



# CARE

*costi dell'assistenza e risorse economiche*

# 2

## ANTIBIOTICORESISTENZE: EPIDEMIOLOGIA E IMPLICAZIONI DI SALUTE PUBBLICA

A colloquio con **Claudio Viscoli**

Direttore della Clinica di Malattie Infettive,  
Azienda Ospedaliera Università IRCCS San Martino-IST

**L'**Italia ha un primato: è il Paese in Europa con la più alta resistenza agli antibiotici. Professore, cos'è l'antibioticoresistenza? E cos'è un superbug?

La scoperta degli antibiotici antibatterici e la loro diffusa disponibilità durante la seconda guerra mondiale ha rivoluzionato la medicina. I feriti americani e inglesi non morivano più in seguito all'infezione delle ferite e alle cancrene. Dopo la guerra questi fantastici farmaci sono stati messi a disposizione di tutti (purtroppo questo è avvenuto in particolare solo nei Paesi occidentali) e sono a ragione considerati una delle scoperte mediche più rilevanti del ventesimo secolo.

Fin dall'inizio i batteri hanno tuttavia dimostrato di avere incredibili capacità di sopravvivenza, mettendo in atto meccanismi di difesa sempre più sofisticati e in grado di inattivare gli antibiotici. Per questa loro abilità, sviluppata grazie a strategie di mutamento del proprio corredo genetico, potrebbero addirittura ricevere il premio Nobel. I batteri sono intelligenti, incredibilmente camaleontici e solidali, poiché trasferiscono l'un l'altro informazioni utili alla sopravvivenza.

La ricerca ha per anni reagito con nuovi e più potenti antibiotici, ma il flusso si è recentemente inaridito.

In anni recenti la resistenza agli antibiotici antibatterici, che si può definire come l'insensibilità di un batterio a un antibiotico o, specularmente, la mancanza di attività di un antibiotico su un batterio, è cresciuta a dismisura, fino a diventare un problema drammatico, perché il numero di nuove molecole si è dra-

*segue a pag 2*

Anno 17 Marzo-Aprile 2015

*Care nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare – entro severi limiti economici ed etici – autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.*

- **Dalla letteratura internazionale** 5
- **Dossier**  
ANTIBIOTICORESISTENZE  
E INFEZIONI OSPEDALIERE:  
LE STRATEGIE  
PER INTERVENIRE 17
- **Parole chiave**  
FARMACI ORFANI  
(prima parte) 23
- **L'angolo della SIF** 27
- **L'angolo della SITECS** 29
- **L'angolo dell'ANMDO** 31



*Claudio Viscoli si è laureato in Medicina presso l'Università di Genova nel 1974, specializzandosi in Malattie Infettive e Pediatria. Dal 1974 al 1992 ha lavorato nel campo pediatrico delle malattie infettive presso l'Ospedale Pediatrico Gaslini di Genova. Nel 1992 si è spostato nell'ambito della medicina per adulti, diventando direttore dell'Unità di Malattie Infettive presso l'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova, dove è rimasto fino al 2005. Attualmente è professore di Malattie Infettive presso l'Università di Genova e Direttore della Divisione Malattie Infettive dell'IRCCS AOU San Martino-IST di Genova.*

sticamente ridotto mentre il numero di batteri resistenti è costantemente aumentato.

Si tratta di un fenomeno che può essere intrinseco — quel germe è sempre stato insensibile a quell'antibiotico — o, viceversa, che si può sviluppare nel tempo, dopo l'esposizione all'antibiotico: il batterio, inizialmente sensibile, dopo un po' diventa resistente perché impara a produrre meccanismi di difesa dal veleno. Si verifica la cosiddetta 'mitridatizzazione': come nella leggenda del Re del Ponto, Mitridate VI, che, assumendo giornalmente piccole dosi di veleno, diventò immune al veleno stesso, così il batterio giorno dopo giorno impara a difendersi dall'antibiotico e a diventare ad esso resistente.

Alla base di questo preoccupante fenomeno, che può interessare chiunque di noi, ci sono moltissimi fattori difficili da spiegare nei dettagli; certamente uno dei principali è comunque l'utilizzo inappropriato che è stato fatto degli antibiotici nel corso dei decenni: impiego inutile in infezioni non sostenute da batteri o nella medicina difensiva, e errori di dosaggio, di durata della terapia o di indicazione.

È per questo che è nato lo 'spauracchio' del *superbug*: un germe che è diventato resistente a tutti gli antibiotici e da cui dunque non possiamo più difenderci. Un serio problema di salute pubblica, considerato che l'incapacità di aggredire specifici batteri ci riporta secoli indietro, a quando per una ferita si moriva di setticemia o di cancrena.

***Le infezioni batteriche sono una grave complicanza in molte branche della medicina. Ci aiuta a capire meglio il quadro epidemiologico?***

Secondo recenti stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), se non si metteranno in atto misure di contenimento nel 2050 i *superbug* saranno la principale causa di morte. L'inefficacia completa o parziale degli antibiotici mette a repentaglio la maggior parte delle procedure chirurgiche che oggi riteniamo quasi routinarie, come per esempio gli interventi protesici, i trapianti, la grande chirurgia addominale e cardiaca, e anche molte terapie mediche, come le chemioterapie antitumorali, i trapianti di cellule staminali e le terapie immunosoppressive, che tantissimi progressi hanno permesso di conseguire in svariati campi della medicina.

Globalmente le infezioni da germi antibiotico-resistenti causano più della metà dei milioni di decessi che si verificano ogni anno. Un problema gravissimo è rappresentato dalle infezioni correlate all'assistenza (HAIs), che riguardano l'8-12% dei pazienti ricoverati. In Europa si verificano annualmente 4 milioni di infezioni da germi antibioticoresistenti, che causano oltre 37.000 decessi; negli Stati Uniti sono 2 milioni i soggetti colpiti da un'infezione resistente agli antibiotici con circa 50.000 morti e una spesa che supera i 20 milioni di euro. In Italia, ogni anno, dal 7% al 10% dei pazienti va incontro a un'infezione batterica multiresistente con migliaia di decessi.

