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"

FOCUS SICILIA

27 Giugno **2022**

www.motoresanita.it

Organizzato con

Con il patrocinio di

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 di 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

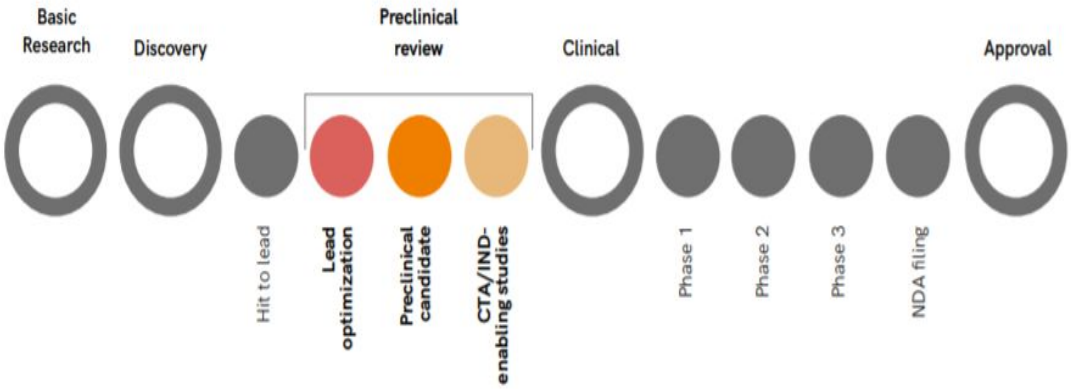
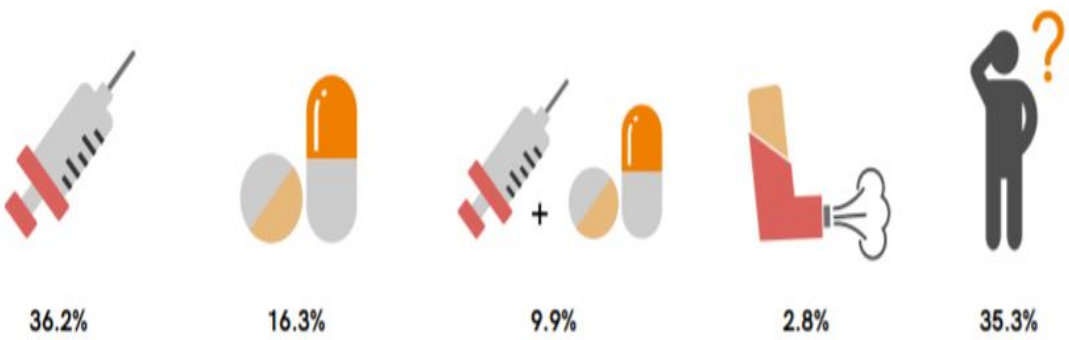
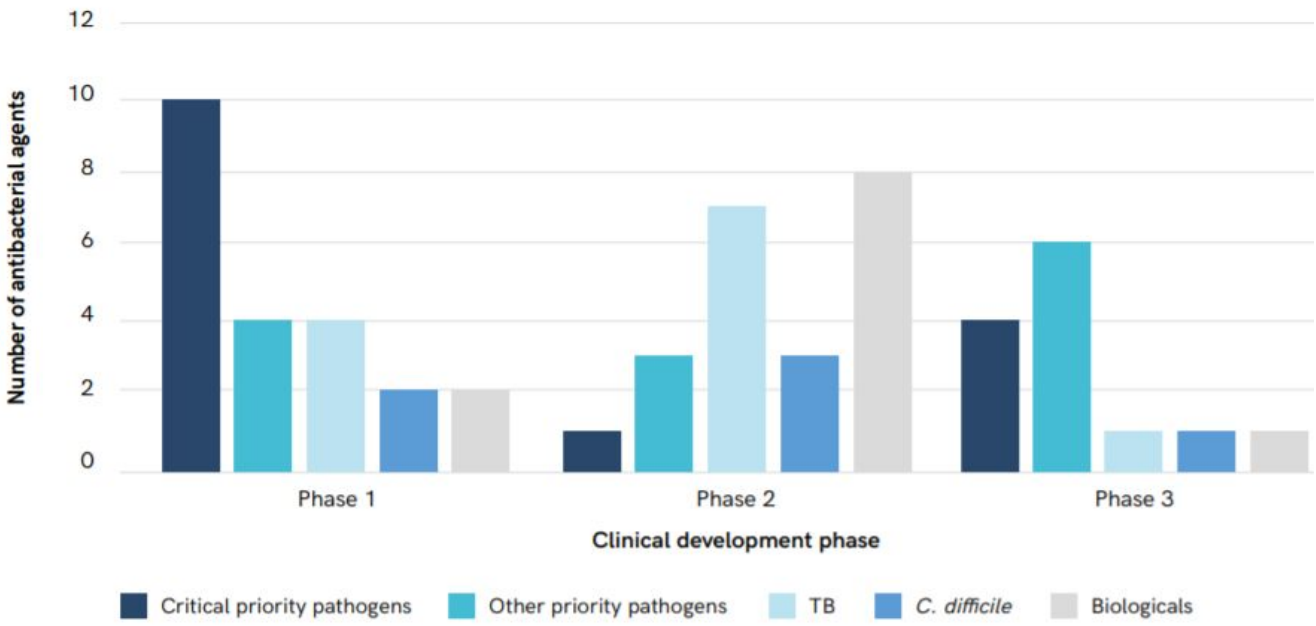


Fig. 5. Categorization of preclinical products by route of administration



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

Gli incontri all'interno delle aziende sanitarie che pongono al centro della discussione le antibioticoresistenze sono di grandissima importanza per arginare il problema. Le azioni a livello aziendale sono fondamentali, ma solo attraverso un dialogo diretto tra chi gestisce i reparti e l'infettivologo si possono evidenziare le problematiche e le relative soluzioni che possono portare ad un reale ed efficace contrasto ai batteri antibiotico-resistenti.

Uno delle grandi problematiche è l'uso degli antibiotici ma, secondo l'esperto intervenuto, razionarne l'utilizzo attraverso il controllo della spesa con la pesante burocratizzazione per le prescrizioni non è una reale soluzione.

Riuscire ad utilizzare tutti gli antibiotici, non solo quelli innovativi, in maniera razionale e razionata deve essere un obiettivo condiviso da tutti i professionisti che operano all'interno dell'ospedale e del territorio.

NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE IN AMR: LA PAROLA ALL'ESPERTO

Negli ospedali i soggetti a rischio sono i pazienti e, con minor rischio, il personale coinvolto nell'assistenza ai pazienti.

Le cause sono da cercare nell'ambiente (fattori esogeni), ma questi organismi si sviluppano anche direttamente nel paziente (fattori endogeni) e tanto più il paziente è sottoposto a cure intensive, è lungodegente, è sottoposto ad interventi di impianto di devices, tanto maggiori sono i rischi di contrarre queste infezioni.

Visto che nell'ambito ospedaliero questi micro-organismi si sviluppano sotto la pressione degli antibiotici, è facile che negli ambienti ospedalieri le infezioni correlate all'assistenza siano provocate da germi MDR.

