

Raccomandazioni per una strategia efficace contro la resistenza antimicrobica. Dalla prevenzione vaccinale allo sviluppo e utilizzo dei nuovi antibiotici

Panel di esperti che hanno partecipato ai lavori della Task Force AMR

Ruolo della prevenzione vaccinale come strumento di contrasto alla resistenza antimicrobica

Coordinatore dei lavori: Gaetano Privitera (Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie - SIMPIOS)

Gianni Rezza (ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

Elena Bozzola (Società Italiana di Pediatria - SIP)

Paola Faverio (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - AIPO)

Tommasa Maio (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale - FIMMG)

Domenico Martinelli (Università di Foggia)

Paolo D'Ancona (ha partecipato in qualità di esperto indipendente)

Alessia Squillace (Cittadinanzattiva)

Valore, accesso e innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche

Coordinatore dei lavori: Francesco Mennini (Società Italiana di HTA - SIHTA)

Americo Cicchetti (Alta Scuola di Economia e Management in Sanità - ALTEMS)

Stefano Vella (Università Cattolica)

Arturo Cavaliere (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici - SIFO)

Annamaria De Luca (Società Italiana di Farmacologia - SIF)

Matteo Bassetti (Società Italiana di Terapia Antinfettiva, Antibatterica, Antivirale, Antifungina - SITA)

Maria Paola Trotta (ha partecipato in qualità di esperta indipendente)

Stefania Stefani (Società Italiana di Microbiologia - SIM)

Ignazio Grattagliano (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie - SIMG)

Appropriatezza d'uso degli antibiotici

Coordinatore dei lavori: Francesco Menichetti (Gruppo Italiano Stewardship Antimicrobica - GISA)

Mattia Doria (Federazione Italiana Medici Pediatri - FIMP)

Antonello Giarratano (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva - SIAARTI)

Nicola Petrosillo (IRCCS Spallanzani)

Gian Maria Rossolini (Università di Firenze)

Luca Richeldi (Società Italiana di Pneumologia - SIP)

Dario Manfellotto (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - FADOI)

Caludio Santini (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - FADOI)

Francesco Luzzaro (Associazione Microbiologi Clinici Italiani - AMCLI)

Marcello Tavio (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali - SIMIT)

Angelo Pan (Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie - SIMPIOS)

Pierluigi Viale (Società Italiana di Terapia Antinfettiva, Antibatterica, Antivirale, Antifungina - SITA)

Walter Marrocco (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale - FIMMG)

Maria Rosa Tedesco (Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani - FOFI)

Fedrico Pea (Università di Bologna)

How to cite this article: Raccomandazioni per una strategia efficace contro la resistenza antimicrobica. Dalla prevenzione vaccinale allo sviluppo e utilizzo dei nuovi antibiotici. Rivista SIMG 2022;29(3):22-25.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Ai lavori della *Task Force* e alla stesura del documento ha contribuito, inoltre, il “Gruppo di Lavoro Farmindustria sulla resistenza antimicrobica” composto da Andrea Pitrelli (coordinatore del Gruppo), Federico Marchetti, Loredana Bergamini, Monica Gori, Giovanni Checcucci Lisi, Marina Panfilo, Marzena Bochenska, Tiziana Di Paolantonio, Maria Adelaide Bottaro e Mauro Racaniello.

Premessa

Il 2025 segnerà dieci anni dall'adozione del *Global Action Plan* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ¹ contro la resistenza antimicrobica (AMR) e nonostante i passi in avanti fatti fino a oggi, è ancora necessario avviare azioni concrete ed efficaci per debellare questo fenomeno.

Farmindustria ha voluto promuovere la costituzione di una *Task Force* multidisciplinare per mettere a fattor comune competenze ed esperienze di esperti in materia, con l'obiettivo di fornire raccomandazioni su aspetti critici della lotta all'AMR.

Alla *Task Force* hanno aderito rappresentanti della comunità medica e scientifica, del mondo accademico, delle Associazioni civiche e di pazienti e, infine, dell'industria farmaceutica.