Le infezioni causate da microrganismi resistenti agli antimicrobici spesso non rispondono ai trattamenti standard, esitano in malattie prolungate, comportano un maggior carico di spese sanitarie e, soprattutto, un più elevato rischio di decesso, che può diventare anche doppio; infatti, i pazienti sono esposti ad un rischio aumentato di peggiori esiti clinici e consumano

## CARE

Costi dell'assistenza e risorse economiche

*Direttore Responsabile*  
Giovanni Luca De Fiore

*Redazione*  
Antonio Federici (editor in chief)  
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano  
Mara Losi, Maurizio Marceca  
Fabio Palazzo

*Stampa*  
Arti Grafiche TRIS - Roma

*Progetto grafico ed impaginazione*  
Doppiosegno - Roma

*Fotografie:* ©2015Photos.com  
©2015Dreamstime.com  
*Disegni:* Daniela Violi

Registrazione del Tribunale di Roma  
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999  
Periodicità bimestrale.  
Finito di stampare giugno 2015

Il Pensiero Scientifico Editore  
Via San Giovanni Valdarno 8  
00138 Roma

E-mail: [info@careonline.it](mailto:info@careonline.it)  
Internet: [www.careonline.it](http://www.careonline.it)

Abbonamenti 2015  
Individuale: euro 90,00  
Istituzionale: euro 120,00

L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati relativi agli abbonati e la possibilità di richiedere gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a:  
Il Pensiero Scientifico Editore  
Ufficio Promozione  
Via San Giovanni Valdarno 8  
00138 Roma  
(legge 675/96 tutela dati personali)

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.

La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale.

più risorse sanitarie rispetto ai malati con infezioni non resistenti ai farmaci.

### **Quali le implicazioni di salute pubblica e in termini di costi?**

La resistenza agli antibiotici è divenuta un problema globale di sanità pubblica per una serie di motivi, primo tra tutti il crescente, e spesso inappropriato, uso degli antibiotici. Questo fenomeno comporta una considerevole riduzione delle possibilità di prevenire e trattare un'ampia gamma di infezioni microbiche della pelle, del tratto respiratorio, del sangue circolante e delle vie urinarie, in quanto i germi – una volta diventati resistenti – perdono la sensibilità al farmaco e si adattano al medicinale che usualmente viene impiegato per ucciderli.

A livello europeo, secondo quanto riportato dalla European Commission, l'antibioticoresistenza genera circa 25.000 decessi/anno ed è responsabile di un significativo assorbimento

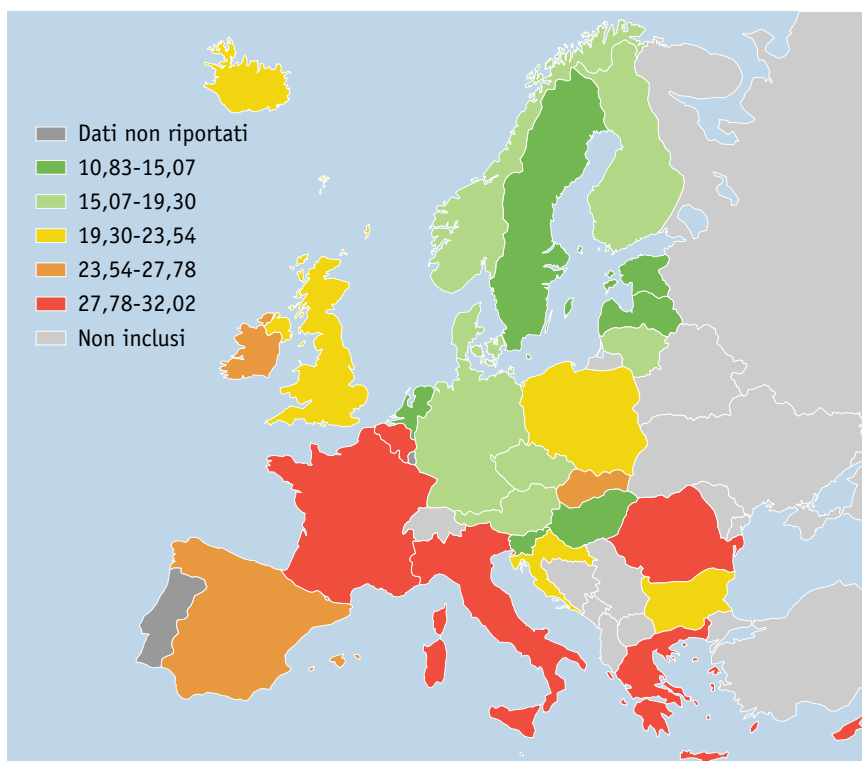
di risorse (sanitarie e no) che ammontano a circa 1,5 miliardi di euro all'anno.

Se i governi e le istituzioni non intraprenderanno forti azioni incrociate, volte a contrastare questa drammatica e pericolosa emergenza sanitaria, oltre 10 milioni di vite all'anno andranno perse entro il 2050 nel mondo, più del numero dei decessi che si verificano correntemente ogni anno per cancro.

Solo a titolo esemplificativo si consideri che l'infezione da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) è la principale causa nel mondo di infezioni comunitarie e di cure sanitarie. Colpisce oltre 150.000 pazienti ogni anno nella sola Europa, che costano al sistema sanitario europeo in spese extraospedaliere 380 milioni di euro. Solo le setticemie da MRSA variano negli Stati membri dall'1% a più del 50%, sebbene negli ultimi 5 anni i tassi di batteriemia da MRSA siano calati in modo significativo nei 10 Paesi europei con le maggiori percentuali di endemicità per questa pericolosa infezione.

L'MRSA è la maggiore causa di HAIs: rappresenta infatti il 44% di queste infezioni, determinando il 22% di decessi in più e il 41% delle giornate di ricovero ospedaliero in eccesso.

Figura 1 - Consumo giornaliero totale di antibiotici sistemici espresso in DDD per 1000 abitanti in Europa. Fonte: Report ECDC, anno 2013.



### **Quali strategie possono fronteggiare questo fenomeno?**

Direi che è necessario agire su più fronti. In primo luogo bisogna attuare procedure di buona pratica clinica: i batteri sono contagiosi e contagianti; si trasmettono da un paziente all'altro e diventano parte della sua flora intestinale, insinuandosi subdolamente nel sangue, nei polmoni e in altri tessuti quando il malato viene sottoposto a terapie immunosoppressive e/o interventi chirurgici che lo rendono incapace di difendersi.