Come si diffondono questi germi:

- Contatto diretto tra una persona sana ed una infetta, soprattutto tramite le mani degli operatori.
- Via droplet, contatto tramite le goccioline emesse con tosse e starnuti da una persona infetta.
- Via aerea, attraverso microrganismi di piccole dimensioni che rimangono sospesi nell'aria per lunghi periodi di tempo.
- Contatto indiretto attraverso un veicolo contaminato (per esempio endoscopi o strumenti chirurgici).
- Trasmissione dell'infezione a più persone attraverso un veicolo comune contaminato (cibo, liquidi di infusione, ecc.)

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA)

Le ICA includono infezioni trasmesse dall'esterno, da persona a persona o tramite gli operatori e l'ambiente, e infezioni causate da batteri presenti all'interno del corpo.

Le cause sono molteplici:

- La progressiva introduzione di nuove tecnologie sanitarie, con l'uso prolungato di dispositivi medici invasivi, e gli interventi chirurgici complessi, che, pur migliorando le possibilità terapeutiche e l'esito della malattia, possono favorire l'ingresso di microrganismi in sedi corporee normalmente sterili.
- L'indebolimento del sistema di difesa dell'organismo o gravi patologie concomitanti.
- La scarsa applicazione di misure di igiene ambientale e di prevenzione e controllo delle infezioni in ambito assistenziale.
- L'emergenza di ceppi batterici resistenti agli antibiotici, dovuta soprattutto all'uso scorretto o eccessivo di questi farmaci, che complica ulteriormente il decorso di molte ICA.

Fattori di rischio:

I soggetti a rischio di contrarre un'ICA sono soprattutto i pazienti e, con minore frequenza, il personale coinvolto nell'assistenza. I fattori che rendono questi soggetti, ma soprattutto i pazienti, a rischio di contrarre una ICA possono essere estrinseci, intrinseci o correlati a pratiche assistenziali predisponenti.

Queste infezioni hanno un impatto clinico ed economico rilevante: secondo il primo rapporto globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le ICA provocano un prolungamento della durata di degenza, disabilità a lungo termine, aumento della resistenza dei microrganismi agli antibiotici, un carico economico aggiuntivo per i sistemi sanitari e per i pazienti e le loro famiglie e una significativa mortalità in eccesso.

In Europa, le ICA provocano ogni anno:

- 16 milioni di giornate aggiuntive di degenza.
- 37.000 decessi attribuibili.
- 110.000 decessi per i quali l'infezione rappresenta una concausa.
- I costi vengono stimati in approssimativamente 7 miliardi di Euro, includendo solo i costi diretti.

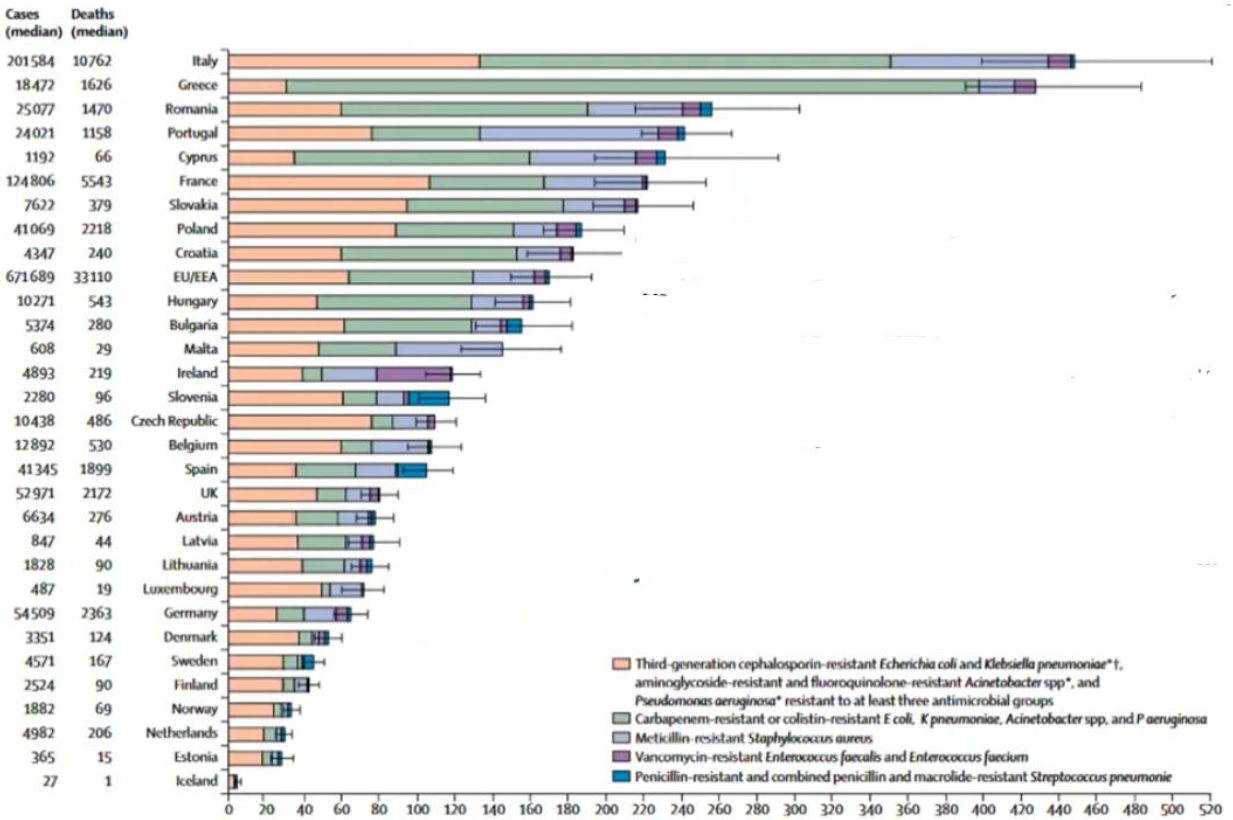
In Italia le infezioni colpiscono dal 7% al 10% dei pazienti ospedalizzati provocando la morte di circa 5000-7000 persone l'anno.

L'Italia è uno dei paesi europei con il maggior numero di AMR

Durante le conversazioni in Italia, l'ECDC ha spesso avuto l'impressione che questi alti livelli di resistenza antimicrobica sembrino essere accettati dalle parti interessate in tutto il sistema sanitario, come se fossero stati inevitabili.

I fattori che contribuiscono negativamente a questa situazione sembrano essere:

