ABOUTPHARMA

WHITE PAPER

ANTIBIOTICORESISTENZA
SINERGIA DI AZIONI PER CONTRASTARE IL FENOMENO

SPONSOR

HPS Health Publishing and Services

CONTENUTI E RESPONSABILITÀ DI ABOUTPHARMA

GSK

Sponsor dell'iniziativa è GSK.
GSK non ha avuto alcun ruolo nella review dei contenuti, redatti autonomamente ed integralmente da AboutPharma e dai propri collaboratori, che se ne assumono l'esclusiva responsabilità

ANTIBIOTICORESISTENZA: SINERGIA DI AZIONI PER CONTRASTARE IL FENOMENO
fa parte della collana

ABOUTPHARMA
WHITE PAPER

Contenuti editoriali a cura della redazione di AboutPharma
©2022

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

INDICE

01
LA MINACCIA DELL'ANTIBIOTICORESISTENZA 4

02
SORVEGLIATI SPECIALI: DATI E TREND DEI BATTERI RESISTENTI 6

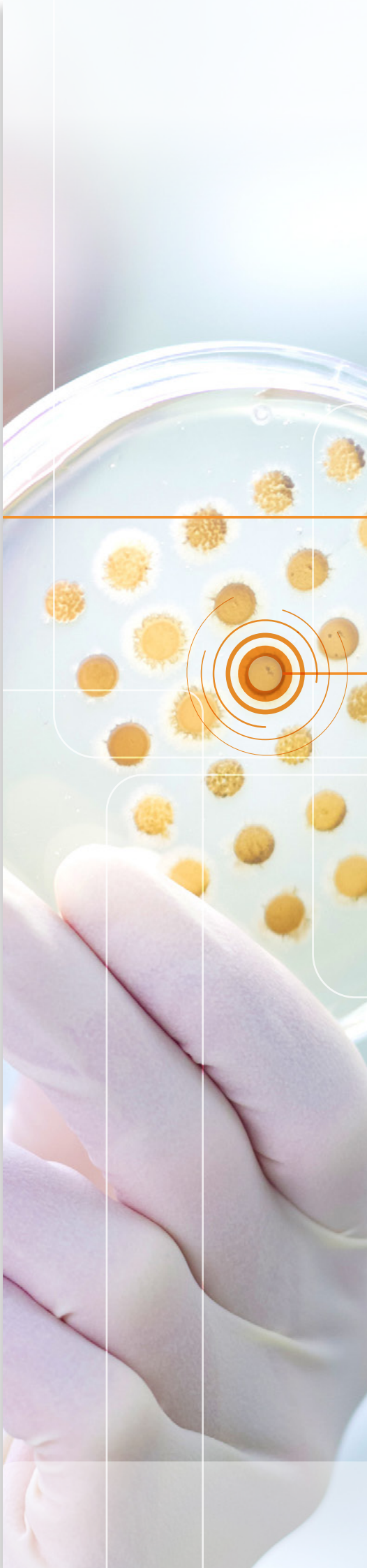
03
L'APPROCCIO ONE HEALTH 13

04
COME FERMEREMO L'ANTIBIOTICORESISTENZA? 18

05
SORVEGLIANZA, VACCINAZIONI E APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA 20

06
COME RILANCIARE IL MERCATO 23

07
CONCLUSIONI 25



Legenda

Indice

Approfondimento

Zoom finestra

Chiudi finestra

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

01
LA MINACCIA DELL'ANTIBIOTICORESISTENZA

Era il 1942 quando il microbiologo René Dubos nominò per la prima volta la resistenza batterica agli antibiotici, un problema che secondo il visionario scienziato, avremmo dovuto aspettarci negli anni a venire. Un monito lanciato quando le prime sostanze antibatteriche – la penicillina e la gramicidina sviluppata dallo stesso Dubos – stavano appena entrando nelle prime fasi degli studi clinici e non erano ancora disponibili in clinica. Un avvertimento inascoltato, come spesso accade quando si anticipano troppo i tempi, che sollecitava anche (già) una maggiore ricerca di altri antibiotici.

Circa sessant'anni dopo **l'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) ha inserito il più ampio problema dell'antimicrobicoresistenza (Amr) fra le prime dieci maggiori minacce globali** per la salute pubblica, in considerazione del suo peso epidemiologico, sociale ed economico e dei circa 50 mila decessi che ogni anno si verificano in Europa e negli Stati Uniti stando alla letteratura internazionale. Classificando la mancata risposta terapeutica agli antibiotici al secondo posto tra le cause di morte nel mondo, dopo le malattie ischemiche del cuore, secondo un recente articolo **pubblicato su The Lancet**.

A destare particolare allarme i batteri multi e pan-resistenti (noti anche come "super batteri" o "super bug"), il sottoinsieme di microrganismi che ha i numeri più preoccupanti "perché – come **spiega Pierangelo Clerici, presidente dell'Associazione microbiologi clinici italiani (Amcli)** – su cento infezioni resistenti, novanta riguardano batteri e il resto altri microbi come virus (in particolare resistenti alle terapie anti Hiv), funghi, miceti, parassiti".

Le cause che hanno portato a parlare con sempre maggiore preoccupazione di antibioticoresistenza sono diverse. Da una parte l'entusiasmo della classe medica che dalla seconda metà del novecento ha utilizzato senza troppa discriminazione la grande varietà di antibiotici entrata in commercio rapidamente a seguire.

Konstantin Kolosov/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

Senza preservare le molecole più innovative come ultima risorsa, ma impiegandole per trattare patologie che potevano essere combattute con banali farmaci già in uso.

Dall'altra – come Dubos aveva anticipato – lo sviluppo dei fenomeni di resistenza è una caratteristica intrinseca di tutti i microrganismi che, se sottoposti a una pressione selettiva – favorita dall'utilizzo di antibiotici – possono morire o mutare per via del loro genoma molto piccolo.

Il problema, come ricorda Clerici, è che l'antibioticoresistenza negli ultimi decenni ha subito una crescita esponenziale proprio a causa dell'uso improprio di tali medicinali in ambito veterinario e umano, tanto da essere considerata una vera e propria pandemia. "Il fenomeno negli anni è cambiato, senza mai veramente attenuarsi – continua l'esperto – oggi a destare maggiori preoccupazioni sono i batteri Gram negativi ma soprattutto, quello che preoccupa è che non vediamo una diminuzione del problema nonostante tutte le misure di prevenzione e profilassi intraprese".

Il pericolo è che le infezioni causate da patogeni resistenti portino a una maggiore perdita di vite umane e giornate lavorative e a un maggior utilizzo di risorse sanitarie per via dei tempi più lunghi di malattia e degenza ospedaliera. Non solo, in gioco ci sono i risultati raggiunti dalla medicina moderna: interventi chirurgici (compresi i tagli cesarei o le sostituzioni dell'anca), trapianto di organi e chemioterapia oncologica, che in assenza di terapie antimicrobiche efficaci possono diventare più pericolosi.

Dopo diversi decenni oggi si sa che il problema va affrontato a 360 gradi tenendo conto non solo dell'ambito umano, ma anche di quello veterinario e dell'ambiente. Tutte considerazioni che hanno portato all'adozione di un approccio "One Health" per contrastare l'Amr, con interventi mirati e contemporanei nei diversi ambiti. "Perché nessuno può fare la propria parte se non è sinergico con le altre del circuito della salute" conclude Clerici.

Christoph Burgstedt/Shutterstock

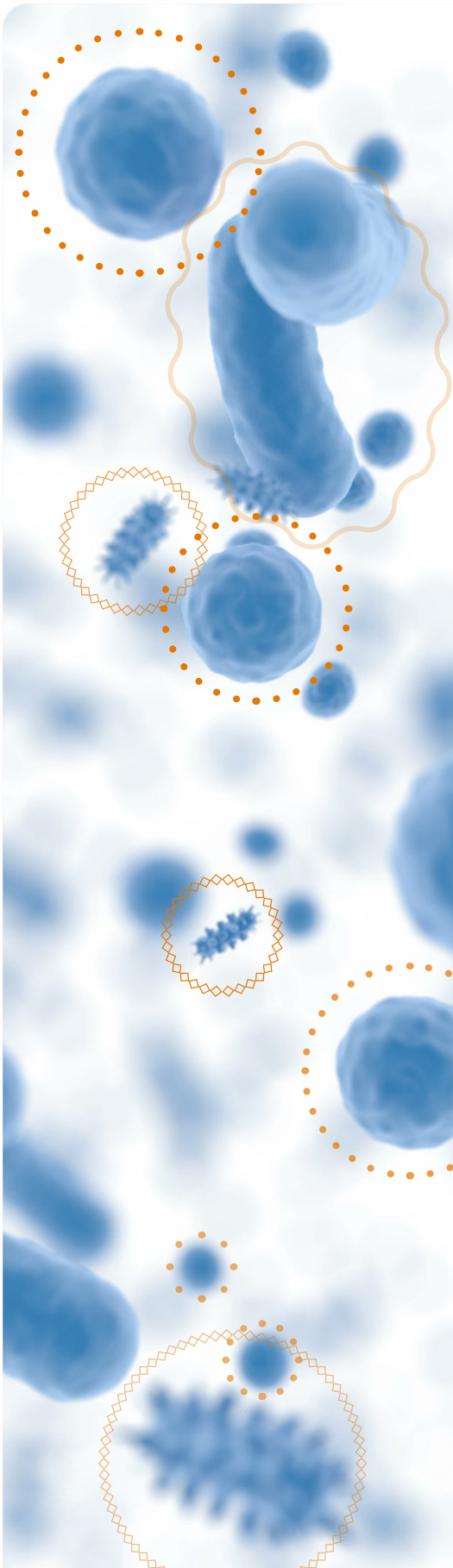
© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

02
SORVEGLIATI SPECIALI: DATI E TREND DEI BATTERI RESISTENTI

In ogni angolo del mondo il fenomeno dell'antibioticoresistenza è in aumento, così come l'elenco delle infezioni difficili da curare con gli antibiotici esistenti. Nell'ambiente ospedaliero in particolare, dove la persistenza e la diffusione di super bug è più accentuata, ma anche a livello territoriale.