È fondamentale, dunque, per evitare il contagio, rispettare protocolli severissimi di isolamento dei portatori di questi germi, evitando che altri pazienti siano colonizzati.

In secondo luogo è essenziale un uso appropriato degli antibiotici, introducendo il concetto di stewardship, ossia la possibilità di razionalizzarne l'uso, prescrivendo il farmaco giusto al paziente giusto, solo quando ne abbia bisogno, al dosaggio giusto e per una giusta durata.

**FONTI**

WHO, Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014.

European Centre for Disease Control and Prevention, Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2013.

ECDC Surveillance Report, Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2011-2012.

European Centre for Disease Control and Prevention, 2007.

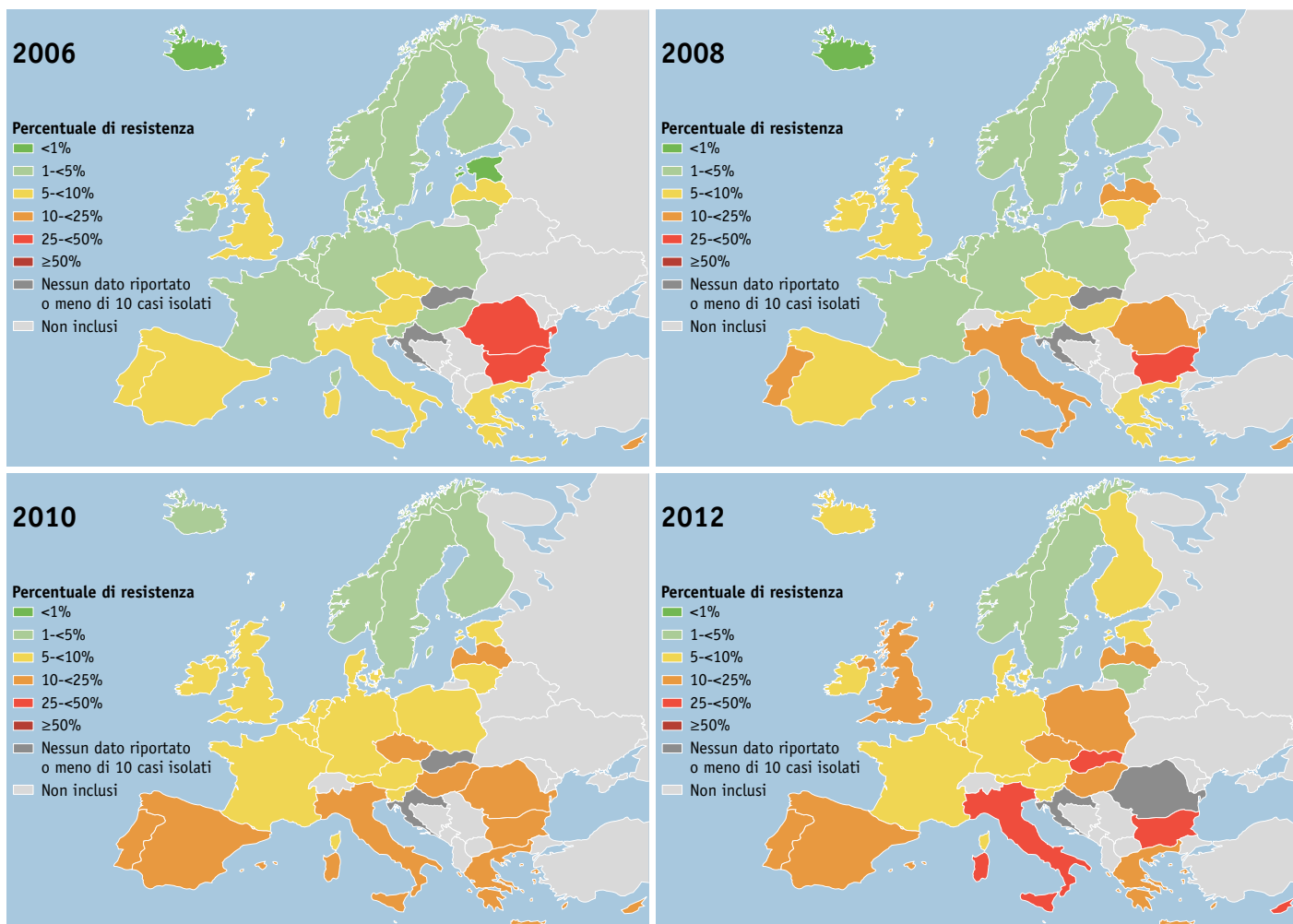
Infine, è indispensabile che l'industria metta a disposizione nuovi antibiotici in grado di vanificare i meccanismi di resistenza. L'impegno costante nella ricerca e nell'innovazione in questo campo sia da parte delle industrie sia dei centri di ricerca è essenziale. È importante che siano sviluppati nuovi farmaci contro le malattie infettive capaci di affrontare crescenti bisogni insoddisfatti di terapia e alleviare il problema sempre più preoccupante della resistenza agli antibiotici e agli antimicotici. Specularmente ritengo sia oltremodo rischioso riutilizzare antibiotici di vecchia generazione che, pur rivelandosi attivi su certi tipi di resistenze, potrebbero determinare problemi di tossicità non trascurabili con gravi implicazioni per la salute pubblica oltre che, ovviamente, per i costi di

gestione del sistema. Vale la pena sottolineare anche come la necessità di nuovi antibiotici non riguardi solo le infezioni batteriche correlate alle pratiche assistenziali, ma anche altri campi un po' trascurati, come la tubercolosi o la malaria.

**Ritiene che la disponibilità di registri epidemiologici sia importante?**

Assolutamente sì. Per capire come intervenire al meglio, scegliendo le strade più efficaci, è necessario avere un quadro chiaro dello stato dell'arte, quadro che si può avere solo con una ricognizione puntuale, accurata e sistematica dei dati. ■ ML

Figura 2 - *Escherichia coli*: percentuale di resistenza alle cefalosporine di terza generazione in Europa. Fonte: Report ECDC, anni 2006-2012.