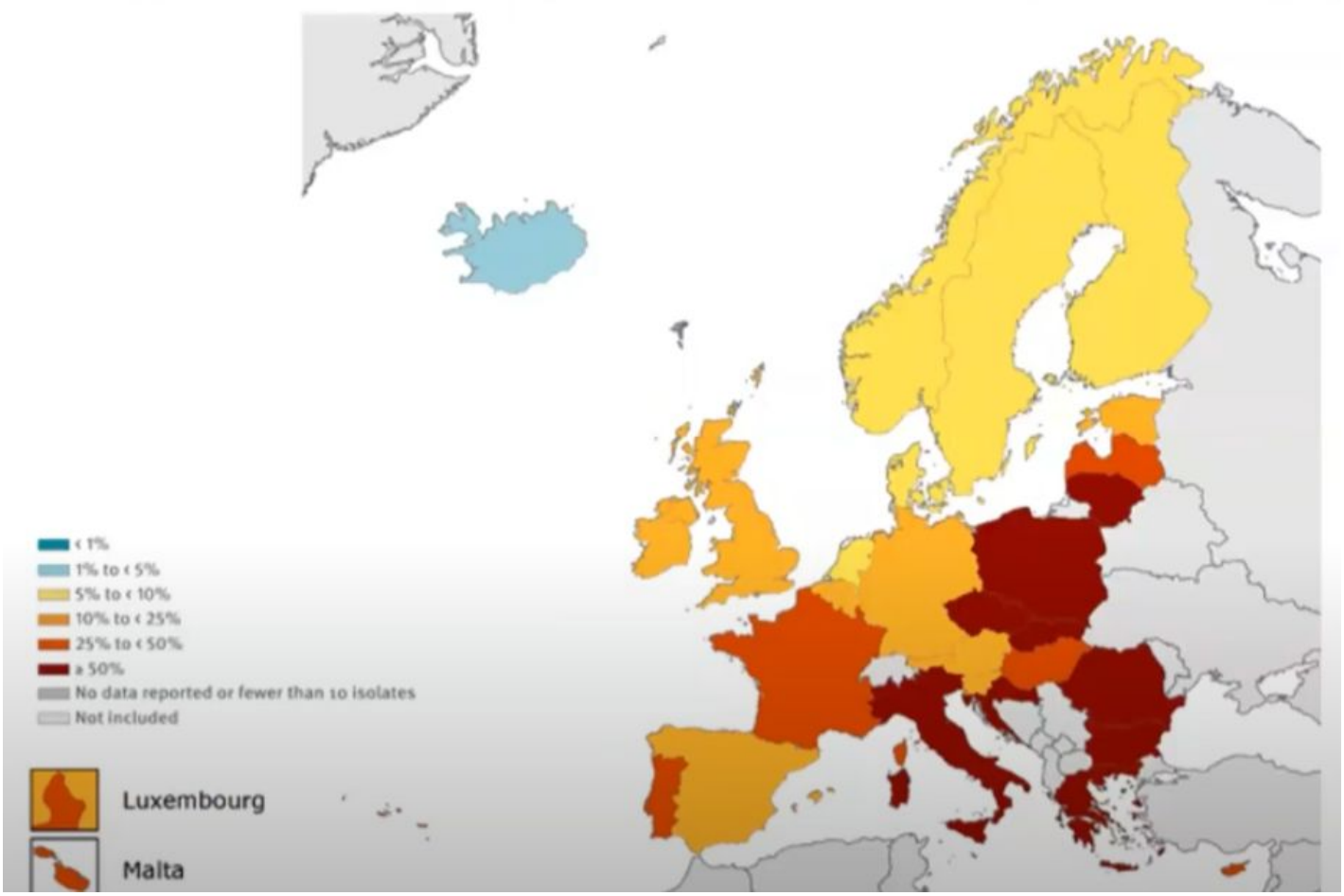
- scarso senso di urgenza riguardo all'attuale situazione AMR da parte della maggior parte delle parti interessate e la tendenza di molte parti interessate a evitare di farsi carico del problema;
- mancanza di supporto istituzionale a livello nazionale, regionale e locale;
- mancanza di responsabilità ad ogni livello;
- mancanza di coordinamento delle attività tra e all'interno dei livelli.



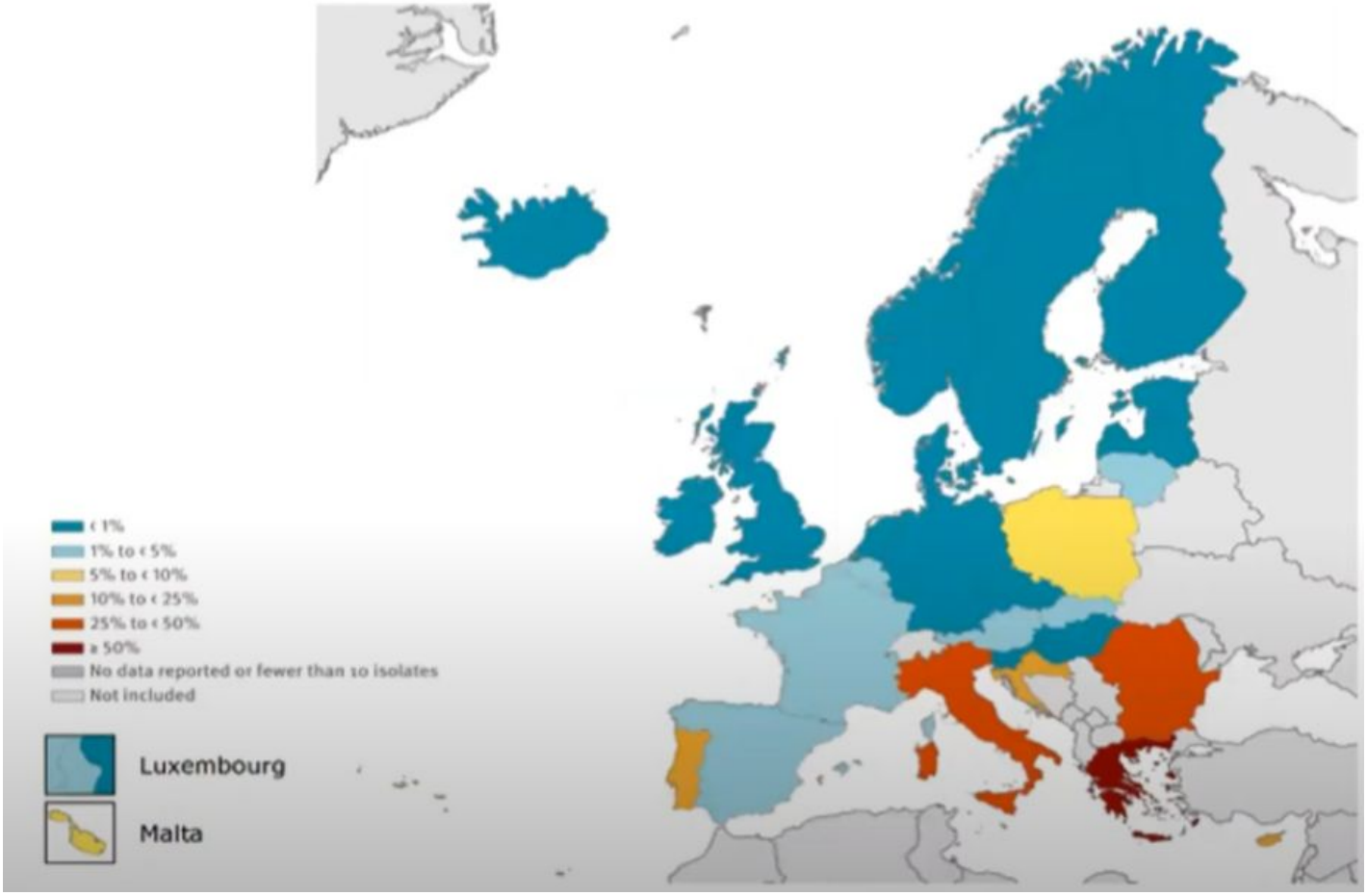
Le principali AMR diffuse in Italia

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.