Secondo quanto rilevato dalla sorveglianza dell'Amr curata dall'Istituto superiore di Sanità (Ar-Iss), in Italia, la resistenza ai farmaci antibatterici si mantiene tra le più elevate d'Europa, quasi sempre al di sopra della media. I patogeni "sorvegliati speciali" nel nostro Paese a causa della loro elevata resistenza alle principali classi di antibiotici sono otto: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis e Enterococcus faecium tra i batteri Gram-positivi, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter spp tra i Gram-negativi.

Gli ultimi dati relativi alle loro percentuali di resistenza nel 2021, rilevati delle due sorveglianze dell'Iss si mantengono elevate, anche se in qualche caso sono in diminuzione rispetto agli anni precedenti.



I DATI ITALIANI DEL 2021

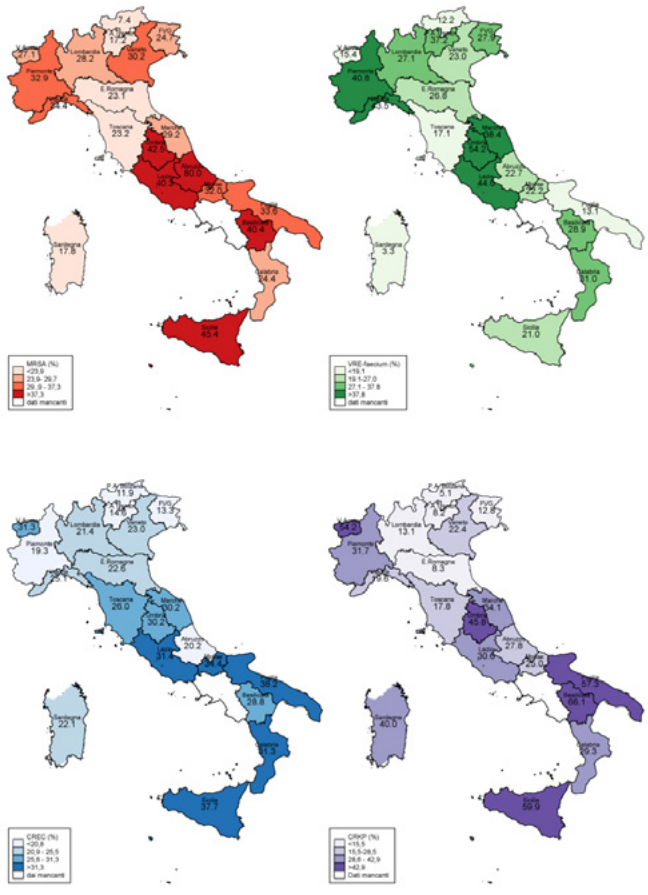
In particolare i risultati mostrano che la percentuale di resistenza alle cefalosporine di terza generazione in Escherichia coli è in diminuzione nel 2021 (23,8%) rispetto al 2020 (26,4%). Mentre dopo un aumento osservato nel biennio 2019-2020, nel 2021 si è riscontrata una diminuzione della percentuale di isolati di Klebsiella pneumoniae resistenti ai carbapenemi (26,7% contro il 29,5% del 2020).

La resistenza ai carbapenemi si è confermata molto bassa in E. coli (0,4%) ma è risultata in preoccupante aumento nelle specie Pseudomonas aeruginosa (16,4%) e in Acinetobacter spp. (86,9%). Ancora, per Staphylococcus aureus, la percentuale di isolati resistenti alla meticillina (Mrsa), dopo un periodo di stabilità, ha subito una flessione (29,9%). Mentre continua ad osservarsi il trend in aumento nella percentuale di isolati di Enterococcus faecium resistenti alla vancomicina, che nel 2021 è risultata pari a 28,2% mentre era 23,6 nel 2020.

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

Tra i batteri Gram-negativi, nel 2021, il 33,1% degli isolati di K. pneumoniae e l'8,8% degli isolati di E. coli sono risultati multi-resistenti, entrambi questi valori sono in lieve diminuzione. Per P. aeruginosa la percentuale di resistenza a tre o più antibiotici è risultata pari a 11,4%, anche questa in diminuzione, mentre si è osservata una percentuale di multi-resistenza particolarmente elevata (85,4%) ed in ulteriore aumento in Acinetobacter spp. Circa 2.200 casi diagnosticati e segnalati nel 2021 confermano la larga diffusione in Italia delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi, soprattutto in pazienti ospedalizzati. Nel 2021 l'incidenza dei casi segnalati è stabile rispetto al 2020. I soggetti maggiormente coinvolti sono maschi, in una fascia di età compresa tra 60 e 79 anni, ospedalizzati e ricoverati nei reparti di terapia intensiva.

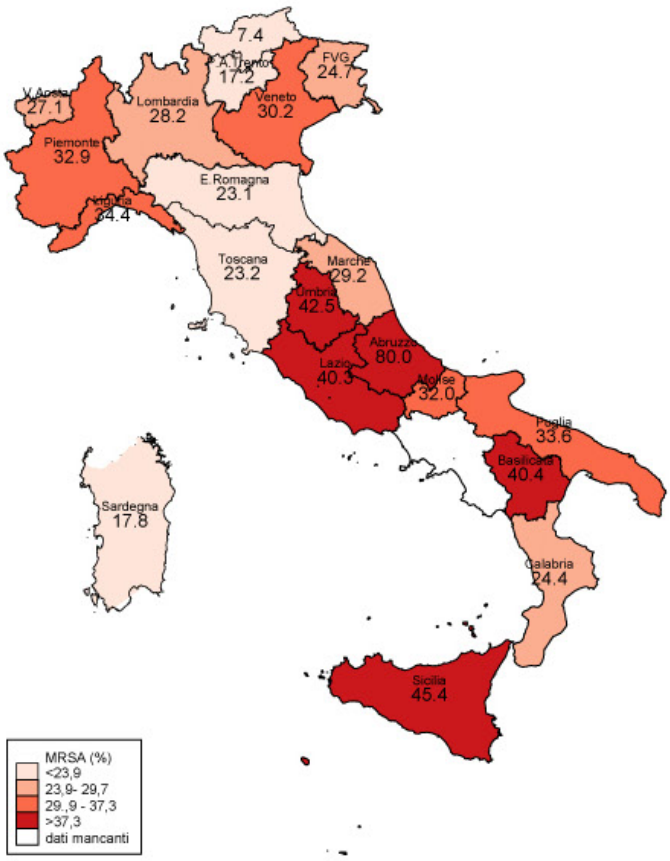
Percentuali di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico sotto sorveglianza per Regione, anno 2021