## Il governo sanitario regionale: alcune proposte dall'Italia per ridurre la variabilità

Nuti S, Seghieri C

*Is variation management included in regional healthcare governance systems?*

*Some proposals from Italy*

Health Pol 2014; 114: 71-78

### INTRODUZIONE

La variabilità geografica nell'erogazione delle prestazioni è presente sia su larga scala (a livello interregionale) sia a livello locale (infraregionale) ed è stato ampiamente dimostrato che influisce su tutte le dimensioni dell'assistenza come la qualità, l'accesso, l'utilizzazione dei servizi sanitari, i comportamenti e, in generale, sulla salute dell'intero Paese.

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano è un sistema universalistico, che segue le impostazioni del modello di tipo Beveridge in cui la copertura sanitaria garantisce i servizi essenziali finanziandoli con la tassazione generale. Il SSN dovrebbe pertanto assicurare un equo accesso alle prestazioni indipendentemente dalla capacità contributiva di un soggetto, dal suo reddito o dalla sua Regione di residenza. L'equità può essere orizzontale (stessa allocazione di risorse per stessi bisogni) o verticale (differenti allocazioni di risorse per diversi livelli di bisogno): la prima può essere ottenuta solo con l'adozione di un approccio integrato delle scelte di politica sanitaria con le strategie adottate, la seconda può invece essere implementata sulla base di specifici progetti o iniziative. Entrambe le dimensioni dell'equità alle cure hanno profonde ripercussioni in termini di salute dei cittadini.

### METODI

Gli autori hanno individuato quattro categorie di servizi sanitari, la cui gestione può 'impattare' in maniera diversa sulla salute dei cittadini a seconda del loro utilizzo.

1. Servizi sanitari di comprovata efficacia (per esempio, volume di specifici interventi chirurgici): la variabilità deve essere governata, altrimenti significa che il servizio sanitario non è in grado di far fronte ai bisogni della popolazione.
2. Servizi sanitari offerti in base alle scelte organizzative (per esempio, un intervento chirurgico che, anziché essere effettuato in regime ordinario, viene realizzato in regime di DH): in tal caso l'esito di salute è il medesimo, ma cambia la modalità di erogazione del servizio.
3. Servizi in elezione (per esempio, intervento all'anca): l'esito di salute è strettamente legato ai bisogni personali del paziente.
4. Servizi dipendenti dall'offerta complessiva (per esempio, numero di letti di una struttura).

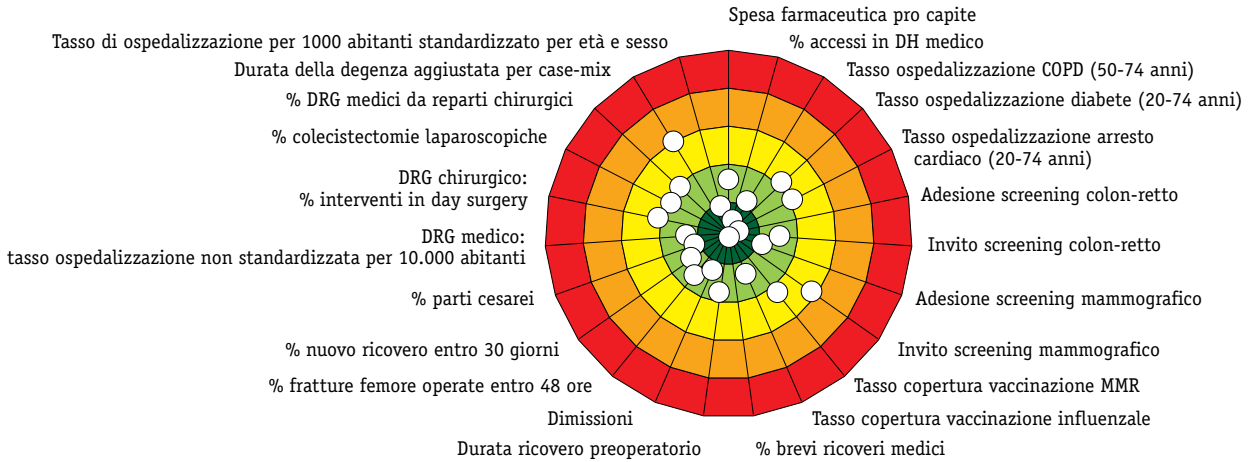
Le categorie 1 e 2 possono essere osservate e analizzate, al fine di ridurre il più possibile la variabilità nell'uso, con l'adozione di uno standard di riferimento nell'erogazione, in cui scostamenti significativi dal valore standard devono essere opportunamente spiegati e governati. Le categorie 3 e 4, invece, non hanno un benchmark di riferimento.

Obiettivo dello studio è rispondere ad un duplice interrogativo: quali politiche e strumenti di governo riescono ad incoraggiare i provider sanitari e i policy maker, per ridurre il più possibile la variabilità nell'uso dei servizi sanitari, garantendo un equo accesso ai cittadini? E ancora, se un sistema di valutazione della performance sanitaria è un buon strumento per promuovere cambiamenti e migliorare i risultati, obiettivi che includono l'equità orizzontale potrebbero rientrare in un sistema volto a ridurre la variabilità (non voluta) nell'erogazione dei servizi sanitari?

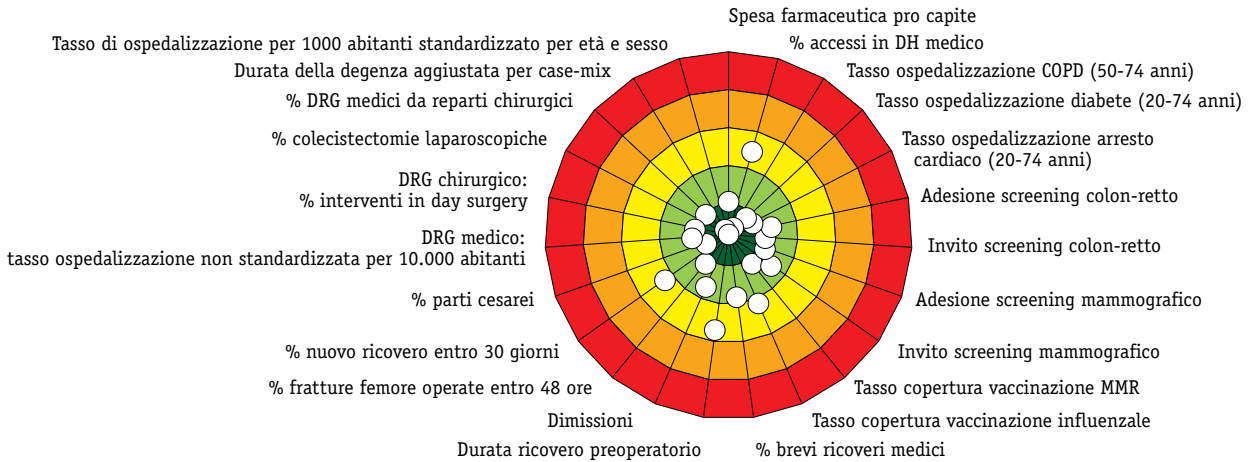
Partendo dai dati amministrativi della Regione Toscana, gli autori descrivono un approccio di lungo periodo volto a rispondere alle domande di cui sopra. In particolare lo studio mette in evidenza come, in un SSR con un alto grado di managerialità come quello toscano, la gestione della variabilità possa essere conseguita, in pri-