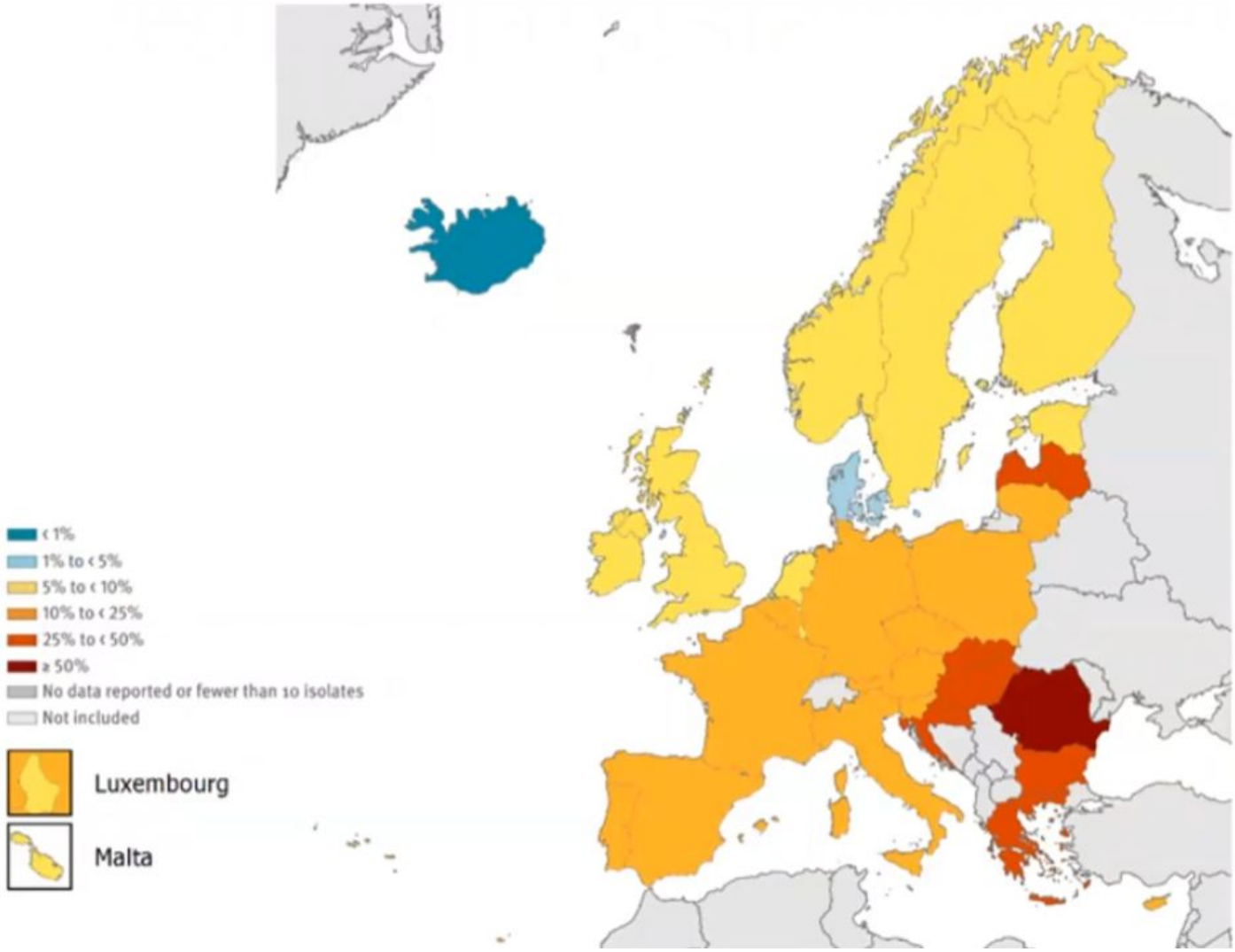
Klebsiella polmonare. Percentuale di isolati invasivi resistenti alle cefalosporine di terza generazione, per paese, 2019



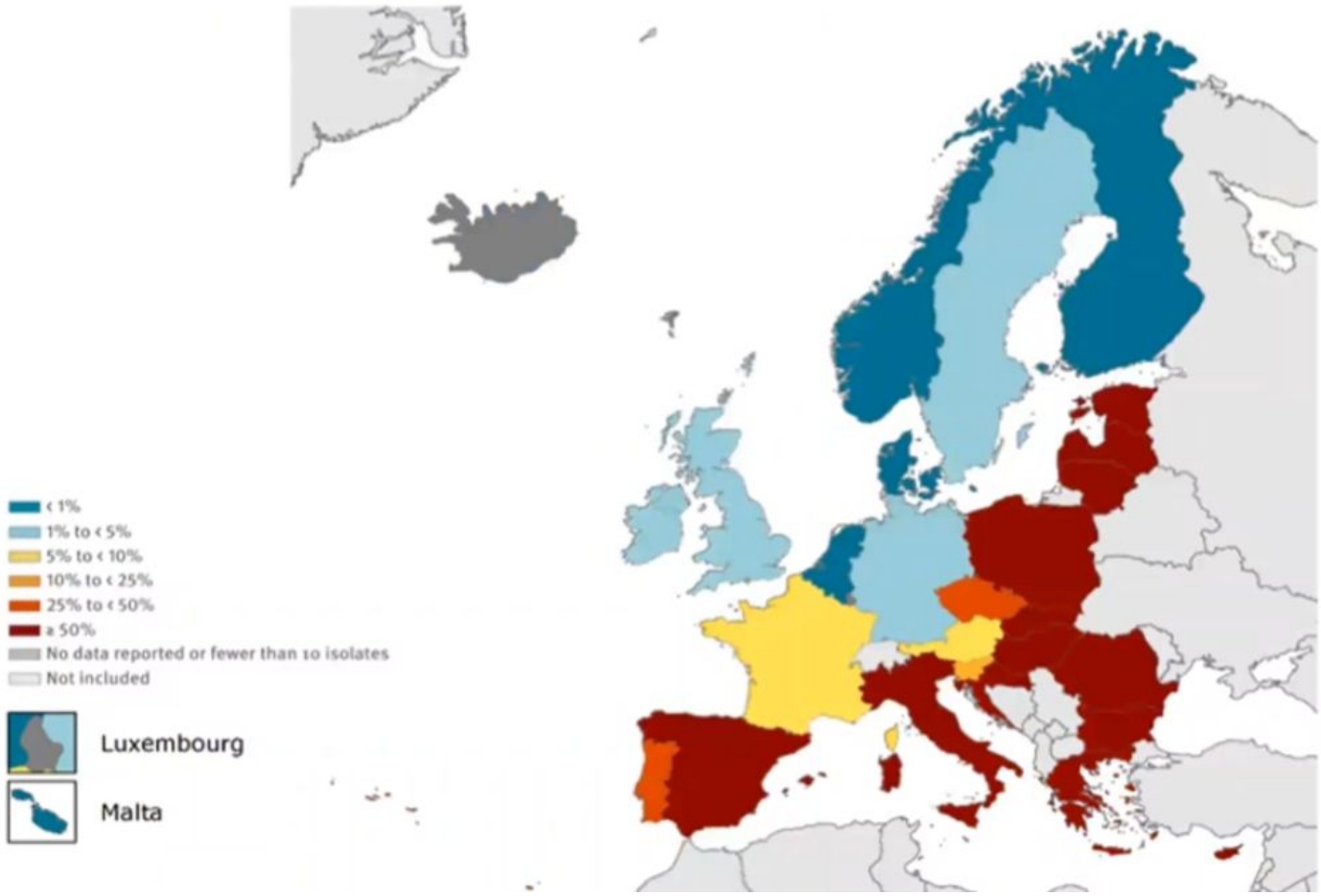
Klebsiella polmonare. Percentuale di isolati invasivi resistenti ai carbapenemi, per paese, 2019