Dal confronto degli esperti è nato il presente documento strutturato in tre capitoli, che riguardano rispettivamente:

- il ruolo della prevenzione vaccinale come strumento di contrasto alla resistenza antimicrobica;
- il valore, l'accesso e l'innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche;
- l'appropriatezza d'uso degli antibiotici.

Le tre tematiche sono state discusse in tre sessioni parallele a cui hanno partecipato vari esperti e ulteriori commenti e informazioni sono stati raccolti grazie a un questionario inviato a tutti i partecipanti. Per la sua stesura, il documento è stato condiviso nei vari passaggi con tutto il panel di esperti della *Task Force*.

Nella scrittura del documento si è cercato di focalizzare l'attenzione su problematiche specifiche che richiedono soluzioni sostenibili di lungo periodo e un'efficace programmazione e per le quali fosse possibile formulare una raccomandazione diretta e concreta. Le raccomandazioni proposte vogliono essere uno strumento complementare a quelle fornite dai tavoli tecnici e istituzionali oggi esistenti.

Ruolo della prevenzione vaccinale come strumento di contrasto alla resistenza antimicrobica

Il numero di pubblicazioni scientifiche che supportano il ruolo positivo delle vaccinazioni nella prevenzione di fenomeni di resistenza antimicrobica sta crescendo di anno in anno. Un ruolo fondamentale riconosciuto da Commissione Europea, Parlamento Europeo e Consiglio dell'Unione e su cui anche l'OMS ha recentemente assunto una posizione più decisa ².

I vaccini possono, infatti, ridurre l'antimicrobico-resistenza attraverso diversi meccanismi:

- a) proteggendo direttamente l'individuo vaccinato che non contrarrà l'infezione batterica e quindi non dovrà usare l'antibiotico;
- b) riducendo le infezioni virali, si limitano le eventuali infezioni batteriche secondarie associate, e anche l'uso non appropriato degli antimicrobici ^{3,4};
- c) diminuendo la possibilità che la malattia si trasmetta nella popolazione non vaccinata, si riduce la probabilità di trasmissione del patogeno. È dato che nei pazienti in età pediatrica e/o geriatrica in particolare, l'infezione spesso porta all'ospedalizzazione, controllando l'infezione (sia virale che batterica) si riduce la circolazione batterica in ambiente ospedaliero, prevenendo la diffusione di batteri resistenti;
- d) proteggendo anche il microbioma dall'alterazione indotta dagli antibiotici ad ampio spettro e quindi dallo sviluppo di specie batteriche resistenti determinato dall'acquisizione di geni di resistenza da altri organismi presenti nel microbioma stesso.

Potenzialmente tutte le vaccinazioni, incluse quelle nel calendario del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV), possono giocare, direttamente o indirettamente, un ruolo importante nel contrasto dell'antimi-

cro-bico-resistenza e delle sue conseguenze anche economiche e sociali. Per massimizzare il loro impatto è fondamentale da un lato il raggiungimento degli obiettivi di copertura previsti dal PNPV, dall'altro che Ministero della Salute e Società scientifiche evidenzino tale ruolo delle vaccinazioni.

Raccomandazioni

Anagrafe Nazionale Vaccini

Completare velocemente l'Anagrafe Nazionale Vaccini e renderla accessibile su tutto il territorio nazionale. Si tratta infatti di uno strumento fondamentale per la pianificazione delle campagne vaccinali per tutte le malattie prevenibili, la gestione della somministrazione delle vaccinazioni e l'approvvigionamento tempestivo di un numero di vaccini adeguato alla domanda di salute della popolazione.

Sarà inoltre di supporto nella raccolta di dati ed evidenze sul ruolo positivo delle vaccinazioni nel contrasto all'AMR, come anche l'implementazione del Fascicolo Sanitario Elettronico con l'inserimento delle vaccinazioni effettuate.