Obiettivi di tre Regioni italiane per l'anno 2009.

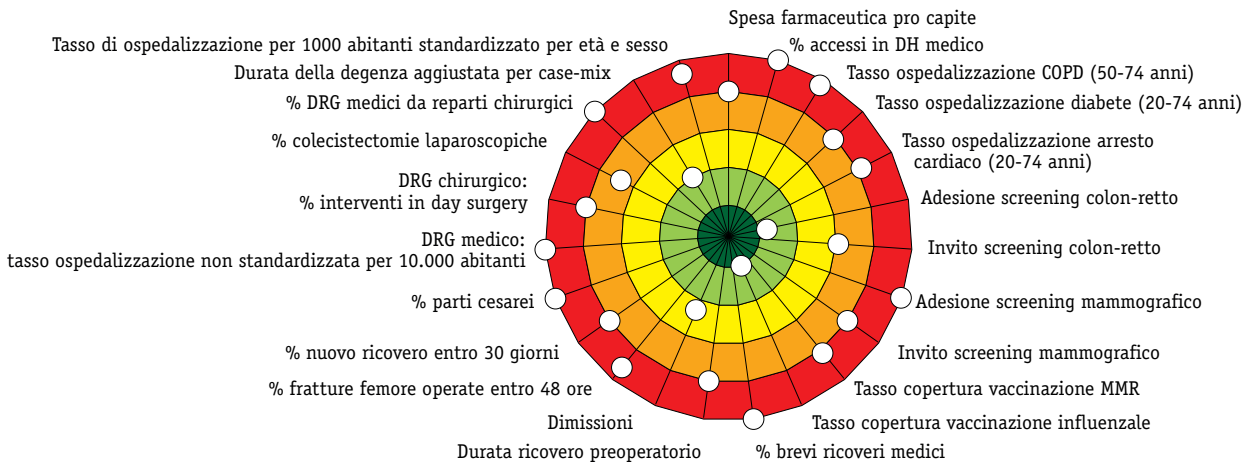
**Regione Veneto 2009**



**Regione Toscana 2009**



**Regione Campania 2009**



mo luogo, considerando l'equità come un valore prioritario e, inoltre, con un processo integrato di pianificazione e controllo del sistema. L'analisi è stata realizzata separatamente per i servizi che hanno un valore standard di riferimento (1 e 2) rispetto a quelli che non lo hanno (servizi di tipo 3 e 4).

Per il primo gruppo sono stati considerati alcuni indicatori che rappresentano sei dimensioni: stato di salute della popolazione, capacità di attuare le strategie sanitarie nei tempi e nei modi appropriati, performance clinica (appropriatezza, qualità, efficacia), efficienza, soddisfazione del paziente, soddisfazione dello staff. Per ogni indicatore viene riportato lo scostamento rispetto allo standard e i risultati vengono pubblicati per permettere ai provider, ma anche ai cittadini, di analizzare lo stato dell'arte dell'offerta dei servizi sanitari nella Regione. Per ogni misura di valutazione vengono calcolati cinque differenti livelli di performance volti a definire la qualità delle prestazioni in ogni struttura sanitaria, dalla peggiore alla migliore. Il metodo di rappresentazione è quello del diagramma a bersaglio, in cui ci si sposta dal livello migliore (verde) a quello peggiore (rosso). A livello nazionale è stata condotta la stessa analisi e confrontati i risultati con le Regioni Veneto e Campania.

Per il secondo gruppo di servizi, gli autori hanno analizzato le schede di dimissione ospedaliera per nove procedure specifiche: angioplastica coronarica, colecistectomia, colectomia, isterectomia, ernia inguinale, sostituzione di ginocchio, sostituzione di anca, tonsillectomia e rimozione delle vene varicose. Il numero di procedure per 100.000 è stato calcolato e aggiustato per età e sesso della popolazione toscana e in seguito è stato misurato il coefficiente di variazione rispetto al numero atteso di dimissioni per ogni intervento.

## RISULTATI

Per quanto riguarda il primo gruppo di servizi, sebbene la Toscana presenti un buon livello di performance, la variabilità geografica suggerisce che ancora dei miglioramenti possono esse-

re raggiunti: alcuni indicatori di performance sono doppi rispetto ad altri (evidenziando una forte differenza fra il valore migliore e quello peggiore). La classifica ha lo scopo, per ogni struttura, di mettere in evidenza le carenze e i punti di debolezza così da promuovere il miglioramento nell'erogazione dei servizi. La variabilità è presente in maniera contenuta entro i confini regionali; tuttavia, quando l'analisi viene condotta a livello nazionale la variabilità aumenta ancora di più evidenziando un netto gradiente Nord-Sud Italia.

Per quei servizi, invece, per i quali non è possibile avere uno standard di riferimento, si rileva che le strutture con un alto (basso) tasso in una procedura non sono in alcun modo associate ad un alto (basso) tasso in altre, mettendo in evidenza che la variabilità potrebbe essere dovuta a comportamenti dei medici che riflettono pratiche personali e mancanza di aderenza a linee guida e protocolli medici. L'intervento che è stato promosso dalle autorità sanitarie regionali è stato quello di calendarizzare degli incontri per stimolare i medici nell'aderenza ai protocolli ma anche nella collaborazione a definire linee guida per i pazienti.