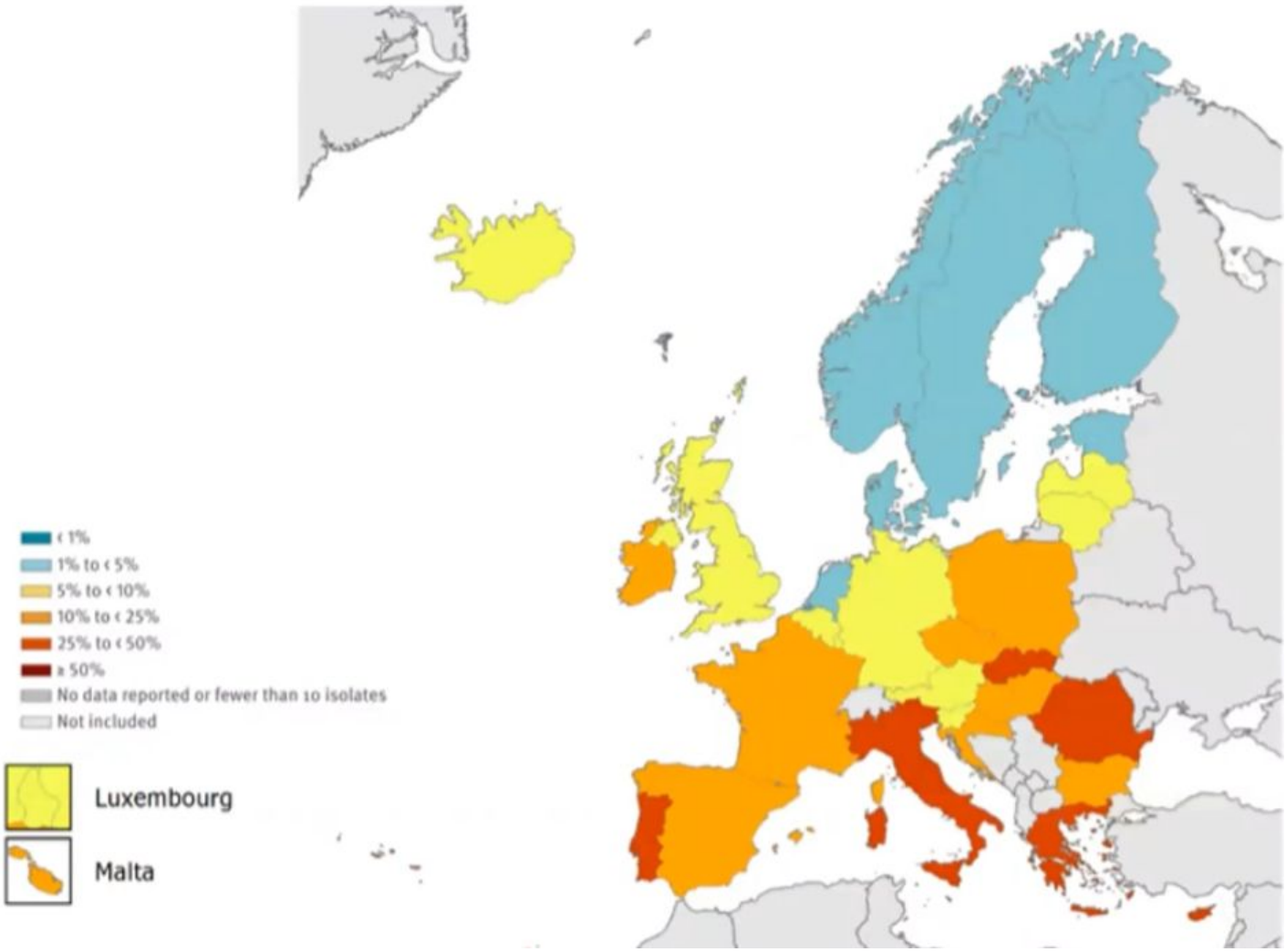
Pseudomonare aeruginosa. Percentuale di isolati invasivi con resistenza ai ccarbapenemi, per paese, 2019



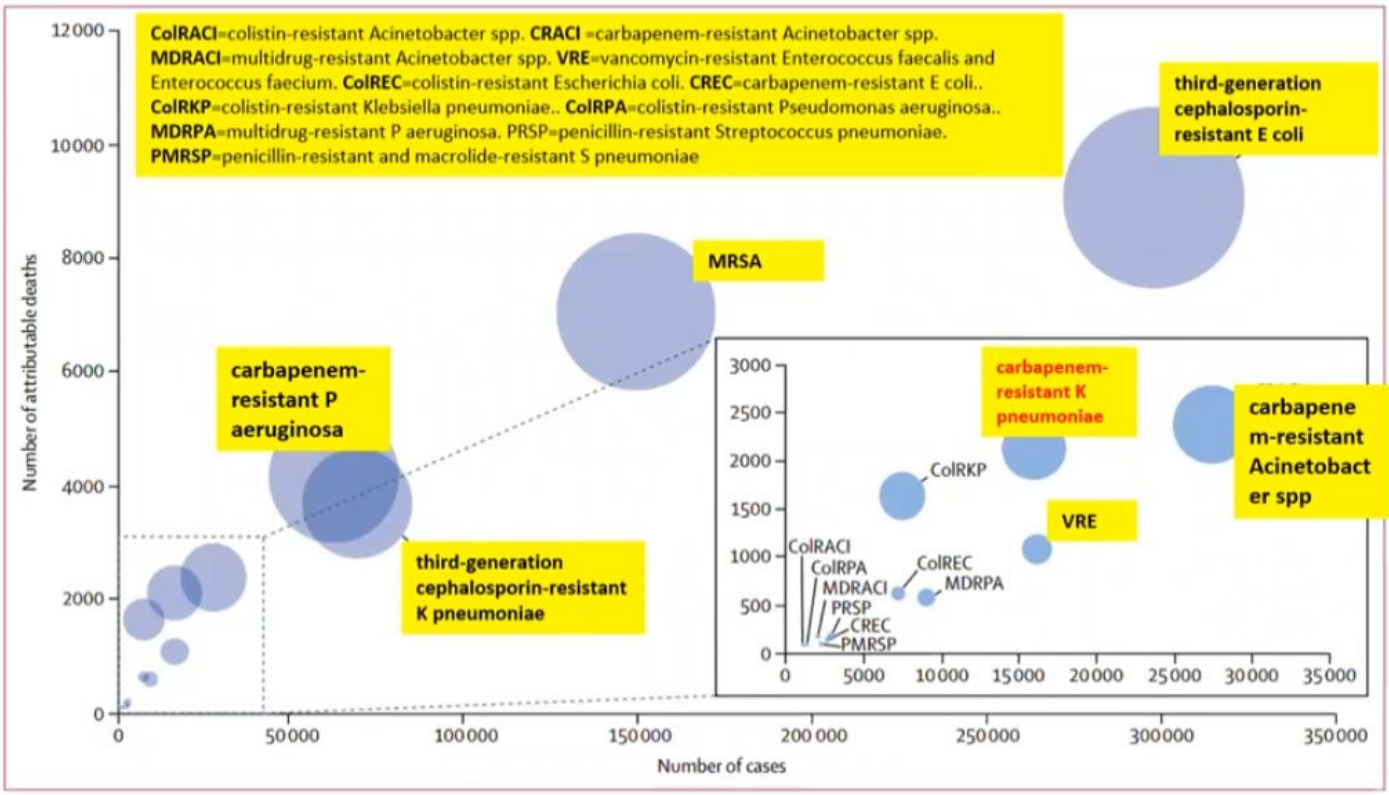
Specie Acinetobacter. Percentuale di isolati invasivi con resistenza ai carbapenemi, per paese, 2019