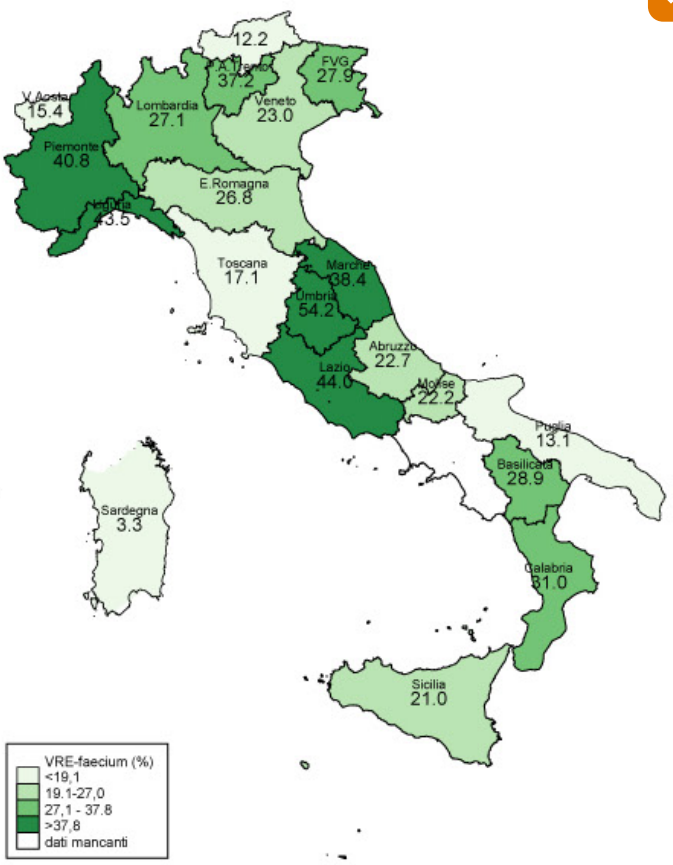


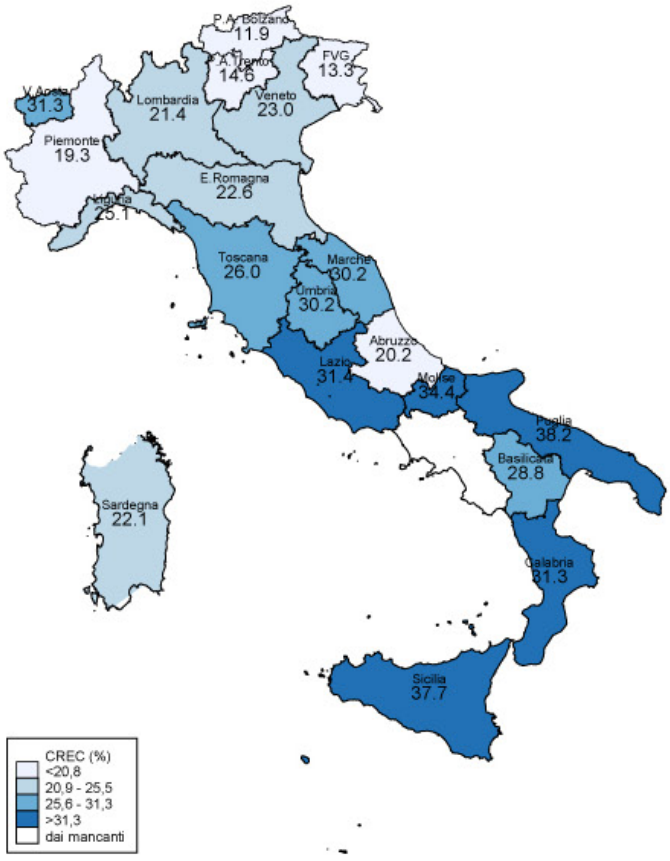
*Le classi di intensità di resistenza sono identificate in base ai quartili della distribuzione nazionale

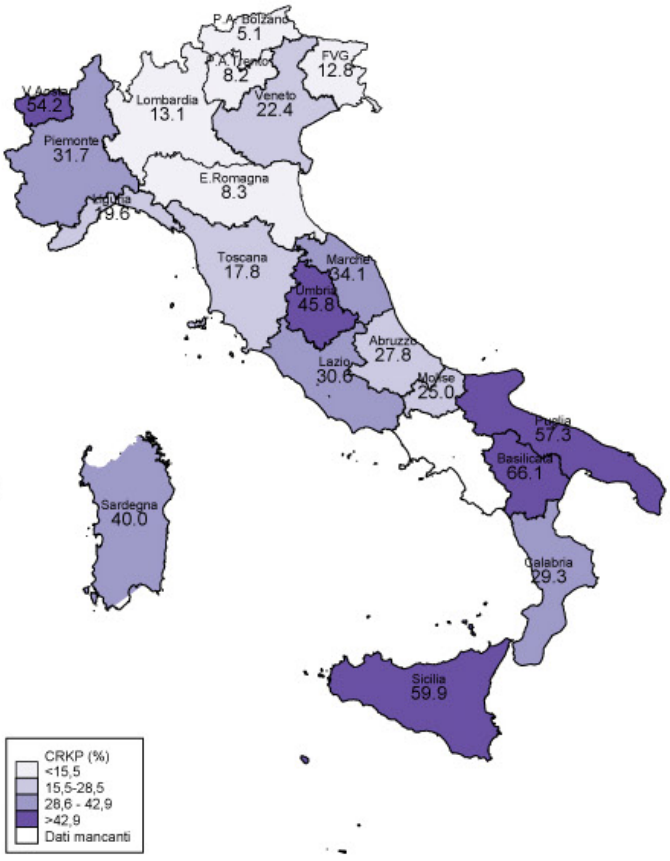
Fonte: Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2022

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati









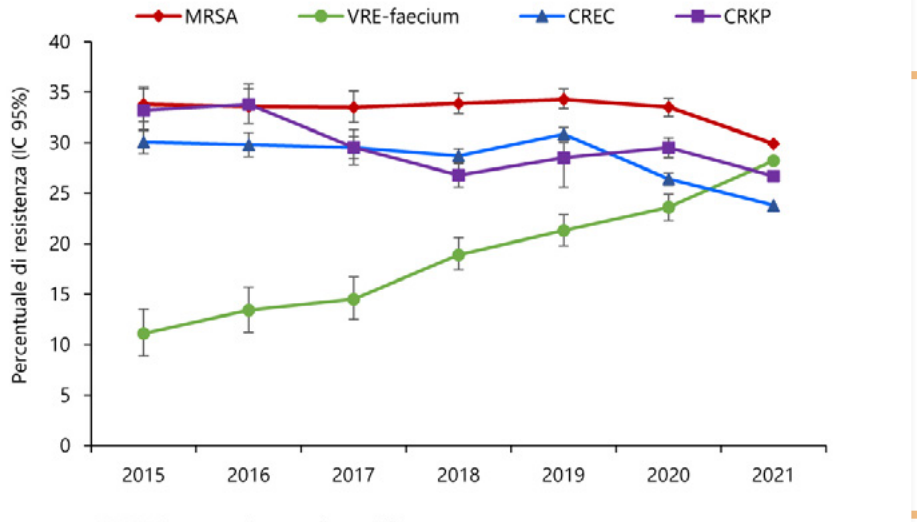
**Le classi di intensità di resistenza sono identificate in base ai quartili della distribuzione nazionale*

LE QUATTRO PRINCIPALI COMBINAZIONI PATOGENO/ ANTIBIOTICO

Oltre allo S. aureus resistente alla meticillina (Mrsa), esistono altre tre **combinazioni patogeno/antibiotico particolarmente rilevanti per la sorveglianza AR-ISS**: l'E. faecium resistente alla vancomicina (Vre-faecium), l'E. coli resistente alle cefalosporine di terza generazione (Crec) e il K. pneumoniae resistente ai carbapenemi (Crkp). Tutti e quattro sono monitorati anche a livello europeo dalla sorveglianza European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Ears-Net) coordinata dall'European Centre for Disease Prevention and Control (Ecdc) che raccoglie i dati di antibioticoresistenza di 29 Paesi europei tra cui l'Italia.

Osservando l'andamento delle quattro combinazioni patogeno/antibiotico negli ultimi sette anni (2015-2021), la percentuale di Mrsa, sostanzialmente stabile fino al 2020, nel 2021 ha subito una riduzione di circa il 4%. Trend simili si riscontrano anche per la percentuale di isolati di E. coli resistenti alle cefalosporine di terza generazione e per la percentuale di isolati di K. pneumoniae resistenti ai carbapenemi. In aumento invece la percentuale dei ceppi di E. faecium resistenti alla vancomicina (da 11,1% nel 2015 a 28,2% nel 2021).