Vaccinazioni e percorsi diagnostici terapeutici assistenziali

Inserire tutte le vaccinazioni, anche quelle previste nel calendario del PNPV, all'interno dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) in maniera uniforme a livello nazionale per proteggere le persone affette da una o più patologie dai rischi di contrarre malattie infettive prevenibili con la vaccinazione.

Cultura delle vaccinazioni

Favorire la formazione degli operatori sanitari sul tema, con particolare riferimento ai meccanismi attraverso i quali i vaccini sono in grado di combattere la diffusione dell'antibiotico-resistenza, e promuovere la comunicazione ai cittadini per creare una cultura delle vaccinazioni, anche in una prospettiva

di contrasto dell'antimicrobico-resistenza, per il raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale previsti nel PNPV.

Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza e Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

Evidenziare il ruolo fondamentale della vaccinazione nel contrasto all'antimicrobico-resistenza sia nel nuovo Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) che nel nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV), entrambi in corso di stesura da parte del Ministero della Salute.

Posizione condivisa delle società scientifiche

Elaborare una posizione ufficiale condivisa delle Società scientifiche sul ruolo di contrasto dell'antibiotico-resistenza svolto dalle vaccinazioni previste nel calendario del PNPV per sostenere, attraverso la multidisciplinarietà, il valore delle vaccinazioni.

Valore, accesso e innovazione dei nuovi antibiotici contro le resistenze batteriche ⁵

La ricerca e la identificazione di antibiotici innovativi che riescano ad aggirare gli attuali meccanismi di resistenza batterica rappresenta un *unmet clinical need* di estrema rilevanza per poter contrastare efficacemente la morbilità e la mortalità delle infezioni nosocomiali da batteri Gram-negativi MDR. L'industria farmaceutica ha avuto un ruolo fondamentale nel campo dello sviluppo degli antimicrobici, e seppur di recente la ricerca abbia ripreso lentamente a crescere, esistono ancora diverse barriere agli investimenti in quest'area terapeutica.

Anche se nell'ultimo decennio questo problema ha ricevuto un'attenzione significativa da parte importanti organizzazioni internazionali, come ad esempio l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la Banca Mondiale, i Governi nazionali hanno fatto pochi passi in avanti per favorire lo sviluppo di nuovi farmaci antimicrobici e in particolare di nuovi antibiotici, fatta salva qualche esperienza pilota avviata negli ultimi anni

in alcuni Paesi. Anche la Commissione Europea ha voluto richiamare l'attenzione sulla mancanza di misure capaci di attrarre grandi investimenti in questa area, un tema evidenziato nella Strategia farmaceutica per l'Europa ⁶.

In questo contesto, pur mantenendo vive le azioni a sostegno della ricerca esplorativa grazie agli investimenti pubblici, e auspicabilmente implementandole grazie alle opportunità contenute nel PNRR, è necessario altresì creare un ambiente favorevole, in grado di attrarre quelli dell'industria farmaceutica e di altri investitori, specialmente per supportare economicamente le fasi più avanzate dello sviluppo clinico. Per raggiungere questo obiettivo, alcuni Paesi hanno iniziato a sperimentare nuove misure, cosiddette *Pull*^{7,8}, sia singolarmente che in combinazione tra loro, come ad esempio nuove metodologie di valutazione che analizzano anche aspetti diversi dal beneficio terapeutico per il paziente trattato oppure schemi di rimborsabilità *ad hoc* (ad es. il *subscription model* sperimentato nel Regno Unito). La maggior parte dei sistemi di *Health Technology Assessment (HTA)*, infatti, oggi si concentra principalmente sulla valutazione dei benefici terapeutici ed economici nella sola ottica del SSN (miglioramento della salute dei pazienti e impatto in termini di costi diretti sanitari). Diverse organizzazioni, però, anche a livello internazionale, hanno evidenziato la necessità di definire un *value framework* specifico per i nuovi antimicrobici contro i ceppi resistenti, che prenda in considerazione anche gli effetti sociali ed ecologici (impatto in termini di costi indiretti e previdenziali).