## CONCLUSIONI

Lo scopo del lavoro è stato quello di creare un clima altamente collaborativo fra tutti gli attori del sistema così da ridurre la variabilità nell'erogazione delle prestazioni sanitarie. Nel primo gruppo è stato relativamente più semplice, avendo un termine di paragone nello standard di somministrazione. Nel secondo gruppo gli autori consigliano di coinvolgere di più i pazienti nei processi decisionali e di adottare un approccio basato sulla centralità del paziente. I medici, infatti, sono responsabili non solo del loro rapporto con i pazienti ma anche dell'impatto che le loro azioni hanno sulla salute pubblica. Data l'enorme complessità nella gestione di questa variabilità, una maggiore uniformità può essere conseguita solo se i decisori, i manager e i pazienti collaborano insieme.

*Letizia Orzella*

## Il punto sulle malattie rare

Luzzatto L, Hollak CEM, Cox TM et al

*Rare diseases and effective treatments: are we delivering?*

Lancet 2015, 385: 750-752

Editorial

*Reducing the cost of rare disease drugs*

Lancet 2015, 385: 746

**I**l 28 febbraio 2015 è stata la giornata delle malattie rare, organizzata da EURORDIS, un'associazione non governativa formata da pazienti affetti da malattie rare e dai loro partner. Organizzata per la prima volta nel 2008, l'evento era orientato a sensibilizzare la collettività sul tema delle patologie rare e sull'impatto che esse hanno sulla vita dei malati. L'obiettivo principale della manifestazione è quello di fare in modo che la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità riconosca la rilevanza del fenomeno, attribuendole importanza anche da un punto di vista normativo.

Nel 2000 l'Unione Europea ha introdotto alcune norme che prevedevano degli incentivi per le industrie produttrici di farmaci orfani che avessero introdotto tali medicinali nel mercato e, da allora, 106 farmaci sono stati regolarmente approvati per specifiche patologie rare. Da un lato, i benefici terapeutici sono risultati spettacolari; dall'altro, tuttavia, il prezzo di tali farmaci è lievitato in maniera esponenziale.

Le malattie rare colpiscono milioni di individui

e causano non solo morte ma, in caso di sopravvivenza, anche un notevole carico di malattia (fisico, psicologico e socioeconomico) per i pazienti e per le loro famiglie. Nel corso degli anni sono state individuate circa 7000 malattie rare, per la maggior parte delle quali non esiste un trattamento efficace.

I governi hanno riconosciuto l'impatto di tali malattie, hanno cercato

di promuovere la produzione dei farmaci orfani e le aziende hanno risposto producendo medicinali a prezzi esorbitanti per giustificare i costi legati alla ricerca e allo sviluppo. Ma a differenza di quanto avvenuto per i farmaci oncologici, in cui gli esiti sono o la morte o la guarigione, nel caso dei farmaci orfani la cronicità della patologia può far lievitare i costi del trattamento a livelli spropositati.

Secondo gli autori, tre dovrebbero essere gli obiettivi da seguire per fare in modo che gli incentivi all'industria non determinino degli effetti collaterali inaspettati:

1. una diagnosi certa e un'aderenza completa alla terapia: in questo senso la prescrizione di un nuovo e costoso farmaco dovrebbe essere validata da un centro specializzato nelle patologie rare;
2. una volta definita la diagnosi, il paziente dovrebbe essere inserito in un registro, tenuto da un organismo indipendente, con alta qualità del dato e continuamente aggiornato: un registro infatti ha notevoli vantaggi perché rende possibile il monitoraggio dei pazienti, permette la valutazione dell'efficacia del trattamento e consente anche il confronto fra i pazienti che sono sottoposti al trattamento con quelli che non lo sono;
3. i costi dei farmaci orfani dovrebbero essere negoziati in maniera sistematica: gli oneri sostenuti durante la fase di sviluppo andrebbero rigorosamente documentati, i pazienti correttamente individuati e, infine, un margine di profitto dovrebbe essere opportunamente definito.

I farmaci non sono beni di consumo che possono essere presi o lasciati in base al prezzo: l'imperativo morale da seguire, per tutti gli attori dei sistemi sanitari, è che se esiste un trattamento efficace per un paziente con una patologia definita, deve essere utilizzato. Per millenni le società hanno tradotto gli imperativi morali in norme: rigettare un farmaco orfano efficace sulla base di un precetto economico non è un'opzione. È necessario utilizzare invece la normativa, la forza della persuasione e anche la creatività per muoversi verso una riduzione dei prezzi.

**Letizia Orzella**





## Rapporto costi-benefici della vaccinazione anti-HPV

Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R

*Cost-effectiveness of female human-papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study*  
Lancet Glob Health 2014; 2: e406-414

**L**a vaccinazione contro lo *Human Papillomavirus* (HPV) non è universalmente diffusa soprattutto nei Paesi ove l'infezione è a maggiore incidenza. Questo dipende sia dalle problematiche economiche che interessano oggi molti di questi Paesi sia dall'assenza di stime sui reali benefici di un tale approccio, tanto economici quanto in termini di salute pubblica. Gli autori di questo studio hanno sviluppato e testato, a scopo di validazione scientifica, PRIME, un modello atto a stabilire il rapporto costo-beneficio della vaccinazione anti-HPV in giovani donne non sessualmente attive, in termini di mortalità e di nuovi casi di cancro della cervice.

Questo modello è stato messo a confronto con i dati di alcuni studi pubblicati sul rapporto costi-benefici della vaccinazione anti-HPV (Ginsberg GM, Edejer TT, Lauer JA, Sepulveda C: Screening, prevention and treatment of cervical cancer: a global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2009; 27: 6060-6079; Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M:

Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine* 2013; 31: 3786-804). Gli autori hanno stabilito alcune stime di incidenza e di mortalità per carcinoma della cervice sia nei Paesi in cui la vaccinazione è disponibile (179 Paesi per un totale di circa 58 milioni di dodicenni potenzialmente vaccinabili) sia in quelli in cui non lo è. Secondo il modello PRIME, nella popolazione delle bambine vaccinabili si stima di poter prevenire, se la vaccinazione fosse applicata su larga scala, circa 690.000 nuovi casi di carcinoma della cervice e 420.000 decessi per questa patologia.