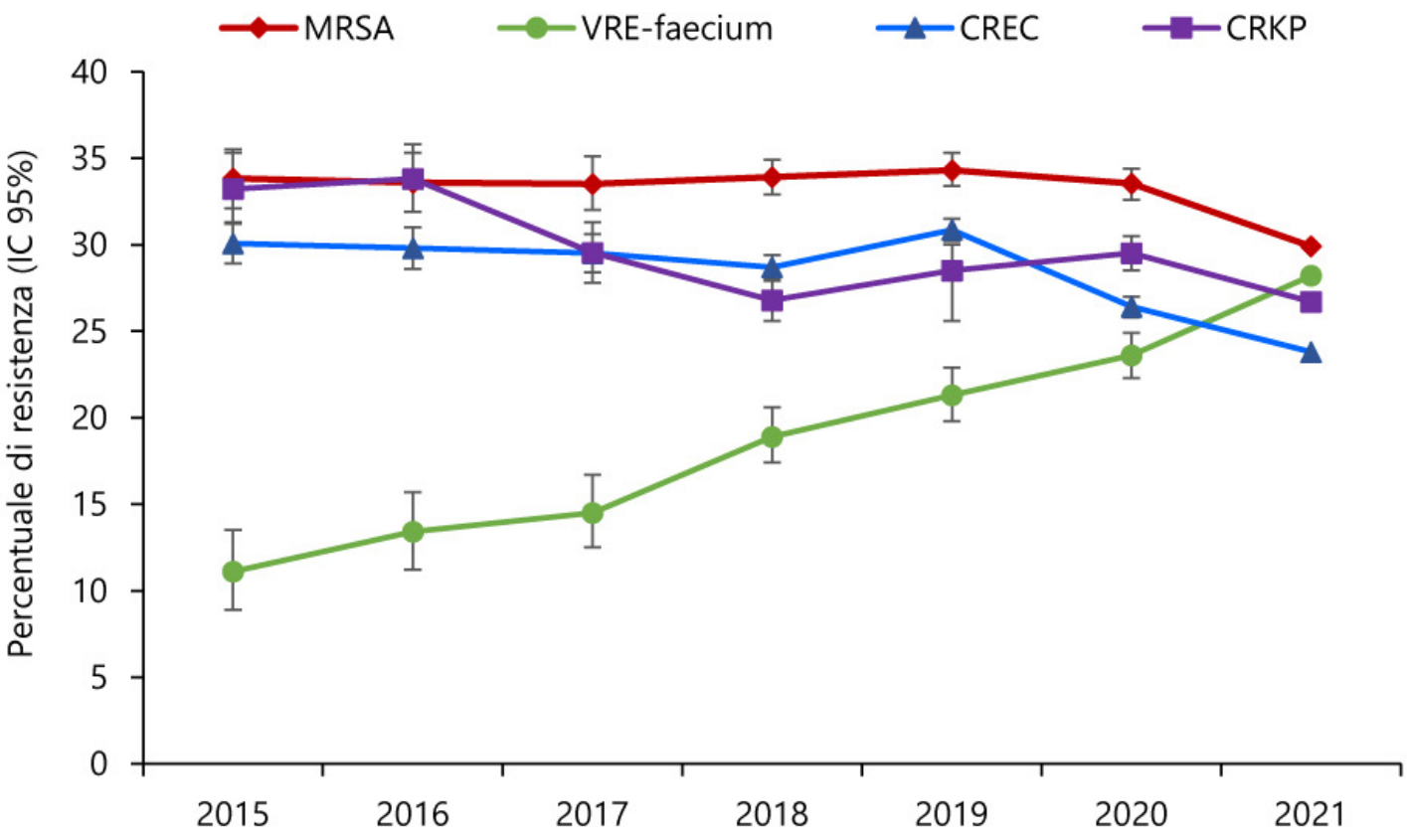
Percentuale di resistenza delle principali combinazioni patogeno/ antibiotico. Italia 2015-2021



MRSA *S. aureus* resistente alla meticillina
VRE-*faecium* *E. faecium* resistente alla vancomicina
CREC *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione
CRKP *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi

Fonte: Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2022

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati



MRSA *S. aureus* resistente alla meticillina
VRE-*faecium* *E. faecium* resistente alla vancomicina
CREC *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione
CRKP *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

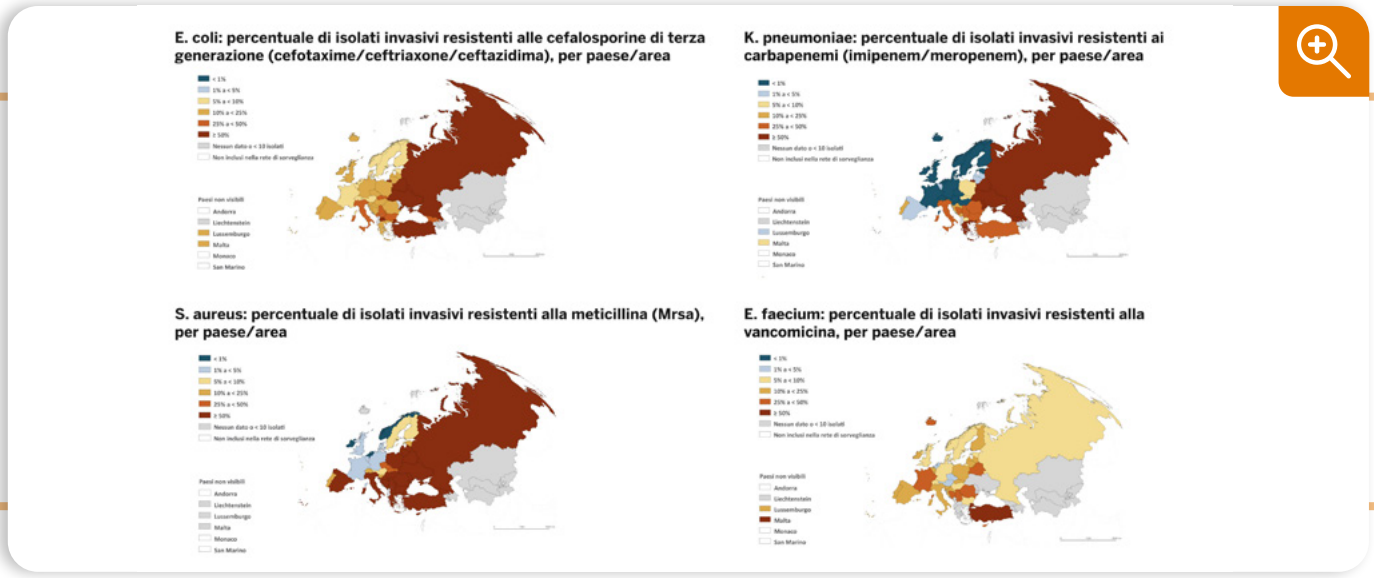
I DATI EUROPEI

Nella Regione europea dell'Oms invece i dati raccolti dalla rete Ears-Net e dalla Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (Caesar) nell'ultimo rapporto fornito dall'Ecdc, evidenziano preoccupanti percentuali di resistenza. Nel 2021, il numero di casi segnalati di specie di acinetobacter resistenti a diversi gruppi antimicrobici era aumentato del 121% rispetto alla media per il 2018-2019. Mentre la percentuale di casi di Klebsiella pneumoniae resistenti ai carbapenemi – un antibiotico spesso usato come ultima risorsa – è aumentata del 31% nel 2020 e del 20% nel 2021. Tutti patogeni difficili da sradicare una volta entrati in contatto in contesti sanitari. Secondo il report inoltre, la resistenza agli antibiotici causa ogni anno circa 35mila morti in Europa (Ue e spazio economico europeo) con i numeri in aumento e l'Italia e la Romania che sono stati i Paesi europei con più decessi attribuibili a batteri resistenti agli antibiotici, nel periodo compreso tra il 2016 e il 2020.

IL GRADIENTE DI RESISTENZA

I dati raccolti dall'Ecdc negli anni hanno anche messo in risalto una differenza nella resistenza agli antibiotici a seconda della Regione geografica, con tassi più elevati osservati nelle parti meridionali e orientali. In particolare – come si vede dai dati riferiti al 2020 – nella Regione europea (ma anche nei Paesi dell'Unione europea/Spazio economico europeo, Ue/See) esiste un gradiente di resistenza da Nord a Sud e da Ovest a Est più evidente per i batteri gram-negativi. Grandi differenze si registrano anche nelle percentuali di P. aeruginosa resistente ai carbapenemi, E. coli resistente alle cefalosporine di terza generazione e E. faecium resistente alla vancomicina.

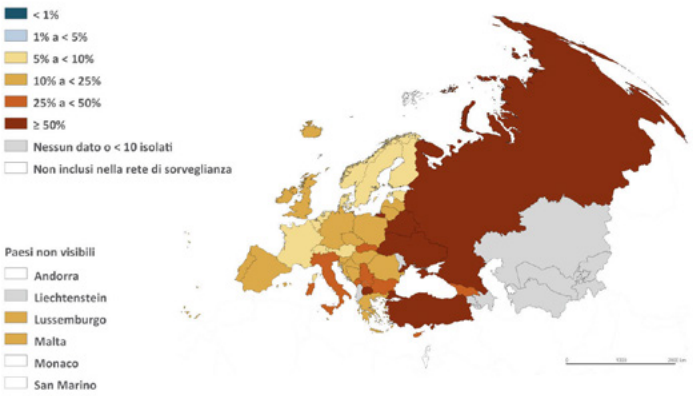
Resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico nella Regione europea dell'Oms nel 2020



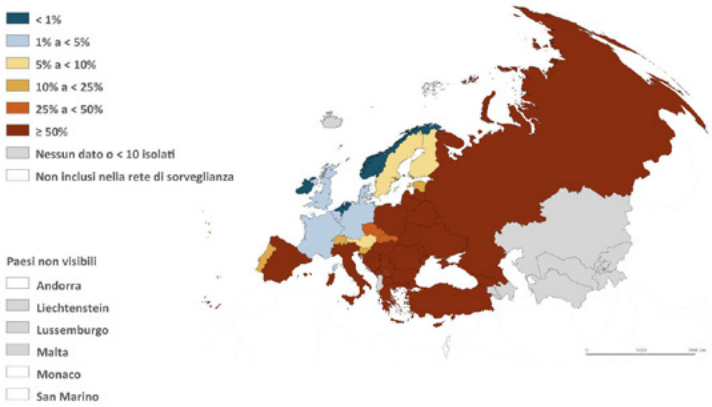
Fonte: Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