Raccomandazioni

Metodologia di valutazione dei nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti

Adattare le attuali metodologie per la determinazione del valore degli antibiotici alle caratteristiche di questi farmaci, considerando il loro ruolo salvavita, tenendo presente che questo richiederà una prospettiva più ampia e l'analisi di scenari ed evidenze oltre a quelle necessarie per le attuali richieste di registrazione.

Criteri per il conferimento dello status di farmaco "innovativo" ai nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti

Utilizzare indicatori specifici capaci di misurare efficacemente il grado di innovatività dei nuovi antibiotici, adattando, se necessario, gli attuali elementi di valutazione a supporto della richiesta di innovatività (bisogno terapeutico sulla base degli indicatori pubblicati annualmente dall'ECDC sui patogeni resistenti agli antibiotici, valore terapeutico aggiunto su patogeni resistenti agli antibiotici disponibili e robustezza delle prove scientifiche modulando la metodologia GRADE a seconda delle specificità dei nuovi antibiotici tenendo conto anche della capacità di contrastare efficacemente con meccanismi innovativi i principali meccanismi di resistenza batterica).

Modelli di rimborso ad hoc per i nuovi antibiotici attivi per le resistenze batteriche

Visto che la *stewardship* antimicrobica fornisce indicazioni restrittive sull'uso dei nuovi antibiotici nel trattamento delle infezioni causate dai ceppi resistenti per ridurre la probabilità che si sviluppino nuove forme di resistenza, è necessario identificare delle modalità di rimborso ⁹ che garantiscano agli sviluppatori un ritorno economico tale da aumentare e mantenere nel tempo gli investimenti in ricerca e sviluppo in quest'area.

Appropriatezza d'uso degli antibiotici

L'appropriatezza d'uso è considerata uno dei principali strumenti per contrastare la selezione e la diffusione di microrganismi resistenti nella comunità e nelle strutture sanitarie e, di conseguenza, la trasmissione di infezioni da batteri resistenti.

Il Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR), declinando gli obiettivi di breve termine in merito all'uso appropriato dei nuovi antibiotici e alla formazione, sottolinea l'importanza di promuovere interventi di formazione del personale sanitario sull'appropriatezza d'uso di tutti gli antibiotici, sulla prevenzione e sul controllo delle infezioni, comprese le infezioni corre-

late all'assistenza (ICA), coinvolgendo tutti gli attori, in un approccio olistico.

Il PNCAR, inoltre, prevede di assicurare meccanismi di governo di questi farmaci al momento della loro introduzione sul mercato. Oggi questi obiettivi sono stati raggiunti solo in parte ed è quindi necessario aumentare gli investimenti nei programmi di *stewardship* antimicrobica andando a colmare le lacune ancora esistenti.

In particolare, nei casi di emergenza/urgenza (ad es. sepsi in terapia intensiva, infezioni gravi in ambito onco-ematologico) per i quali è necessario ricorrere a un accesso tempestivo alla terapia antibiotica, non sempre si dispone immediatamente della consulenza infettivologica, oggi di esclusiva competenza dell'infettivologo o di un altro specialista, con specifiche competenze, identificato dal Comitato per le infezioni ospedaliere (CIO).

Inoltre, le schede AIFA relative ai nuovi antibiotici rappresentano un obiettivo impedimento all'utilizzo in emergenza di questi farmaci potenzialmente salvavita. Infatti, tali schede sono compilate in accordo alle indicazioni registrative che definiscono gli ambiti di utilizzo e la posologia e che si riferiscono prevalentemente a quadri sindromici (polmoniti, infezioni delle vie urinarie, infezioni addominali) e non eziologici, costringendo quindi l'infettivologo a un utilizzo off-label quando prescrive empiricamente o su base eziologica documentata o presuntiva. Infine, l'uso empirico da parte di altri specialisti in pazienti critici, con fattori di rischio, setting epidemiologico, colonizzazione, non è al momento previsto né consentito.

