle ICA.

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

Simona Barnini, Direttore Microbiologia Batteriologica

Silvia Briani, Direttore Generale Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Claudia Carmignani, Farmacia Ospedaliera

Michele Cristofano, Direttore Sanitario di Presidio

Marco Falcone, Professore Malattie Infettive Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Silvia Forni, Epidemiologa ARS Toscana

Fabrizio Gemmi, Coordinatore Osservatorio per la Qualità ed Equità ARS Toscana

Fabio Guarracino, Direttore Dipartimento Anestesia e Rianimazione

Walter Locatelli, Direzione Scientifica Motore Sanità

Grazia Luchini, Direttore Sanitario

Francesco Menichetti, Presidente GISA

Francesco Saverio Mennini, Professore di Economia Sanitaria, EEHTA CEIS, Presidente Società Italiana di Health Technology Assessment - SIHTA

Andrea Michelotti, Direttore Oncologia Medica I

Caterina Rizzo, Professore Ordinario di Igiene Stefano Taddei, Direttore Medicina Interna Interdisciplinare

Stefano Taddei, Direttore Medicina Interna Interdisciplinare



MOTORE
SANITÀ

panacea

Con il contributo non condizionante di



www.motoresanita.it