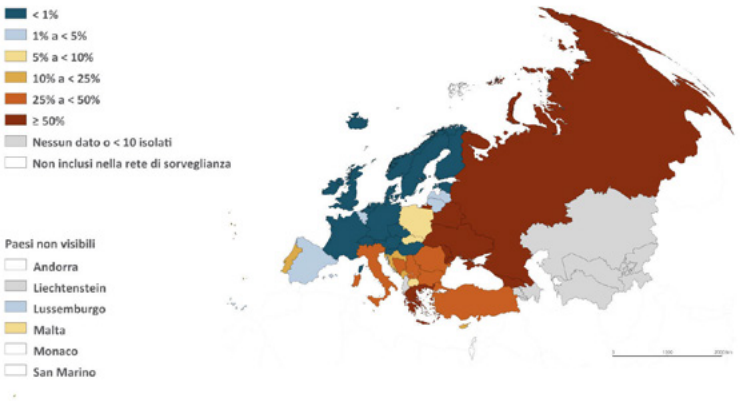
E. coli: percentuale di isolati invasivi resistenti alle cefalosporine di terza generazione (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidima), per paese/area



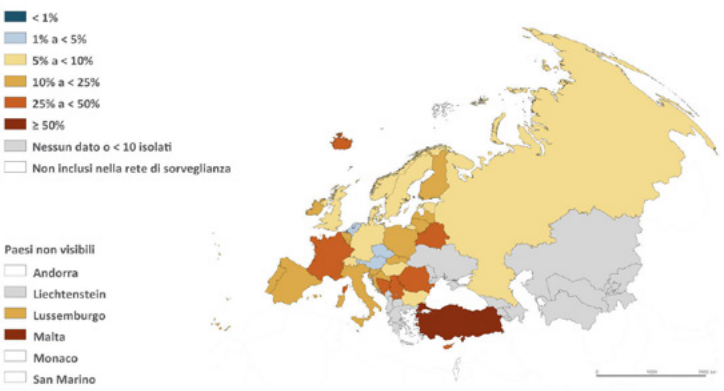
S. aureus: percentuale di isolati invasivi resistenti alla meticillina (Mrsa), per paese/area



K. pneumoniae: percentuale di isolati invasivi resistenti ai carbapenemi (imipenem/meropenem), per paese/area



E. faecium: percentuale di isolati invasivi resistenti alla vancomicina, per paese/area



03
L'APPROCCIO ONE HEALTH

Tra le cause che hanno favorito il fenomeno della resistenza ai farmaci anti batterici si annoverano un eccessivo uso di tali medicinali da parte della popolazione, ma anche una cattiva gestione degli operatori sanitari e dei veterinari. Fattori che portano a una maggiore pressione ecologica sui microrganismi contribuendo all'emergere e alla selezione di patogeni resistenti. I quali portano con sé "geni di resistenza" che possono essere diffusi con fenomeni di scambio genico orizzontale.

Un altro elemento che negli anni ha contributo allo sviluppo dell'Amr è la trasmissione incrociata di microrganismi resistenti agli antimicrobici, tra l'uomo, tra gli animali e tra l'uomo e gli animali e l'ambiente. Tanto che ormai per contrastare il fenomeno si parla di approccio One Health, che prevede interventi mirati e contemporanei nei diversi ambiti umano, veterinario e ambientale.

IMPATTO UMANO

I più recenti dati sul consumo di antibiotici in Italia, relativi al Rapporto sull'uso degli antibiotici nel 2020, mostrano un calo del consumo complessivo, pubblico e privato, che nel 2020 ha registrato un - 18,2 per cento. Un valore che resta però ancora superiore alla media europea che si attesta sulle 14,7 DDD/1000 ab die rispetto le 16,5 DDD/1000 ab die italiane per il consumo territoriale e sulle 1,6 DDD Eu/Eea verso le 1,9 DDD italiane in ambito ospedaliero.

Un calo che con molta probabilità è da mettere in relazione alle **misure di contrasto adottate durante la pandemia da Covid-19**, tra l'uso di dispositivi di protezione individuale, distanziamento sociale e lockdown. Un dato tutto sommato atteso come confermano anche i dati dell'Ecdc che tra il 2019 e il 2020 hanno registrato una diminuzione del consumo totale di antibiotici negli esseri umani di oltre il 15%. Ciò è stato riscontrato nella maggior parte dei paesi dell'Unione europea e Spazio economico europeo (See), principalmente nell'ambito delle cure primarie.

Anche i dati italiani confermano il ruolo principale del Medico di medicina generale o del Pediatra di libera scelta nella prescrizione di antibiotici, con circa il 90% del loro consumo a carico del Ssn erogato in regime di assistenza convenzionata.

ssguy/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

In tale ambito i consumi di medicinali anti batterici sistemici sono calati del 27,4% rispetto al 2016, con l'ultimo anno in particolare che ha registrato un -24%. Le categorie che hanno concorso alla flessione sono state le associazioni di penicilline (compresi inibitori delle betalattamasi) – classe maggiormente utilizzata – i macrolidi e i fluorochinoloni (i cui consumi erano in netto calo già nel 2019, a seguito delle restrizioni al loro uso stabilite dall'Ema alla fine del 2018 e successivamente dall'Aifa).

Un problema resta l'utilizzo di molecole ad ampio spettro, che hanno una maggiore capacità di indurre resistenza e per tale motivo sono considerate di seconda scelta. Secondo i dati europei l'Italia è uno dei Paesi con il valore più elevato di rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo di antibiotici a spettro ristretto, superiore di gran lunga alla media europea. "C'è stato un miglioramento del consumo territoriale dovuto alle misure anti covid – ha commentato Filomena Fortinguerra, dell'ufficio monitoraggio della spesa farmaceutica e rapporti con le regioni di Aifa, presentando i dati del rapporto dell'Agenzia – ma bisogna anche porre attenzione alla qualità dell'uso. Un maggior utilizzo di molecole ad ampio spettro potrebbe infatti peggiorare ancora di più la resistenza. Motivo per cui non dobbiamo solo stare attenti a ridurre i consumi ma anche a migliorare l'appropriatezza prescrittiva".

L'Italia rientra anche tra i Paesi europei dove il rischio individuale di ricevere una prescrizione inappropriata di antibiotico, di acquisire una infezione ospedaliera o una infezione causata da batteri resistenti è più alto. Per questo occorre ottimizzare la terapia antibiotica al più presto.

Proprio per guidare una prescrizione corretta l'Oms ha proposto la classificazione Aware che raggruppa gli antibiotici in tre categorie: gli Access che sono i farmaci di prima scelta; i Watch, di seconda scelta perché comportano un maggiore rischio di indurre resistenze e i Reserve, medicinali di ultima istanza e utilizzati solo nei casi più gravi. Aifa ha analizzato anche il consumo a carico del Ssn di antibiotici sistemici in base a tale classificazione, riportando che oltre il 50% delle prescrizioni non ha riguardato antibiotici appartenenti alla categoria Access. L'Italia si colloca infatti tra i Paesi europei con il consumo più basso di tale classe di farmaci, sia a livello territoriale (56%), sia ospedaliero, dove il consumo raggiunge il 38%. A incidere su questi numeri ancora Covid-19 poiché in corrispondenza delle due ondate pandemiche, si è assistito a due picchi di utilizzo di farmaci non consigliati come prima scelta e appartenenti alla categoria Watch, cioè i macrolidi e in particolare dell'azitromicina.