Sebbene la diagnostica molecolare rapida sia ritenuta fondamentale nel ridurre l'utilizzo inappropriato di antibiotici e di conseguenza nel controllo delle infezioni resistenti, oggi non si è raggiunta la piena integrazione dei programmi di *stewardship* antimicrobica con quelli di *stewardship* diagnostica.

Raccomandazioni

Strutture sanitarie

Utilizzare le risorse previste per la Missione "Salute" del PNRR, per colmare le carenze

strutturali, tecnologiche e organizzative che fino a oggi hanno rappresentato delle barriere per la completa attuazione delle azioni contenute nel PNCAR.

Formazione degli operatori sanitari

Garantire che i fondi previsti dal PNRR in merito all'avvio di un piano straordinario di formazione sulle infezioni correlate all'assistenza a tutto il personale sanitario e non sanitario degli ospedali e delle cure primarie, siano indirizzati verso programmi specifici sulla *stewardship* antimicrobica e sul controllo delle infezioni.

Team multidisciplinari

Garantire la presenza di un team multidisciplinare (medici specialisti, microbiologi, farmacisti ospedalieri, ecc.) all'interno delle strutture sanitarie con la responsabilità di definire i programmi di *stewardship* e la loro applicazione.

Governo dei nuovi antibiotici

Garantire un accesso tempestivo ai nuovi antibiotici in situazioni di urgenza ed emergenza estendendo la prescrivibilità di questi farmaci "salvavita" ad altri specialisti, con competenze specifiche sull'uso degli antibiotici (intensivisti, ematologi, ecc.), prevedendola nell'ambito di progetti di *stewardship* antimicrobica.

Inoltre, nel contesto di precise raccomandazioni terapeutiche potrebbe essere utile prevedere una "finestra di accesso libero e regolamentato" che permetta così ai pazienti di ricevere tempestivamente il trattamento necessario nelle prime decisive ore.

Integrazione tra *stewardship* antibiotica e *stewardship* diagnostica

Sviluppare programmi di *stewardship* antibiotica fortemente integrata con la *stewardship* diagnostica nella definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in maniera uniforme a livello nazionale.

Potenziare, inoltre, l'utilizzo degli strumenti di diagnostica di primo livello (ad es. tampone faringeo per SBEGA, dosaggio PCR, strisce reattive per i test delle urine, otoscopia pneumatica, etc.) che, nell'ambito

delle cure primarie, permette una maggiore precisione diagnostica e una conseguente maggiore appropriatezza prescrittiva.

Informazione ai cittadini

Promuovere campagne di comunicazione rivolte alla popolazione sull'uso appropriato e consapevole di antibiotici, puntando ad accrescere il livello di consapevolezza del cittadino.

Bibliografia

- 1 OMS Global Action Plan 2015. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763>.
- 2 Vekemans J, Hasso-Agopsowicz M, Kang G, et al. Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: A World Health Organization Action Framework. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1011-e1017.
- 3 Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10:394-403.
- 4 Madhi SA, Klugman KP, the Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nature Medicine* 2004;10:811-813.
- 5 Ceppi batterici resistenti identificati dalla sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza AR-ISS coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità. Dai dati 2019 risultano sotto sorveglianza i seguenti 8 patogeni: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter species*
- 6 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN>
- 7 Antimicrobial Resistance: Tackling the Gap in R&D Resources with Pull Incentives - in collaboration with Wellcome Trust | World Economic Forum (weforum.org).
- 8 Cama J, Leszczynski R, Tang PK, et al. To Push or To Pull? In a Post-COVID World, Supporting and Incentivizing Antimicrobial Drug Development Must Become a Governmental Priority. *ACS Infect Dis* 2021;7:2029-2042.
- 9 Dutescu IA, Hillier SA. Encouraging the development of new antibiotics: are financial incentives the right way forward? A systematic review and case study. *Infect Drug Resist* 2021;14:415-434.