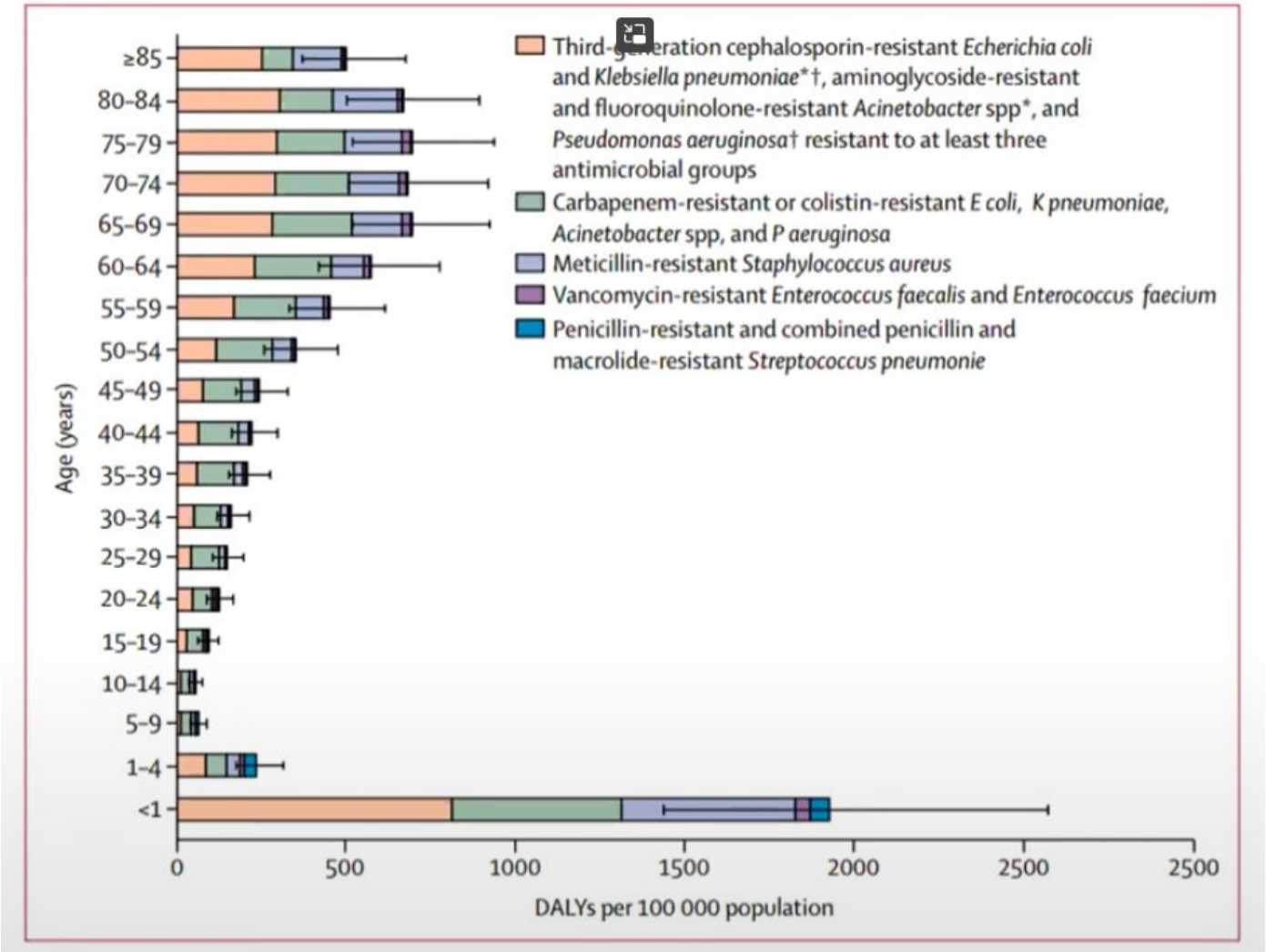
Staphylococcus aureus. Percentuale di isolati invasivi resistenti alla meticillina (MRSA), per paese, 2019



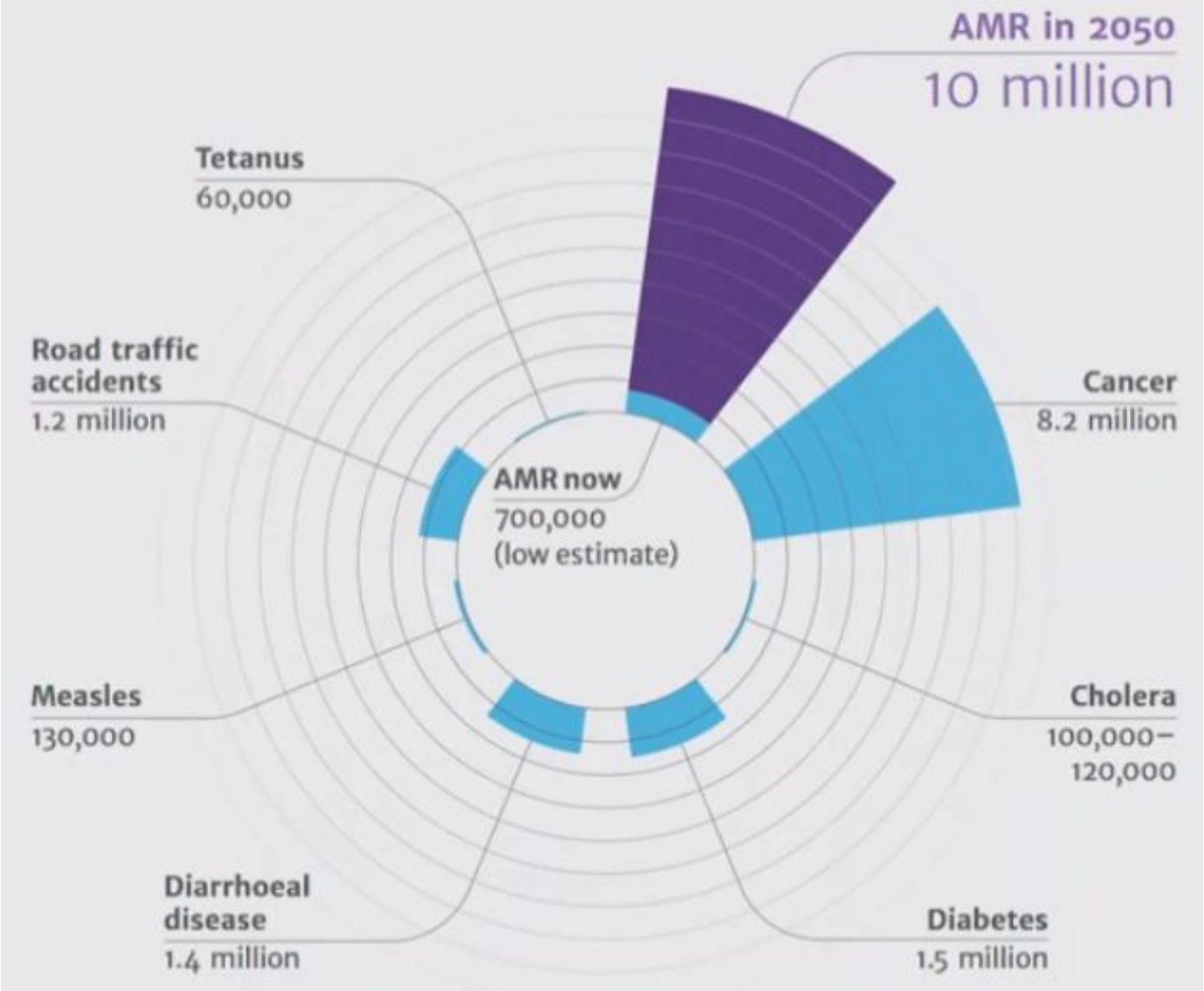
Morti attribuibili e anni di vita passati in disabilità causate da infezioni da batteri resistenti agli antibiotici nell'UE e nello Spazio economico europeo nel 2015