Gang Liu/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

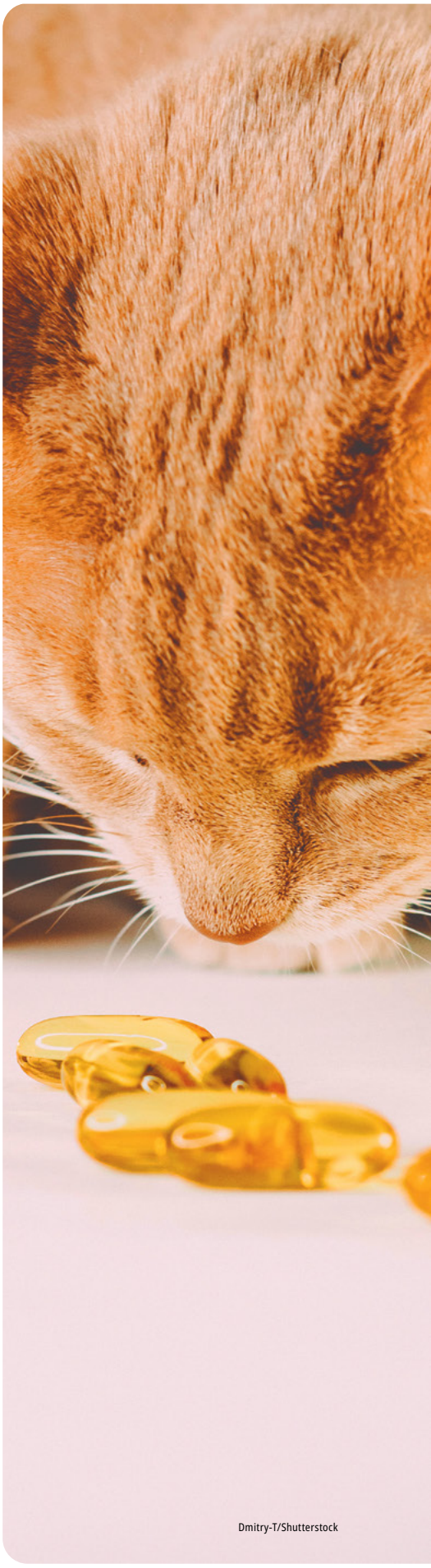
"Soprattutto nelle prime fasi della pandemia l'assenza di terapie specifiche e di conoscenze su Covid-19 ha portato a un uso più frequente di antibiotici nei pazienti più gravi, i quali venivano considerati anche a maggior rischio di sviluppare infezioni batteriche secondarie e potenzialmente fatali" ha spiegato Daniela Cirillo, responsabile del laboratorio Batteri Emergenti presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano ed esperta di antibioticoresistenza. Lo confermano anche i dati in letteratura e in particolare una metanalisi condotta nel 2020 su oltre 3000 pazienti Covid-19 ospedalizzati, secondo cui il 70% di questi aveva ricevuto almeno un antibiotico per profilassi o per trattamento, anche se in realtà solo il 7% circa ne aveva realmente bisogno perché affetto da un'infezione batterica.

IMPATTO VETERINARIO

Non va meglio in ambito veterinario, a cui si deve oltre la metà del consumo di antibiotici globale. Uso che contribuisce al problema dell'antimicrobicoresistenza, poiché aumenta anch'esso la pressione selettiva e la diffusione dei batteri resistenti, che possono trasferirsi dall'animale all'uomo sia per contatto diretto o mediante alimenti di origine animale, sia indirettamente, attraverso più complessi cicli di contaminazione ambientale.

Gli antibiotici sono utilizzati sia per la cura dei pet sia per gli animali da allevamento, in misura non troppo diversa al contrario di quanto si pensi. "Il numero di ricette è molto più elevato per gli animali da compagnia" **precisa Giovanni Re, docente di farmacologia veterinaria presso il Dipartimento di Scienze veterinarie dell'Università degli Studi di Torino.** "L'idea che il consumo di antimicrobici sia maggiore negli allevamenti è un mito da sfatare. Può darsi che un tempo fosse così ma oggi il nostro Servizio sanitario nazionale, che è uno dei migliori d'Europa, fa sì che tutto ciò che esce dagli allevamenti sia altamente controllato".

Una buona notizia è che in Italia il consumo di antibiotici in tale ambito inizia a calare. A partire dal 2014 infatti l'utilizzo di farmaci antibatterici nella filiera zootecnica è stato ridotto notevolmente, evidenziando un uso complessivo di antibiotici per kg di biomassa addirittura minore rispetto all'ambito umano. Lo attesta l'ultimo rapporto dell'European centre for disease prevention and control (Ecdc) denominato "Antimicrobial Resistance in the EU/EEA – A One Health response" elaborato su dati aggiornati al 2018 nei 29 paesi dell'Ue/See. Stando al rapporto sono state 4264 le tonnellate di antibiotici impiegate nel settore umano, corrispondenti a un consumo medio di 133 mg di sostanza attiva per kg di biomassa stimata.



Dmitry-T/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

Negli animali da produzione alimentare invece sono state registrate 6358 tonnellate di antibiotici, corrispondenti a 105 mg per kg di biomassa stimata. Miglioramento raggiunto anche grazie al sistema di ricetta elettronica partito in Italia e Spagna addirittura due anni prima dell'entrata in vigore del nuovo Regolamento europeo, adottata anche in risposta alle vendite di antibiotici troppo elevate rispetto a quelle degli altri Stati membri.

Dopo due anni di attesa inoltre, lo scorso primo marzo l'Agenzia europea dei medicinali (Ema) ha diffuso un parere scientifico sulla designazione degli antimicrobici da riservare al trattamento di alcune infezioni umane, al fine di preservare la loro efficacia e ridurre il rischio dell'antibioticoresistenza per la salute pubblica. Un documento che servirà alla Commissione europea per produrre poi un atto esecutivo. Un passo importante come ricorda anche Re: "Il parere espresso dall'Ema limita l'uso da parte dei veterinari di farmaci cruciali per la salute umana".

IMPATTO AMBIENTALE

Anche **l'ambiente ha la sua parte nello sviluppo dell'Amr**. Come già ricordato la resistenza agli antibiotici è una reazione naturale e inevitabile che i microrganismi sviluppano nei confronti delle sostanze antibatteriche presenti nell'ambiente. Quello che si è scoperto con il tempo è invece che il numero dei geni di resistenza naturalmente presenti può aumentare di tre o quattro ordini di grandezza a causa della pressione di origine antropica, dovuta al sovrautilizzo e/o all'utilizzo errato di antibiotici in medicina umana e veterinaria. Inoltre, allo stesso tempo, si è capito che oltre ai geni o ai batteri resistenti, gli stessi farmaci anti batterici possono persistere per diverso tempo nell'ambiente dopo l'uso, contaminando la catena alimentare e promuovendo anch'essi ulteriormente lo sviluppo di nuove resistenze.

Sara Castiglioni, capo dell'Unità di Biomarkers ambientali del Dipartimento di Ambiente e Salute dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri di Milano spiega che "gli antibiotici non totalmente metabolizzati dal corpo umano e i loro metaboliti attivi vengono escreti con le urine e le feci immettendosi nelle acque reflue urbane. Passano attraverso i depuratori che però non sono costruiti per gestire o degradare queste sostanze, le quali possono persistere per molto tempo nelle acque depurate per poi confluire nei corsi d'acqua, come fiumi, laghi e mare".

pingphuket/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

Oggi si sa che i geni di resistenza possono diffondersi nell'ambiente tramite diverse vie. Per esempio attraverso fonti diffuse di contaminazione, come aree ad agricoltura intensiva, distretti industriali, attività umane distribuite sul territorio. O sorgenti puntiformi, cioè impianti zootecnici intensivi, acquacoltura, scarichi fognari urbani e ospedalieri e di attività industriali per la produzione di sostanze antibiotiche. Si sa anche che possono influenzare lo sviluppo di geni di resistenza, ma non è chiaro con quali meccanismi e in che misura. Inoltre non è nota l'ampiezza del problema perché come denuncia l'Istituto superiore di sanità, "nella gran parte delle nazioni, manca del tutto un monitoraggio massivo e geograficamente significativo delle dinamiche di antibioticoresistenza, prerequisito fondamentale per sviluppare azioni di mitigazione dell'inquinamento, sia a livello locale sia regionale o nazionale".

Al momento è ancora difficile stimare la diffusione degli antibiotici nell'ambiente, anche perché si tratta di un fenomeno altamente variabile a seconda della zona. Inoltre non è ancora noto se le concentrazioni di reflui trattati dagli impianti di depurazione che presumibilmente contengono anche una discreta quantità di antibiotici siano realmente pericolose. Un punto su cui però ci si sta lavorando come racconta Castiglioni, che con il Mario Negri ha partecipato alla stesura del "Rapporto ISTISAN 21/3 – Approccio ambientale all'antibioticoresistenza", dell'Iss, nato anche con lo scopo di capire come ci si sta muovendo a livello di normativa per valutare quali siano i livelli ammissibili di antibiotici nelle acque ambientali. Al momento infatti tali quantità non sono fissate ma solo controllate. Il documento riporta inoltre una serie di azioni che possono essere intraprese per gestire in modo corretto l'antibioticoresistenza a livello ambientale, contribuendo ad arginare il fenomeno.

Irina Kozorog/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

04
COME FERMEREMO L'ANTIBIOTICORESISTENZA?

Le azioni intraprese per contrastare il fenomeno della resistenza ai farmaci antimicrobici e all'antibioticoresistenza in particolare, **sono ormai numerose sia a livello internazionale sia nazionale**. Da tempo diversi enti come l'Ecdc, l'Oms e i National Institutes of Health (Nih) statunitensi per citarne alcuni, hanno messo in piedi programmi strutturati su più fronti per arginare il fenomeno. Come il "Global action plan on antimicrobial resistance" (Gap-Amr) approvato nel maggio del 2015 dalla World Health Assembly dell'Oms che si propone cinque obiettivi:

1. migliorare la consapevolezza e la comprensione della resistenza antimicrobica attraverso una comunicazione efficace, l'educazione e la formazione;
2. rafforzare conoscenze ed evidenze scientifiche attraverso la sorveglianza e la ricerca;
3. ridurre l'incidenza dell'infezione attraverso efficaci misure igienico-sanitarie e di prevenzione delle infezioni;
4. ottimizzare l'uso dei farmaci antimicrobici nella salute umana e animale;
5. rendere possibili investimenti che tengano conto delle esigenze di tutti i paesi per aumentare la ricerca di nuovi farmaci, strumenti diagnostici, vaccini e altri interventi.