Questo dato appare più evidente soprattutto nei Paesi a reddito medio pro capite intermedio/basso e corrisponde a un risparmio netto stimato di circa 4 miliardi di dollari. Il rapporto costi/benefici della vaccinazione è risultato molto elevato in 156 dei 179 Paesi (87%) in cui essa è disponibile. Nei Paesi in cui non esistono campagne di vaccinazione pubblica ci si attenderebbe un numero proporzionalmente maggiore di nuovi casi e di decessi risparmiati rispetto ai Paesi in cui esiste una qualche forma di programma. Questo gap, tuttavia, sembra essersi ristretto a partire dal 2012, quando si è reso disponibile il nuovo vaccino anti-HPV. Secondo il modello PRIME, se all'incirca una settantina di Paesi adottasse a breve termine un programma di vaccinazione pubblica anti-HPV, si stima che da qui al 2070 si potrebbero prevenire fino a 200.000 nuovi casi di carcinoma della cervice e fino a 100.000 decessi dovuti a questa patologia. Gli autori affermano che, probabilmente, i benefici della vaccinazione anti-HPV sono persino sottostimati poiché nel modello PRIME non si tengono in considerazione altri fattori quali la prevenzione delle altre neoplasie HPV-correlate e i costi correlati allo screening per il carcinoma cervicale, che in questo caso diventerebbe poco utile se non addirittura inutile. La vaccinazione anti-HPV, dunque, è sicuramente vantaggiosa ma potrebbe esserlo ancor di più se la maggior parte dei Paesi adottasse campagne di vaccinazione a tappeto o comunque proporzionali rispetto alle loro possibilità economiche.



**Giovanni Mansueto**

UOC Oncologia Medica, Azienda USL Frosinone

## Gli ingredienti chiave per un coinvolgimento efficace del pubblico nelle decisioni di politica sanitaria

Boivin A, Lehoux P, Burgers J, Grol R

*What are the key ingredients for effective public involvement in health care improvement and policy decisions? A randomized trial process evaluation*

Milbank Q 2014, 92: 319-350

**I**l coinvolgimento del pubblico nelle scelte sanitarie sta ricevendo un'attenzione crescente a livello internazionale. Sono però pochi gli studi finalizzati a capire gli ingredienti chiave che rendono i processi di coinvolgimento davvero efficaci rispetto alla capacità del pubblico di influenzare le decisioni finali. A questo scopo Boivin e collaboratori hanno condotto una valutazione qualitativa nell'ambito di uno studio randomizzato a cluster riguardante il coinvolgimento del pubblico nel processo di assegnazione di un ordine di priorità tra una serie di indicatori di qualità in sanità.

Lo studio ha coinvolto sei Centri della Salute e Servizi Sociali (CSSS) di una provincia canadese, randomizzati in un gruppo di intervento (n = 3) e in uno di controllo (n = 3). Nei tre CSSS del primo gruppo è stato attuato un complesso processo di coinvolgimento del pubblico nella decisione finale sugli indicatori più importanti, mentre nei tre CSSS del gruppo di controllo i professionisti hanno deciso da soli la graduatoria. I membri del pubblico coinvolti sono stati 83, di cui circa l'80% pazienti con malattie croniche, mentre i professionisti sanitari (medici, infermieri, manager) sono stati 86. Prima di iniziare, ai professionisti e al pubblico è stata fornita la lista dei 37 indicatori ed è stato loro chiesto di metterli in ordine di importanza, in modo da rilevare i cambiamenti dell'ordine delle priorità dopo il processo di coinvolgimento. In ogni CSSS i membri del pubblico hanno partecipato a un incontro preliminare di preparazione e successivamente a un incontro per assegnare un voto a quelli che a loro avviso erano gli indicatori più importanti. Un terzo incontro è stato fatto riunendo membri del pubblico e professionisti, affinché raggiungessero un accordo e fornissero una lista condivisa di prio-

rità. Alla fine del trial, gli indicatori selezionati insieme al pubblico nel gruppo di intervento si sono rivelati molto diversi da quelli stabiliti dai soli professionisti nel gruppo di controllo. In particolare nel gruppo di intervento si è avuto un cambiamento nella graduatoria espressa dai professionisti sanitari sotto lo stimolo della graduatoria del pubblico, grazie al complesso processo di coinvolgimento e interazione.

La valutazione qualitativa svolta da Boivin e i suoi collaboratori ha come obiettivo la comprensione degli elementi e dei meccanismi chiave che hanno permesso ai membri del pubblico di influenzare le decisioni finali nei tre centri del gruppo di intervento.

### METODI

Gli autori hanno partecipato agli incontri (preparatorio, di confronto tra le parti e di voto finale) organizzati nei CSSS del gruppo di controllo e a ulteriori consultazioni tenute con vari stakeholder nella fase di disegno dello studio e in quella pilota. Ogni incontro è stato videoregistrato per analisi successive e due osservatori hanno preso appunti strutturati per descrivere il contenuto delle decisioni finali dei vari meeting, le argomentazioni utilizzate per arrivare alle decisioni, le interazioni sociali, formali e informali, avvenute tra i partecipanti. Partendo da questo materiale, scritto e videoregistrato, è stata svolta un'analisi qualitativa per evidenziare i fattori che hanno permesso al pubblico di influenzare le decisioni finali.

### RISULTATI

L'analisi ha fatto emergere una serie di ingredienti chiave che, secondo gli autori, hanno aiutato ad aumentare l'influenza del pubblico. Di seguito alcuni tra i più rilevanti.

**Reclutamento.** È importante reclutare rappresentanti del pubblico legati al territorio di riferimento. Durante gli incontri si è infatti notato che i professionisti mostravano più attenzione verso i membri del pubblico con esperienza diretta delle problematiche locali. Nel reclutamento si è cercato di dare una rappre-

sentatività in termini anche di età, sesso, stato di salute e livello socioeconomico, ma si è osservato che membri del pubblico che avevano già avuto esperienze di coinvolgimento in sanità avevano più influenza di altri con meno esperienza.

**Incontri di preparazione per il pubblico.** L'incontro di preparazione dedicato ai soli rappresentanti del pubblico è importante. Ha permesso loro di fare domande e chiarirsi dubbi in un ambiente tra pari, percepito come non ostile, per poi presentarsi più sicuri agli incontri con i professionisti.

