

▶ LE REGIONI

La best practice della Regione Campania per contrastare l'antibioticoresistenza si basa sull'informazione

A colloquio con **Giovanni Battista Gaeta**
Ordinario e Direttore UOC Malattie Infettive
dell'Università della Campania Luigi Vanvitelli

Vuole descriverci i punti salienti delle linee guida che avete sviluppato in Campania per il contrasto alla resistenza antimicrobica?

Per lo sviluppo delle linee guida, siamo partiti considerando l'elevata presenza di germi multiresistenti sia nelle aziende ospedaliere sia sul territorio.

Abbiamo quindi deciso di dare seguito a quanto previsto dal PNCAR, lavorando alla formulazione di raccomandazioni legate alla terapia antibiotica in particolare su pazienti in stato febbrile e con sintomi di infezione. In seguito abbiamo promulgato queste raccomandazioni sul Bollettino regionale per le sindromi infettive quali infezioni addominali, endocarditi, polmoniti (queste ultime hanno un'alta incidenza sul nostro territorio e in ospedale).

Il lavoro non è finito qui.

È, infatti, iniziato il processo di 'disseminazione' delle informazioni. Stiamo, ad esempio, lavorando alacremente per mettere a disposizione una FAD gratuita, della durata di un anno, rivolta ai medici sul territorio, ai medici ospedalieri, ai farmacisti e ai microbiologi.

Il processo di condivisione di informazioni, che ho definito di 'disseminazione', è fondamentale ed è il primo step di una catena di eventi che prevederà anche il coinvolgimento dei medici sul territorio, dei farmacisti, e non da ultimo un'opera di sensibilizzazione delle persone.

Spesso, infatti, sono i pazienti stessi che premono per la terapia antibiotica o che recuperano gli antibiotici rimasti a disposizione da precedenti terapie, utilizzandoli quindi in maniera impropria e favorendo l'aumento delle resistenze.

Per avere un'idea del problema vi posso dire che in Campania il 40% di *Streptococcus pneumoniae* è resistente ai più comuni antibiotici come i macrolidi. Invece i chinolonici risultano spesso inefficaci perché i ceppi di *Escherichia Coli* che circolano sul territorio hanno una resistenza nel 40-50% dei casi.

Vuole dare un consiglio, un'indicazione da rivolgere a chi, nelle altre Regioni d'Italia, volesse implementare un'iniziativa analoga alla vostra?

Noi abbiamo messo a punto un modello che rimane perfezionabile: ben venga, dunque, che altre Regioni utilizzino il risultato del nostro lavoro per migliorarlo. La nostra è un'operazione ancora in fase iniziale. Per essere sviluppata e migliorata richiederà il contributo di tutti.

Qual è la difficoltà maggiore che avete incontrato nello sviluppo di queste linee guida?

La difficoltà rimane in quello che ho definito il "processo di disseminazione". Sarebbe utile, in questo senso, che venga fatta anche una corretta opera di sensibilizzazione rivolta ai media, in modo da generare una consapevolezza maggiore su questi temi anche nel medio-lungo periodo. ■ ML

Regione Puglia: il contributo della farmacia ospedaliera della Asl di Taranto all'antimicrobial stewardship

A colloquio con **Rossella Mosconi**
Direttore Dipartimento Farmaceutico, Asl di Taranto
e Componente del Gruppo Tecnico regionale Antimicrobico
Resistenza (GTr-AMR), Regione Puglia

Come governare le somministrazioni di antibiotici in ambito ospedaliero per limitare l'insorgenza di resistenze?

La farmacia ospedaliera è un partner indispensabile nel processo di *governance* delle terapie antibiotiche in ambito locale, ha un ruolo preminente nella raccolta delle reazioni avverse, nel monitoraggio del *place in therapy* corretto degli antibiotici in base alle schede di prescrivibilità Aifa — prevenendo utilizzi *off-label* diffusi e ingiustificati —, nel monitoraggio della stabilità delle somministrazioni e, infine, svolge un ruolo di monitoraggio complessivo dei consumi identificando eventuali fenomeni di sovrautilizzo.