Ancora, val la pena ricordare che sempre nel 2015 l'Oms lanciò anche il Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (Glass), proprio per standardizzare la sorveglianza antimicrobica, a supporto del secondo obiettivo dell'iniziativa Gap-Amr. In seguito, nel 2019, l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e dell'agricoltura (Fao) e l'Organizzazione mondiale per la salute animale (Oie) – che insieme all'Oms collaborano per promuovere un approccio One Health come organizzazione tripartita – hanno co-sviluppato un quadro di monitoraggio e valutazione per il Gap (Monitoring and evaluation of the global action plan on antimicrobial resistance: framework and recommended indicators), per garantire che tutte le parti interessate assumessero i propri ruoli e responsabilità e per valutarne i risultati.

Non meno importante è stato il lancio di fondi appositi – come l'Antimicrobial Resistance Multi Partner Trust Fund (Amr Mptf), il Global Antibiotic Research & Development Partnership (Gardp), l'Amr Action Fund ecc. – per sostenere l'innovazione nella ricerca e sviluppo di nuovi farmaci antimicrobici, vaccini e strumenti diagnostici.

Gorodenkoff/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

IL NUOVO PNCAR ITALIANO

In Italia, come in altri Paesi, nel 2016 fu adottato il Gap che il Paese si impegnò ad attuare con il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (Pncar) 2017-2020, poi prorogato fino al 2021 a causa della pandemia di Covid-19. Di recente **il nuovo Piano nazionale di Contrasto all'Antibioticoresistenza (Pncar) 2022-2025 è stato redatto dal ministero della Salute** e inviato all'esame delle Regioni. Il documento si articola in tre pilastri principali:

1. sorveglianza e monitoraggio integrato dell'antibioticoresistenza, dell'utilizzo di antibiotici, delle infezioni correlate all'assistenza (Ica) e monitoraggio ambientale;
2. prevenzione delle Ica in ambito ospedaliero e comunitario e delle malattie infettive e zoonosi;
3. uso appropriato degli antibiotici sia in ambito umano che veterinario e corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati.

Contiene inoltre sei obiettivi:

1. rafforzare l'approccio One Health, anche attraverso lo sviluppo di una sorveglianza nazionale coordinata dell'antibioticoresistenza e dell'uso di antibiotici, e prevenire la diffusione dell'antibioticoresistenza nell'ambiente;
2. rafforzare la prevenzione e la sorveglianza delle Ica in ambito ospedaliero e comunitario;
3. promuovere l'uso appropriato degli antibiotici e ridurre la frequenza delle infezioni causate da microrganismi resistenti in ambito umano e animale;
4. promuovere innovazione e ricerca nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni resistenti agli antibiotici;
5. rafforzare la cooperazione nazionale e la partecipazione dell'Italia alle iniziative internazionali nel contrasto all'antibioticoresistenza;
6. migliorare la consapevolezza della popolazione e promuovere la formazione degli operatori sanitari e ambientali sul contrasto all'antibioticoresistenza.

Tra le novità rispetto alla versione precedente, la maggior enfasi data all'approccio One Health, a cui si mira ancora più concretamente favorendo una maggiore integrazione tra settore umano, veterinario e ambientale. Un maggior rafforzamento ed estensione delle sorveglianze, sia in ambito ospedaliero che territoriale, perché solo conoscendo le dimensioni del fenomeno si può prevenirlo e combatterlo. Una maggiore attenzione alle infezioni correlate all'assistenza (Ica) e alle attività preventive, in coordinazione con le iniziative già in atto, come le vaccinazioni e il Piano nazionale di prevenzione vaccinale. Verrà inoltre creata una Cabina di regia composta da un numero ristretto di rappresentanti delle Istituzioni centrali coinvolte e delle Regioni per garantire la buona riuscita del Piano.

Rattiya Thongdumhyu/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

05
SORVEGLIANZA, VACCINAZIONI E APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA

Reti di sorveglianza, vaccinazioni, appropriatezza terapeutica. Sono i tre pilastri su cui si fonda la lotta contro l'antibioticoresistenza.

Dal 2001 in Italia è attiva la sorveglianza nazionale dell'antibioticoresistenza Ar-Iss, già ricordata, i cui dati vengono raccolti da una rete di laboratori ospedalieri di microbiologia attivi sul territorio nazionale. L'obiettivo – come riporta lo stesso Iss – è descrivere frequenza e trend di antibioticoresistenza in un selezionato gruppo di batteri isolati da infezioni di rilevanza clinica (batteriemie o meningiti) che rappresentano sia infezioni acquisite in ambito comunitario (Streptococcus pneumoniae) sia infezioni associate all'assistenza sanitaria (Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium e E. faecalis, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii group). Uno dei tasselli ancora mancanti è però la conoscenza delle resistenze a livello territoriale, tuttora insufficiente nella maggior parte dei Paesi, compresa l'Italia.

Conoscerle è la base su cui poi costruire linee guida locali per la prescrizione di antibiotici e strategie di vaccinazione e ridurre così al minimo lo sviluppo di ulteriore resistenza. Una delle poche attività che vanno in questa direzione è lo studio internazionale Survey of Antibiotic Resistance (Soar), sostenuto da Gsk e partito nel 2002, che raccoglie i dati di resistenza sul territorio in 35 Paesi per quanto riguarda i principali patogeni responsabili di infezioni respiratorie comunitarie.

Nel dettaglio le survey Soar, raccolgono i dati sulle resistenze a partire da esami colturali eseguiti su campioni provenienti da secrezioni auricolari, espettorato, aspirato endotracheale, lavaggio bronchiolo-alveolare e sangue di pazienti con infezioni delle vie respiratorie acquisite in comunità. Anche l'Italia ha aderito all'iniziativa con quattro centri, i cui dati sono attualmente in fase di pubblicazione. Lo scopo, sia nel nostro Paese come negli altri, è condividere i risultati con operatori ed enti sanitari pubblici, in modo da avere livelli di resistenza specifici aggiornati e su questi basare gli obiettivi. Sia di piani nazionali come il Pncar, sia locali.

Matej Kastelic/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

VACCINAZIONI

"L'uso dei vaccini è una delle prime azioni indicate in tutte le iniziative e i documenti internazionali per contrastare l'Amr", spiega Massimo Andreoni, direttore scientifico della Società italiana di malattie infettive e tropicali (Simit). **Migliorare e mantenere i range di copertura vaccinale è importante** perché nel caso dei vaccini batterici significa prevenire direttamente la malattia infettiva, riducendo la diffusione del patogeno, l'uso di antibiotici e quindi l'insorgere di resistenza.

In una review sul ruolo dei vaccini nel combattere l'Amr, pubblicata su Nature nel 2021, gli autori (tra cui anche Rino Rappuoli, uno dei massimi esperti di vaccini e responsabile della Ricerca e Sviluppo vaccini di Gsk a livello globale) fanno l'esempio del vaccino anti-pneumococco: "Diversi studi suggeriscono che la diminuzione del 'carriage' di agenti patogeni e delle infezioni nei vaccinati ha inciso sostanzialmente sulla riduzione delle prescrizioni di antibiotici e della circolazione di ceppi resistenti, anche per l'effetto indiretto legato all'immunità di gregge".

Gli esperti citano anche il caso del vaccino coniugato anti-Haemophilus influenzae di tipo B (Hib), la cui introduzione, ormai ventennale in alcuni paesi, avrebbe diminuito la necessità di antibiotici ed evitato la continua evoluzione della resistenza. Affermazione basata su alcuni dati provenienti dall'India, dove lo stesso vaccino è arrivato tempo dopo. Non solo, i vaccini possono contrastare l'antibioticoresistenza anche indirettamente, riducendo l'uso inappropriato di antibiotici e prevenendo superinfezioni batteriche secondarie.

I vaccini inoltre sono importanti anche per il settore veterinario e agricolo. Come riportano ancora gli esperti su Nature, recentemente è stato dimostrato che l'impiego di vaccini negli animali da produzione alimentare ha ridotto sostanzialmente l'uso di antibiotici in zootecnia così come il rischio di comparsa di resistenza agli antibiotici.

Su un altro fronte i ricercatori stanno provando a sviluppare prodotti contro i principali agenti patogeni resistenti agli antimicrobici. Per la maggior parte dei super batteri al momento non esiste ancora un vaccino, ma la buona notizia è che i prodotti in via di sviluppo sono numerosi.