Quali le fasce d'età più colpite



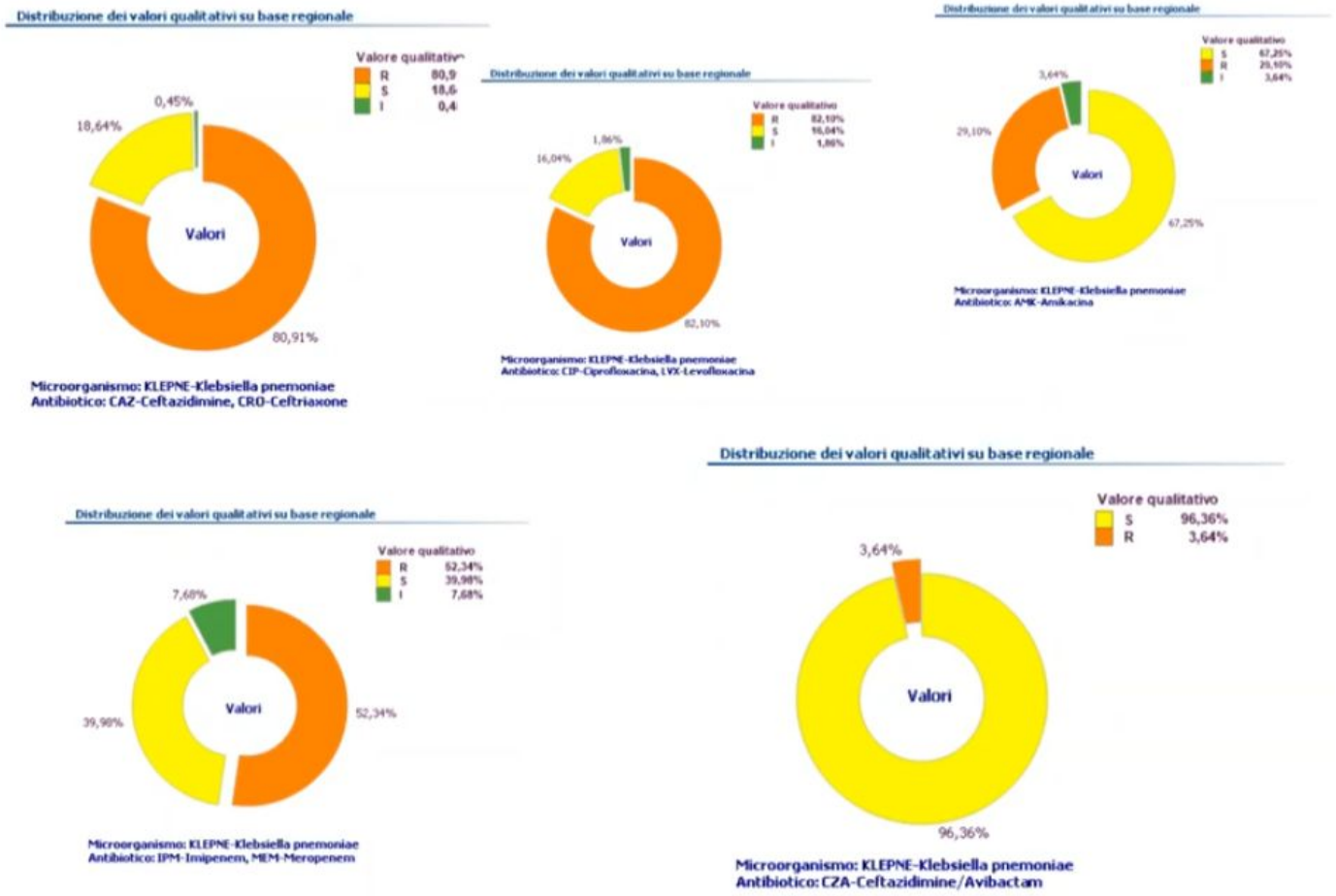
Il rischio delle AMR nel prossimo futuro



È stimato che entro il 2050 le morti a livello globale correlate a germi antibiotico-resistenti arriveranno a oltre 10 milioni.

Dati di sorveglianza regionale delle resistenze

ReteMIC – Rapporto n. 1- anno 2019



In Sicilia è possibile osservare una percentuale del 52% di clebpsielle resistenti ai carbapenemici.