Le note Aifa e le singole schede di prescrivibilità dei farmaci non sono però sufficienti per incardinare sistemi virtuosi di *antimicrobial stewardship*, intendendo con quest'ultimo termine il processo multidisciplinare volto "al monitoraggio e all'orientamento dell'utilizzo degli antimicrobici in ospedale, attraverso un approccio standardizzato *evidence-based*, al fine di ridurre la selezione e la diffusione di germi resistenti, gli effetti avversi correlati all'uso di antibiotici e infine contenere i costi".

La Asl di Taranto si caratterizza per la presenza di un sistema puntuale ed altamente informatizzato di microbiologia che consente

non solo la rapida refertazione degli antibiogrammi, ma anche analisi puntuali dei pattern di resistenza degli isolati. Grazie a questa tecnologia, la Farmacia del Presidio Ospedaliero Centrale di Taranto ha potuto ad esempio predisporre, già anni or sono, una scheda di richiesta personalizzata per la somministrazione di carbapenemici che ne prevede l'evasione solo se corredata da antibiogramma. Ciò, auspicabilmente, consentirà all'Asl di Taranto di limitare la diffusione delle resistenze a questa classe, fenomeno esplosivo nel corso degli ultimi 5 anni.

La Farmacia avvia anche campagne di informazione tramite opuscoli specifici sull'argomento e sistematiche analisi retrospettive sui consumi degli antibiotici in terapia e profilassi. Sistematizzati, infine, sono i controlli dei consumi in DDD e a valore che vengono riportati in periodici report da IMS/IQVIA nel rispetto della convenzione stipulata con la ASL già da diversi anni.

Quali sono dunque i veri ostacoli all'avvio di un sistema locale di antimicrobial stewardship?

L'aumento delle resistenze è sotto gli occhi degli operatori del sistema, tanto dei medici che vedono protrarsi i ricoveri e fallire le terapie che dei farmacisti che assistono all'impostazione di terapie inappropriate, eccessivamente protratte e costose. Nonostante ciò, clinico, farmacista e direzione sanitaria difficilmente si trovano a tracciare un chiaro percorso comune che definisca gli standard delle prestazioni – ovvero, protocolli terapeutici ideali redatti anche alla luce dei pattern di resistenza locali – e indicatori (KPI) di inappropriatezza, rappresentati da pochi e semplici campanelli di allarme, come, ad esempio, sovradosaggi in empirica, mancata *de-escalation* o sospensione della terapia dopo 8-10 gg dall'intervento.

Questa mancanza di reale convergenza si deve alla trasversalità dell'antibiotico-terapia e quindi delle resistenze. Il CIO è l'organo preposto al controllo e alla prevenzione delle infezioni. Tuttavia non raggiunge tutti i prescrittori interni ad un presidio e non sempre è la sede idonea per assegnare 'poteri straordinari' all'infettivologo per affrontare la lotta alle resistenze. Obiettivi divergenti non trovano un reale terreno di incontro, i clinici non vogliono vedere alterata la propria autonomia prescrittiva, la direzione sanitaria continua ad assegnare obiettivi di spesa conservativi per ogni classe di farmaco: come può una Farmacia farsi carico sia dell'appropriatezza che del contenimento della spesa in questo contesto?

Perché vede l'appropriatezza e il contenimento della spesa inconciliabili nel contesto dell'antibiotico-terapia?

Occorre definire cos'è l'uso appropriato degli antibiotici in ambito ospedaliero e valutare se maggiori margini di appropriatezza porteranno anche dei risparmi. Sebbene l'antibiotico-terapia non sia l'unico fattore di aumento delle resistenze, è associata

la correlazione fra sovrautilizzo (incluso uso inappropriato in terapia empirica e il prolungarsi della terapia antibiotica) e aumento del pattern delle resistenze. Perciò ogni azione volta a preservarne le corrette DDD e la durata andrà nella direzione dell'appropriatezza.

