

Azioni condivise per il contrasto all'AMR nel paziente fragile

Documento di consenso

La resistenza antimicrobica in Europa e in Italia: l'impatto economico ed epidemiologico

La resistenza agli antimicrobici è il fenomeno per il quale un microrganismo risulta resistente all'attività di un farmaco antimicrobico, originariamente efficace per il trattamento di infezioni da esso causateⁱ. La **resistenza agli antimicrobici (AMR)** oggi è uno dei principali problemi di sanità pubblica a livello mondiale con importanti implicazioni sia dal punto di vista clinico (aumento della morbilità, letalità, durata della malattia, possibilità di sviluppo di complicanze, epidemie), sia in termini di ricaduta economica per costi diretti e indiretti.

Nel corso degli ultimi anni il problema dell'AMR ha assunto grande attenzione a causa della sempre maggiore quantità di batteri resistenti alle cure, con conseguenti ricadute a livello epidemiologico sulla popolazione, legato all'incremento della morbosità e della mortalità che si associa alle infezioni causate da batteri antibiotico-resistenti. Uno studio commissionato nel 2014 dal Governo Britannico ha calcolato che gli effetti dell'AMR causano circa 50.000 decessi ogni anno tra Europa e Stati Uniti, a cui si aggiungono centinaia di migliaia di morti in altre aree del mondo per un totale di 700.000 l'anno. Si stima infatti che, in assenza di interventi efficaci, il numero di infezioni complicate da AMR potrebbe aumentare notevolmente nei prossimi anni, arrivando nel 2050 a provocare la morte di 10 milioni di persone l'anno, più di quelle provocate dal cancroⁱⁱ.

Secondo quanto riportato dalla Commissione Europeaⁱⁱⁱ e dall'OMS^{iv}, l'AMR ha conseguenze dirette sul piano economico, legate alla perdita di vite e di giornate lavorative (costi indiretti) nonché ad un maggiore utilizzo di risorse sanitarie per il prolungamento delle degenze, al maggiore utilizzo di procedure diagnostiche e di antibiotici (costi diretti). Il costo stimato dunque per l'Europa è tra i 10.000 e i 40.000 dollari a paziente per i costi diretti, e circa 1,5 miliardi complessivi per gli indiretti.

Negli ultimi decenni, gli organismi internazionali tra i quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Unione Europea e il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie Infettive (ECDC) hanno prodotto linee guida, raccomandazioni e proposto strategie e azioni coordinate atte a contenere il fenomeno, riconoscendo l'AMR come una priorità in ambito sanitario.

In particolare, nonostante la pubblicazione nel 2017 del Piano "One Health" da parte della Commissione Europea (un piano di azione che considera in modo integrato la salute dell'uomo, degli animali e dell'ambiente) solo una minoranza degli Stati Membri ha identificato fonti di finanziamento specifiche per l'attuazione di piani nazionali di lotta alla resistenza antimicrobica con un processo specifico di monitoraggio e valutazione. L'OCSE – Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico, di converso, suggerisce che il superamento di questa situazione può essere affrontato mettendo in atto investimenti migliori nelle infrastrutture sanitarie e nella ricerca di nuovi farmaci in quanto, ad oggi, risultano essere non sufficienti^v. Infatti, considerate le politiche attuali messe in atto da alcuni Paesi, le condizioni di mercato da sole non offrono incentivi sufficienti, in quanto la redditività attesa degli investimenti in questo settore è notevolmente inferiore rispetto ad altre categorie terapeutiche (ad esempio, il cancro).

La situazione in Italia

Il citato rapporto dell'OCSE ha misurato l'impatto sulla qualità della crescita dell'AMR, rilevando che l'Europa meridionale (in particolare Italia, Grecia e Portogallo) risulti essere la regione più colpita. Nel caso dell'Italia, soprattutto, è previsto che fino a una persona su 205 potrebbe perdere, nel 2050, un anno di vita in buona salute a causa della resistenza antimicrobica.



Rispetto dunque agli altri Paesi dell'Unione Europea, l'Italia conserva una posizione di primato negativo quanto alle percentuali di resistenza più elevate a diversi gruppi di batteri resistenti, registrando una percentuale media superiore al 60%^{vi} dei casi resistenti isolati per ogni infezione evidenziata.

Nel dettaglio, circa un terzo dei decessi a livello europeo sono imputabili all'antimicrobica resistenza e avvengono nel nostro Paese (10.000 all'anno)^{vii}, mantenendo il primato del numero più alto della media europea. Le infezioni in tutta Europa dovute a AMR sono invece quantificate nell'ordine di 200.000 sulle 670.000 totali.