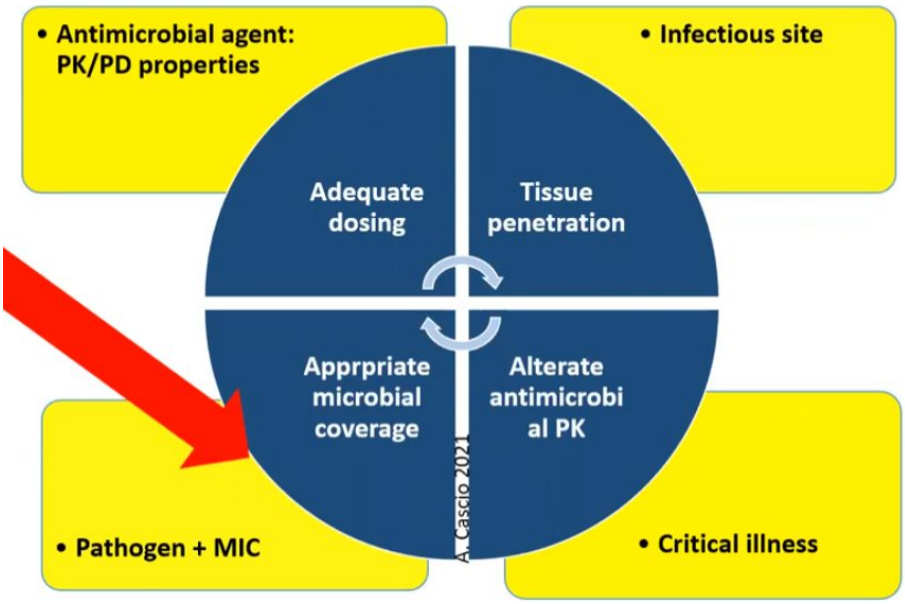
Nuove opzioni terapeutiche

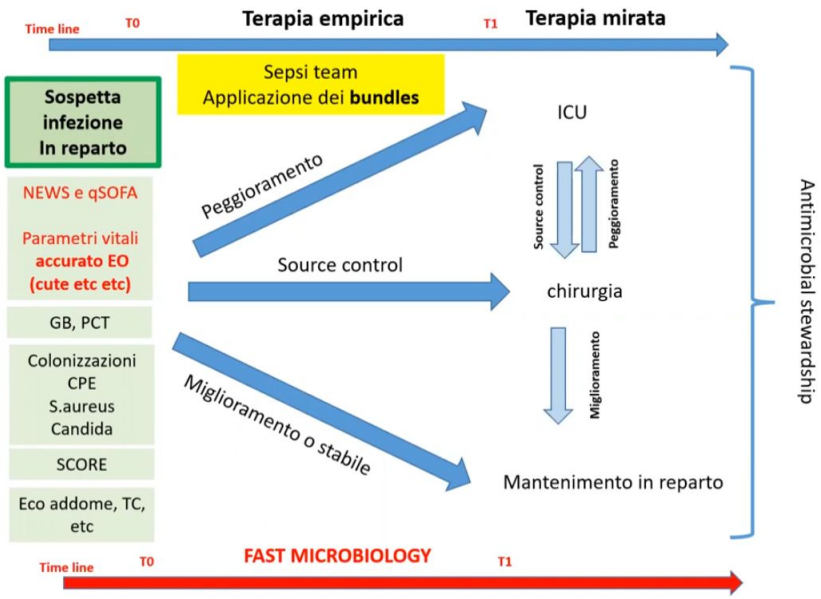
	ESBL	CRE-KPC	CRE-OXA48	CRE-MBL	DTR *P. Aeruginosa*	DTR *Acinetobacter*
BL/BLI Combination						
• Ceftolozane/Tazobactam	🟢	🔴	🔴	🔴	1 🟢	🔴
• Ceftazidime-Avibactam	🟢	🟢	🟢	🔴	🟢	🔴
• Imipenem-Relebactam	🟢	🟢	2 🔴	🔴	3 🟢	🔴
• Meropenem-Vaborbactam	🟢	🟢	🔴	🔴	🔴	🔴
• Aztreonam-Avibactam	🟢	🟢	🟢	4 🟢	5 🔴	🔴
• Cefepime/Zidebactam	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
• Meropenem/Nacubactam	🟢	🟢	🟢	🔴	🔴	🔴
• Ceftaroline/Avibactam	🟢	🟢	🟢	🔴	🔴	🔴
Novel Cephalosporine						
• Cefiderocol	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Novel Amynoglicoside						
• 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 Enterobacteriacae; 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).

Avere a disposizione tutte queste nuove molecole è una fortuna per i medici, perché nonostante ci siano batteri più diffusi di altri per ridurre le AMR è necessario erogare la molecola giusta al paziente giusto al momento giusto.

Fattori essenziali da considerare per ottimizzare il trattamento antibiotico e gli esiti nei pazienti critici





L'IMPORTANZA DEI NUOVI ANTIBIOTICI NEI PAZIENTI CRITICI E NEI REPARTI DI TERAPIA INTENSIVA

I nuovi antibiotici somministrati con l'aiuto di una microbiologia all'avanguardia sono fondamentali per ridurre la pericolosità delle infezioni ma devono essere somministrati prontamente senza protrarre le attese, perché ogni ora di attesa per un paziente critico o in terapia intensiva aumenta la mortalità del paziente dell'8%.

Nuove linee guida su sepsi e choc settico sono inoltre necessarie perché in queste situazioni critiche tra antimicrobico resistenza e sopravvivenza del paziente si opti per quest'ultima.

Nella realtà della rianimazione del Paolo Giaccone di Palermo sono disponibili i nuovi antibiotici e vengono utilizzati prontamente però con un intervento dell'infettivologo nelle successive 24 ore dalla somministrazione per valutarne, e nel caso correggerne, l'utilizzo. Questo è stato considerato l'approccio più corretto nei confronti di questa tipologia di pazienti.

L'IMPORTANZA DI INTERVENTI SU PIU' LIVELLI

All'interno del Paolo Giaccone di Palermo l'utilizzo degli antibiotici ad alto costo è sempre fatto su consulenza infettivologica ed in collaborazione con la farmacia che verifica sempre anche l'appropriatezza, se ci sono le prescrizioni dell'infettivologo, se è stata compilata la scheda apposita.

A parte il lato burocratico, i reparti collaborano sempre di più con la microbiologia che negli ultimi anni si è attrezzata con metodiche più rapide di biologia molecolare anche a livello di antibiogramma; attualmente i medici possono disporre di antibiogrammi abbastanza completi. Sono importanti anche i dati epidemiologici.

Per le enterobatteriacee i reparti fanno la dovuta sorveglianza, come in tutta la Regione Sicilia, e in tempo reale vengono comunicate le emoculture positive e a cascata l'infettivologo fa la consulenza. Questo, però, succede al momento solo per alcuni germi e su altri è necessario lavorare per creare un adeguato sistema di alert per migliorare la rapidità.

Per quanto riguarda le emoculture la pratica è stata implementata e c'è più sensibilità nei reparti medici mentre si deve lavorare un po' di più in chirurgia; nei pronto soccorso ci sono stati passi avanti.

CONCLUSIONI

C'è un dato che deve fare riflettere: se non si fa qualcosa nel 2050 i morti per l'antimicrobico resistenza supereranno quelli di tutte le altre cause; questo deve far riflettere tutti gli stakeholders della sanità.

Le nuove molecole a disposizione per trattare le AMR rappresentano una vera fortuna, ma rappresentano anche un patrimonio da non dilapidare. Un uso non appropriato dei nuovi antibiotici può bruciarne, in tempi anche brevissimi, l'efficacia; quindi deve essere compito di tutti i professionisti della sanità preservarne l'efficacia con tutti i mezzi a disposizione.

L'Italia è tra i Paesi a segno negativo a livello di antibiotico-resistenza: la superano in Europa solo la Romania e la Grecia. 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.

Il Paolo Giaccone di Palermo rappresenta all'interno della regione Siciliana un esempio virtuoso di governance e gestione del problema. Le attività svolte in tutto il nosocomio che ad oggi sono state promosse nel contrasto delle AMR potrebbero rappresentare un esempio gestionale per altre strutture che sull'isola ancora non hanno operativamente messo in atto azioni per contrastare le antibioticoresistenze.

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 guida su questi farmaci, da utilizzarsi 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.
- Anchel'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 di 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.

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

Luigi Aprea, Direttore Sanitario di Presidio AOU Policlinico "Giaccone", Palermo

Mario Barbagallo, Professore Ordinario di Geriatria, Università Degli Studi di Palermo, Direttore Scuola di Specializzazione in Geriatria, Direttore U.O.C di Geriatria - AOU Policlinico "Giaccone", Palermo, Direttore Dipartimento assistenziale di Patologie Emergenti e Continuità Assistenziale del Policlinico Universitario di Palermo

Antonio Cascio, Professore Ordinario di Malattie Infettive e Tropicali (MED/17) Direttore UOC Malattie Infettive e Tropicali AOU Policlinico "P. Giaccone" – Università di Palermo

Giovanni Giammanco, Professore Ordinario di Microbiologia e Microbiologia Clinica Università degli Studi di Palermo e Direttore ff UOC Microbiologia e Virologia, AOU Policlinico "Giaccone", Palermo

Antonino Giarratano, Presidente SIAARTI

Chiara Iaria, Direttore UOC Malattie Infettive ARNAS CIVICO Palermo

Maria Concetta La Seta, Direttore U.O.C. Farmacia AOU Policlinico "Giaccone", Palermo

Patrizia Marrone, Direttore UOC Farmacia ARNAS CIVICO, Palermo

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

Salvatore Perrone, Dirigente Medico UO Ematologia AOU Policlinico "Giaccone" Palermo

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità

MOTORE SANITÀ

panacea

Con il contributo non condizionante di

MENARINI

www.motoresanita.it