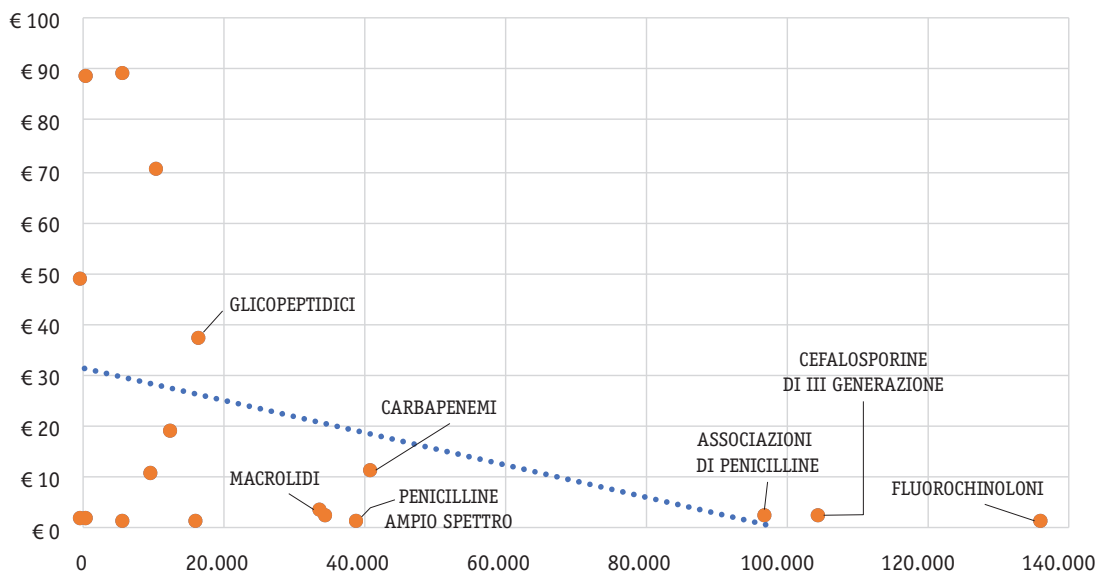
Secondo, occorre pensare all'appropriatezza in termini più ampi, come la prevenzione di nuove resistenze e quindi la preservazione dell'efficacia delle molecole di cui disponiamo. Le resistenze antibiotiche in ambito ospedaliero rappresentano non solo un rischio concreto per la salute dell'infetto ma anche un indicatore di qualità negativo per la reputazione del nosocomio, sia in termini clinici che in termini economici. L'appropriatezza prescrittiva va quindi pensata non solo in termini di scelta del miglior antibiotico per ciascun paziente ma anche, a livello 'ecologico' ospedaliero, come il ricorso all'antibiotico che previene l'insorgenza di resistenze nel malato e lo sviluppo di resistenze verso questa molecola in ospedale. In sostanza, per mantenere la pressione selettiva di alcune molecole, in particolare le nuove molecole, dobbiamo disporre di più farmaci e usarli dove maggiore è il rischio di fallimento terapeutico di altre classi. Per fare ciò il ritorno informativo della microbiologia è fondamentale, ma i pattern di resistenza sono ben noti: l'incremento delle resistenze in Italia è relativo soprattutto ai fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e aminoglicosidi in *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. L'aumento è stato rilevato anche per piperacillina + tazobactam, ceftazidime, aminoglicosidi nel trattamento dello *Pseudomonas aeruginosa*. Le ultime stime dell'ECDC e dell'ISS non catturano ancora del tutto, invece, la resistenza al meropenem che costituisce una vera emergenza.

A livello centrale il recente PNCAR (Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza) fissa due target relativi al maggior uso appropriato degli antibiotici secondo un approccio *One Health* intervenendo su tutti gli ambiti: riduzione dell'impiego di antibiotici entro il 2020 superiore al 10% in ambito territoriale e oltre il 5% in ambito ospedaliero e un taglio di oltre il 30% nel settore veterinario (rispetto ai livelli 2016). In ambito ospedaliero il target è specifico solo per i fluorochinoloni, le cui DDD devono calare del 10%. Le molecole per le quali ci sono resistenze endemiche (fluorochinoloni e cefalosporine di terza generazione) hanno un costo medio DDD così basso da non essere oggetto di attenzione da parte di clinici e amministratori. Considerando che il costo medio delle DDD di antibiotici per i quali ci sono resistenze endemiche (fluorochinoloni e cefalosporine di terza generazione) è di 0,6 e 1,9 euro rispettivamente, si comprende che non sarà il taglio delle DDD a portare risparmi. Di fatto la spesa per le terapie antibiotiche sta già aumentando, un driver è l'aumento delle DDD, l'altro è il costo medio maggiore per DDD. Nell'Asl di Taranto le DDD degli antibiotici (J01) hanno registrato nel primo quadrimestre del 2018 un aumento del 14,9% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente con un aumento di spesa del 6%.