Recenti studi hanno evidenziato come, nel nostro Paese, a causa di abusi nella prescrizione sbagliata di antibiotici, dell'uso scorretto in ambito agricolo e agroalimentare e della mancata attuazione di adeguati prassi di prevenzione a livello ospedaliero, il costo sanitario indiretto correlato all'AMR sia stimato intorno a 319 milioni di euro, ma potrebbe aumentare fino a 1,8 miliardi di euro nel 2050^{viii}.

Nonostante a livello nazionale si sia cercato di dare attuazione alle linee guida internazionali ed europei attraverso la pubblicazione del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020^{ix} e del Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025^x, la gestione delle AMR ad oggi non ha ancora raggiunto livelli sufficienti di efficacia. Ne rappresentano esempi recenti: l'*outbreak* in Toscana del batterio NDM-1 tra il 2018 e il 2019, il quale ha provocato il 30% dei decessi rispetto al numero totale di casi rilevati (circa 350)^{xi}, ovvero l'assenza di modelli di monitoraggio e protocolli ad hoc da parte delle aziende sanitarie per la gestione della pandemia in corso provocata dal virus Covid-19. Quest'ultima ha infatti evidenziato ulteriori *vulnus* all'interno delle misure di sicurezza del sistema sanitario nel suo complesso, portando all'attenzione la necessità di instaurare un modello di gestione e di presa in carico dei pazienti più critici più consapevole ed efficace.

Il paziente critico e fragile: una priorità di azione

Le infezioni causate da microrganismi multi-resistenti, es. *Enterobacteriaceae* resistenti ai carbapenemi (CRE), si verificano solitamente in pazienti ricoverati in ospedale, in case di cura/ lunga degenza ed in altre strutture sanitarie^{xii}, nonché nei pazienti critici e fragili.

Quali sono questi pazienti?

I pazienti ricoverati sono coloro che necessitano di dispositivi ausiliari, come i ventilatori per la respirazione meccanica, i cateteri urinari o endovenosi ed i pazienti sottoposti a lunghi cicli di terapia antibiotica^{xiii} e sono maggiormente a rischio di contrarre un'Infezione Correlata all'Assistenza sanitaria e socio-sanitaria (ICA) innanzitutto i pazienti ospedalizzati con differenti fattori di rischio/condizioni di base, che aumentano la predisposizione alle infezioni batteriche^{xiv} (tra cui, immunodeficienze congenite o acquisite, soggetti a rischio (neonati e anziani), malnutriti, traumatizzati e/o ustionati, con patologie onco-ematologiche, patologie croniche, trapiantati, etc).

Inoltre, la panoramica dei pazienti ospedalizzati ad alto rischio di infezioni batteriche si completa con il paziente critico ed il paziente fragile. Il paziente critico si definisce un paziente instabile dal punto di vista cardiocircolatorio, respiratorio o neurologico a causa di una patologia acuta, chirurgica o un trauma^{xv}. Il paziente fragile, invece, si definisce un soggetto di età avanzata o anziano, affetto da patologie multiple, croniche, con uno stato di salute instabile, spesso con una disabilità e difficoltà di tipo socio-economico. In particolare, la fragilità è provocata dall'incapacità dei sistemi biologici, a vari livelli, di conservare l'omeostasi. Con l'invecchiamento si assiste alla riduzione delle riserve funzionali di organi e di apparati, che espongono l'individuo a un maggior rischio di "rottura" indotto da agenti patogeni o da modificazioni dell'equilibrio psicologico e della qualità di vita^{xvi}.

Utilizzando al meglio e più precocemente procedure standardizzate soprattutto nei confronti dei pazienti più fragili si potrebbe ridurre la mortalità da super-batteri nel nostro Paese arrivando a salvare 3.000 vite l'anno

su 10.000 decessi registrati^{xvii}.

Le azioni proposte per migliorare AMR stewardship nella gestione del paziente critico e fragile

Di recente l'Italia ha rinnovato il proprio impegno al contrasto dell'AMR. Il Patto per la Salute, approvato a dicembre 2019, ha previsto infatti l'aggiornamento del PNCAR entro la fine del 2020 sulla base delle risultanze emerse dalla sua attuazione dello scorso triennio.

A seguito dell'emergenza sanitaria da Covid-19, è stato previsto lo stanziamento di nuove risorse da parte dell'Unione Europea che potranno sostenere l'implementazione di azioni specifiche per il contrasto alla resistenza antimicrobica, a partire dalla migliore gestione dei pazienti più gravi finalizzata a diminuire il tasso dei decessi in Italia.