Duet PandG/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

L'appropriatezza prescrittiva è un altro nodo fondamentale nella lotta all'antibioticoresistenza. Va però precisato che esiste una netta differenza tra medicina ospedaliera e territoriale, dove non è quasi mai possibile riscontrare l'agente eziologico soprattutto per quanto riguarda le infezioni acute delle vie respiratorie (le ragioni clinico-patologiche per le quali più frequentemente si riscontra un uso inappropriato di antibiotici nella popolazione adulta, insieme alle infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie secondo il rapporto Aifa sul consumo di antibiotici del 2020). "In questo caso la terapia antibiotica viene prescritta in maniera empirica ragionata" **spiega Alessandro Rossi, medico di medicina generale presso la Asl 02 Umbria** e membro della Giunta esecutiva nazionale della Società italiana di medicina generale e delle cure primarie, (Simg).
"Significa che viene stabilita in base alla conoscenza del paziente, alla sua storia clinica, alle sue comorbidità, alle altre terapie in corso, all'epidemiologia del momento e naturalmente al farmaco antibiotico. Dall'insieme di questi fattori si sceglie una cura che vada bene per quel paziente e per quella infezione, pur non sapendo quale sia l'agente eziologico e spesso senza nemmeno il supporto di esami che potrebbero aiutare l'appropriatezza al letto del malato".

Proprio questo è un punto su cui si potrebbe lavorare, fornendo al medico sul territorio strumenti che potrebbero supportarlo nella scelta del farmaco corretto, riducendo così i margini di inappropriatezza. Come la Pcr, un semplice strumento di controllo, molto utilizzata ad esempio nei paesi anglosassoni, che con una certa probabilità esclude o conferma la presenza di un'infezione batterica. O ancora, i mini-ecografi che possono essere usati al letto del malato per capire se si è davanti a una polmonite o un versamento pleurico e se il paziente necessita di particolari terapie.

Esistono poi altri programmi di intervento utili a ridurre l'uso inappropriato di antibiotici. Uno su tutti è il Pncar 2017-2020 che fa riferimento a:

1. attività di sorveglianza e monitoraggio dei consumi come quelli compiuti dall' Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) di Aifa;
2. attivazione di programmi di antimicrobial stewardship con la dovuta disponibilità di risorse dedicate;
3. interventi regolatori per promuovere l'uso appropriato degli antibiotici;
4. sorveglianza delle reazioni avverse per mancata efficacia.

Sono state redatte inoltre linee guida, come quelle stilate dall'Ecdc, nel 2017 per l'uso prudente degli antimicrobici in ambito umano e attivate campagne di informazione rivolte ai cittadini sull'uso prudente degli antibiotici.

Vitali Michkou/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

06
COME RILANCIARE IL MERCATO

Nuovi test diagnostici rapidi, nuove terapie antibiotiche, nuovi vaccini. La lotta all'Amr passa anche e soprattutto da qui, **grazie alla ricerca e sviluppo che l'industria life science sta conducendo** (non senza difficoltà). Il settore privato infatti, sta portando avanti progetti e alleanze per contrastare il fenomeno, prevenire, diagnosticare e curare le infezioni, favorendo l'accesso ai vecchi e nuovi strumenti e un uso appropriato degli antibiotici. Restano però da risolvere criticità di natura scientifica, regolatoria ed economica, come osservato da Farmindustria – attiva con un Gruppo di lavoro dedicato – nel documento "Lotta alla resistenza antimicrobica: una priorità a livello mondiale".

Una survey dell'Amr Industry Alliance, Amria, pubblicata nel febbraio del 2022, ha stimato in circa 1,8-1,9 miliardi di dollari i propri investimenti in attività di ricerca e sviluppo nel 2019-2020. Uno sforzo che la stessa alleanza definisce "fragile", con il 32% dei membri che prevede di diminuirlo ancora se le condizioni di mercato non dovessero migliorare. Mentre secondo l'Oms vi è una "mancanza di innovazione"e l'attuale sviluppo di nuovi trattamenti antibatterici è inadeguato per affrontare la crescente minaccia della resistenza agli antibiotici.

Questo perché da tempo ormai il mercato degli antibiotici ha perso fascino agli occhi delle aziende farmaceutiche, tanto da essere stato soprannominato "broken market". Principalmente per una serie di dinamiche che lo rendono poco redditizio, frenando investimenti e sviluppo di prodotti innovativi adeguati alla necessità. "Alcune ricerche mostrano una redditività più bassa associata allo sviluppo di antibiotici rispetto ad altre aree come l'oncologia. E questo è un motivo. Un altro concerne il fatto che le aziende farmaceutiche ritengono che ai nuovi antibiotici venga attribuito un prezzo troppo basso e non correlato al valore del farmaco" **spiega Giovanna Scroccaro che guida la Direzione Farmaceutico, protesica, dispositivi medici della Regione Veneto** ed è presidente del Comitato Prezzi e Rimborso (Cpr) dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa).

Agenturfotografin/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

Un altro limite è il lungo percorso verso l'approvazione: in Italia si stima che dopo il via libera dell'Ema, occorrano circa 15 mesi perché si possa realmente utilizzare un nuovo antibiotico. Senza considerare che una volta sul mercato, i nuovi farmaci antibatterici devono essere usati con parsimonia per evitare l'insorgenza di resistenze anche nei loro confronti.

Come fare quindi a rilanciarlo? Da tempo si parla di incentivi "push" per spingere la ricerca di base e "pull" per rendere il mercato "più attraente", anche con nuovi sistemi di rimborso. Si parla anche di rivedere il valore economico degli antibiotici innovativi e il sistema di acquisto. Continua Scroccaro: "Per esempio sul piano della valutazione clinica si potrebbe dare più peso ai risultati microbiologici e non considerare solo gli esiti clinici. Questo consentirebbe di ricevere un giudizio sull'innovazione migliore rispetto a quello attuale. Per sostenere le aziende invece le ipotesi in capo attualmente sono svariate. Sicuramente da una parte possono essere utili incentivi statali che favoriscano la ricerca di nuovi prodotti innovativi. Dall'altra possono essere messi in campo sgravi per le aziende che li producono per esempio esonerandole dal pagamento del payback. Certamente questi correttivi andrebbero applicati solo agli antibiotici che vengano considerati di particolare valore clinico".

Un altro aspetto oggetto di dibattito è scollegare il prezzo del farmaco antibiotico dai consumi. Per questo potrebbe essere utile garantire un determinato fatturato all'azienda farmaceutica, a prescindere dalle unità vendute, come ricorda ancora Scroccaro.

Di recente poi una proposta è arrivata da una ricerca condotta da Charles River Associates per la Federazione Europea delle Associazioni e delle Industrie Farmaceutiche (Efpia), secondo cui l'attuazione di un'estensione di esclusività trasferibile (Transferable exclusivity extension, Tee), potrebbe portare due nuovi antibiotici all'anno ai pazienti nel prossimo decennio. Il sistema prevede un voucher di estensione dell'esclusività di 9-12 mesi per le aziende che svilupperanno nuovi antibiotici oppure la possibilità di cedere l'esclusività ad un'altra azienda, remunerando così solo la ricerca che ha avuto successo. L'analisi in definitiva mostra che il sistema a estensione trasferibile potrebbe far risparmiare ai singoli paesi centinaia di milioni di euro e fornire una soluzione sostenibile a lungo termine per rivitalizzare la pipeline di antibiotici.

sergey kolesnikov/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

07
CONCLUSIONE

“Sinergia di azioni per contrastare il fenomeno” è il nome che Aboutpharma ha scelto per la rubrica digitale che racconta lo stato dell’arte e le iniziative in campo contro l’antibioticoresistenza. A rimarcare ancora una volta, come quello dell’Amr sia un fenomeno complesso, causato da diversi fattori che si intrecciano fra di loro e che solo un’azione coesa tra diversi attori pubblici e privati può arginare.

La pandemia ha ricordato a tutti come la salute umana, animale e del Pianeta sia inevitabilmente connessa e come sia impossibile fermare un virus. Ma ha anche dimostrato come unendo le forze i risultati si possono ottenere. È questa la strada da perseguire.

Tante altre pagine dovranno essere ancora scritte sull’antibioticoresistenza, a partire dal nuovo Pncar 2022-2025 di cui a breve si avrà una versione definitiva (e si spera anche un finanziamento ad hoc da un'ingente somma come previsto dalla Legge di bilancio), passando per i nuovi dati di sorveglianza raccolti e finendo con gli obiettivi delle tante iniziative oggi in campo per contrastare il fenomeno e favorire la ricerca e sviluppo di nuove molecole, che si auspica verranno raggiunti.

nazarovsergey/Shutterstock

© 2022 Health Publishing & Services S.r.l. - Tutti i diritti riservati

CONTENUTI E RESPONSABILITÀ DI ABOUTPHARMA

SPONSOR