La spesa per antibiotici rappresenta però solo il 5% della spesa per la classe ATC J; sino ad un 70% di questa spesa negli ultimi anni è

Frequenza dei consumi DDD per molecola e loro costo medio, anno 2017. Elaborazione personale su dati IMS 2017.

Valore prezzo medio ponderato 2017



assorbito dai nuovi DAA, ai quali seguono le terapie antiretrovirali e, più recentemente, i vaccini e le immunoglobuline.

L'uso inappropriato di antibiotici in questo senso è anche un problema di mercato?

Per rispondere a questa domanda bisognerebbe conoscere ciò che porta ciascun medico (il 'consumatore' in questo esempio) ad utilizzare un determinato antibiotico. Dalla Farmacia possiamo solo osservare la relazione fra il costo delle DDD e la frequenza delle prescrizioni. Utilizzando il dato IMS del 2017, si osserva chiaramente come le prescrizioni diminuiscano all'aumentare dei costi.

Questa associazione è comune nella pratica clinica ed è dovuta da un lato al maggior costo delle molecole di ultima generazione, coperte ancora da brevetto e aventi una collocazione altamente selettiva nel trattamento delle infezioni, dall'altro all'usanza da parte dei medici di ricorrere, in via preferenziale, ad antibiotici meno costosi con l'obiettivo di contenerne la spesa (Figura).

Nel 2011 l'Osservatorio Osmed ha effettuato un focus sui risparmi ottenibili dal ricorso ad antibiotici più economici a parità di efficacia nel contesto italiano. Il quadro che emerse fu che un uso più prudente degli antibiotici e un contenimento del loro costo avrebbe condotto a un risparmio a livello nazionale del 3,7% della spesa convenzionata, con entità ancor più rilevanti per le tre Regioni a maggior sfondamento del tetto di spesa territoriale. Tra queste vi era anche la Regione Puglia, per la quale si stimava che il risparmio in questo ambito avrebbe risolto ben il 43% dello sfondamento del tetto¹.

È tuttavia anche riconosciuto che le resistenze agli antibiotici sono causate da diversi fattori concomitanti, fra cui: il vasto utilizzo di antibiotici nelle produzioni animali, la mancanza di adeguata regolamentazione delle prescrizioni, l'assenza di nuove molecole efficaci per diversi decenni, l'iperprescrizione da parte dei medici, in particolare in ambito distrettuale, indotta anche dalla percezione del basso costo degli antibiotici².

Il nesso causale fra costo delle molecole e loro scelta è indubbiamente complesso da dimostrare e trova il razionale succitato del contenimento della spesa. Purtroppo però, l'abbassamento del costo delle molecole all'indomani delle scadenze brevettuali ha l'indubbio effetto di costituire un fattore incentivante alla prescrizione ed è ipotizzabile che questa sia una delle cause dell'estrema facilità con cui si ricorre all'uso dei fluorochinoloni e delle penicilline.

Questa riflessione vuole solo arricchire il dibattito sull'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici, mostrando quale sia il costo delle alternative terapeutiche disponibili, fra cui si annoverano anche alcune nuove molecole ad alto costo, aiutando il prescrittore nella scelta delle terapie. Un sistema di *governance* della spesa antibiotica è quello che riesce nel tempo a limitarne l'utilizzo, indipendentemente dal basso costo, e a qualificare la spesa per gli antibiotici utilizzando molecole ad alto costo solo nell'ambito di terapie mirate e di *escalation therapy*. ■ ML

¹Cangini A, Folino Gallo P, Rasi G. Sovraconsumo di antibiotici ed eccesso di spesa farmaceutica. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2010; 12 (3): 133-141.

²Ventola CL. The antibiotic resistance crisis. Part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics* 2015; 40 (4): 277-283.