Con l'obiettivo di identificare le priorità che si ritengono urgenti attuare ai fini della gestione del paziente fragile/compromesso in tutte le Regioni, di modo da diminuire il tasso dei decessi in Italia, si riportano di seguito le azioni ritenute prioritarie:

- ❖ **Promuovere maggiori conoscenze rispetto alla resistenza antimicrobica e specifiche infezioni:** incentivare progetti di formazione e sensibilizzazione per concretizzare il contrasto all'AMR e un uso consapevole delle terapie;
- ❖ **Azioni di prevenzione a livello ospedaliero:** attraverso la previsione di appropriati incentivi o disincentivi alle direzioni sanitarie, si ritiene utile attuare alcune azioni di prevenzione al fine di diminuire il numero di infezioni correlate all'assistenza all'interno delle aziende ospedaliere e territoriali e di contenere l'uso inappropriato di antibiotici attraverso il raggiungimento di obiettivi misurabili;
- ❖ **Maggiore ottimizzazione pazienti gravi con l'obiettivo di ridurre morbilità e mortalità:** attraverso l'utilizzo tempestivo, empirico ragionato (targettizzato) di farmaci, a seguito dell'utilizzo della diagnostica rapida e la valutazione dell'epidemiologia locale del rischio del paziente. A tal riguardo, nell'ambito della riorganizzazione della governance ospedaliera specifica per l'AMR si promuove l'istituzione di task-force interdisciplinari all'interno di ciascuna struttura composta da Direttori sanitari, infettivologi, microbiologi, intensivisti, farmacisti ospedalieri, internisti, oncoematologi, igienisti, informatici con l'obiettivo di definire un algoritmo terapeutico per la gestione urgente del paziente compromesso;
- ❖ **Evoluzione e rinnovo della diagnostica rapida:** per predisporre tutte le strutture ospedaliere al loro utilizzo, nonché per valorizzare i laboratori di microbiologia, al fine di acquisire in tempi estremamente rapidi tutte le informazioni derivanti per l'identificazione del patogeno per il profilo di sensibilità/resistenza ai farmaci;
- ❖ **Attivare il monitoraggio di tutti gli antimicrobici:** che prevedano l'adozione di indicatori che valutino non solo gli aspetti quantitativi ma anche aspetti qualitativi rispetto all'adesione alle linee guida di trattamento in vigore;
- ❖ **Cambiare il paradigma per la valutazione dei farmaci antimicrobici di nuova generazione:** valutare l'opportunità di definire criteri ad hoc per i nuovi antimicrobici che tengano conto degli studi clinici che possono essere realizzati in questa area (al pari di alcune esperienze come Regno Unito, Germania, Svezia, Francia) ai fini del riconoscimento dell'innovatività, garantendo pieno accesso ai pazienti sulla base della loro efficacia e al contempo la sostenibilità della spesa;

- ❖ **Incentivo alla ricerca per i nuovi antibiotici e strumenti diagnostici:** anche attraverso un maggior coordinamento del Ministero della Salute sia a supporto delle regioni che per ogni attività a livello internazionale, avvalorando l'investimento sulla tecnologia ospedaliera.

ⁱ http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf

ⁱⁱ Jim O'Neill, *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*, https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf

ⁱⁱⁱ European Commission, *EU Action plan on Antimicrobial Resistance*, https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/eu-action-on-antimicrobial-resistance_en

^{iv} WHO, *Report on Antimicrobial resistance*, <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>

^v OECD, *Antimicrobial resistance. Policy insight*, <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Policy-Insights-November2016.pdf>

^{vi} ECDC, *Surveillance Atlas of Infectious Disease in Europe 2018*, <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

^{vii} ECDC, *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018*, <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>

^{viii} Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere, *Iniziativa per contrastare il fenomeno dell'antibiotico resistenza*, presentato in XII Commissione Affari Sociali il 31 luglio 2019,

https://www.camera.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/upload_file_doc_acquisiti/pdfs/000/002/225/FIASO_31_luglio_2019_.pdf

^{ix} PNCAR 2017-2020, pubblicato dal Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf

^x Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025, Ministero della Salute, settembre 2020, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf

^{xi} ECDC, *Rapid Risk Assessment NDM*, 4 giugno 2019, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/04-Jun-2019-RRA-Carbapenems,%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf>

^{xii} <http://www.salute.gov.it>

^{xiii} <http://www.salute.gov.it>

^{xiv} <https://www.epicentro.iss.it/infezioni-correlate/>

^{xv} https://www.gastroepato.it/paziente_critico.htm

^{xvi} *GIORNALE DI GERONTOLOGIA -dicembre 2007*; <https://www.sigg.it/assets/gdg/2007/gdg-06-dicembre-2007-LV-s.pdf>

^{xvii} Fondazione Menarini, *What we need to know for winning the battle against superbugs?*, 2020, www.fondazione-menarini.it/Home/Eventi/What-we-need-to-know-for-winning-the-battle-against-superbugs/708/Comunicato-Stampa