**Partecipazione del pubblico a incontri con i professionisti.** Durante lo studio sono stati tenuti in tutto più di 10 incontri pubblico/professionisti tra piccoli gruppi di discussione sugli indicatori, incontri con votazione, etc. In queste occasioni si sono create relazioni informali tra professionisti e pubblico, che hanno poi facilitato la capacità di comunicazione reciproca e di esposizione delle proprie ragioni

e, in ultima istanza, la possibilità del pubblico di influire sulle decisioni finali.

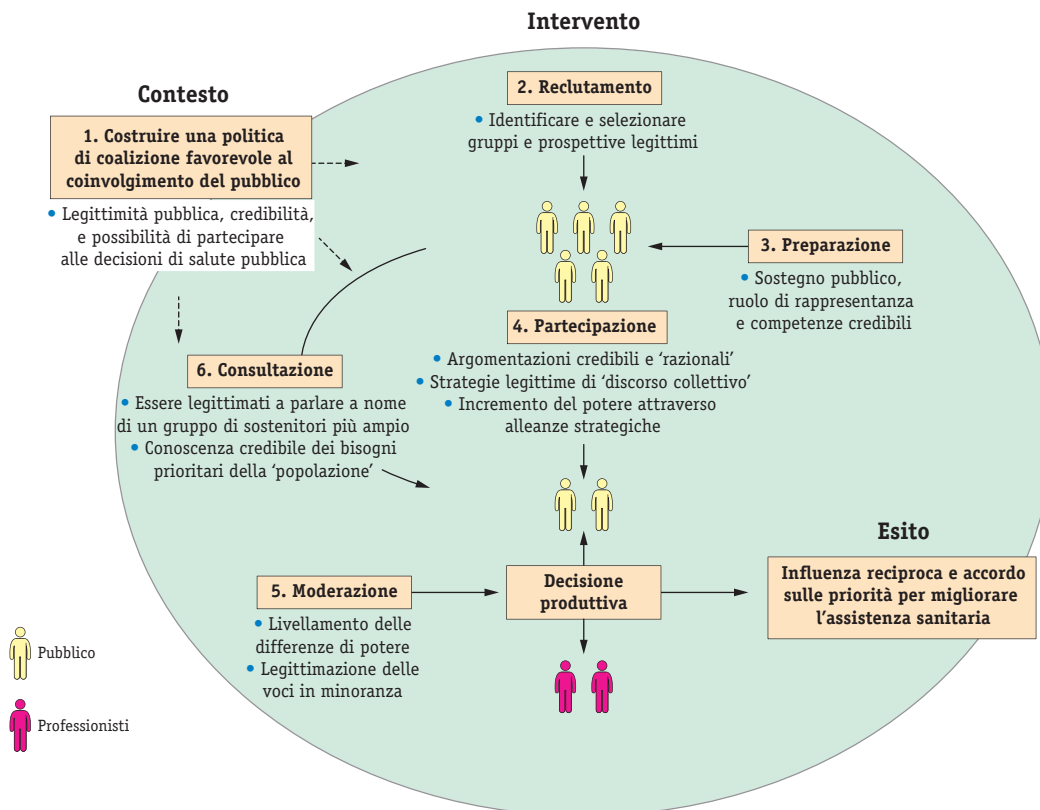
**Moderazione dei gruppi.** La moderazione deve avere l'obiettivo di minimizzare le differenze di potere e l'asimmetria informativa pubblico/professionisti, permettendo al pubblico di avere voce e di esprimere i propri punti di vista.

**CONCLUSIONE**

Boivin e i suoi collaboratori sottolineano come processi di coinvolgimento troppo semplici non garantiscano un coinvolgimento efficace, ma solo di facciata. Vanno perciò progettati percorsi più complessi in cui siano presenti ingredienti chiave come gli incontri preparatori, moderati facendo ricorso alle modalità migliori, con momenti di conoscenza e di condivisione tra pubblico e professionisti, così da dare legittimità e credibilità ai membri del pubblico.

*Alessandra Lo Scalzo*

Elementi chiave degli interventi di coinvolgimento del pubblico nelle decisioni di politica sanitaria.



## Radioterapia dopo mastectomia: una metanalisi per capire quando serve veramente

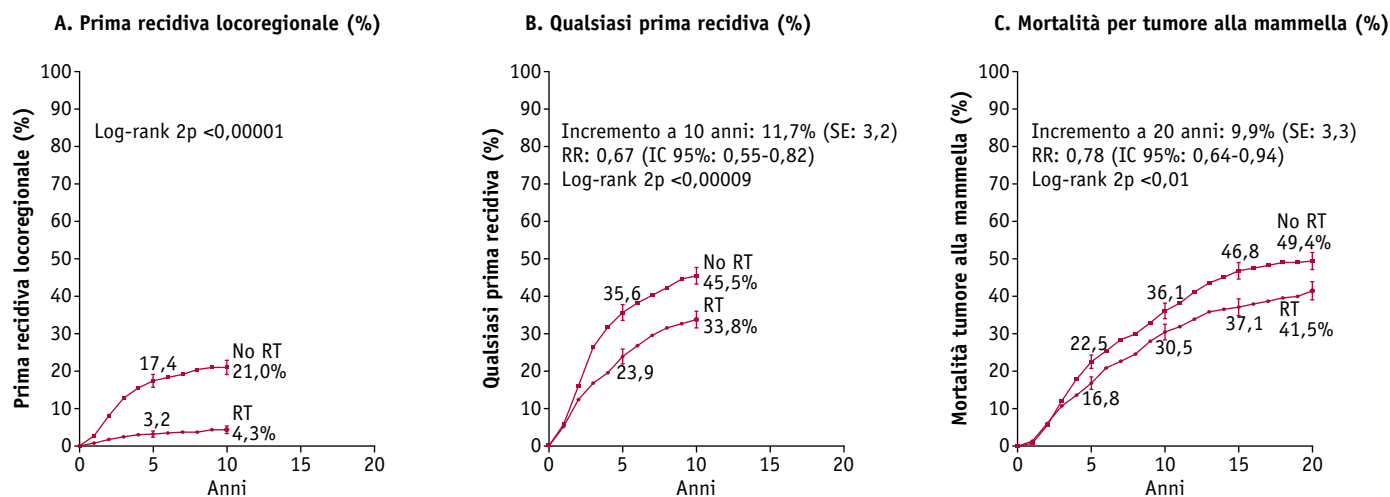
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group  
*Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials*  
 Lancet 2014; 383: 2127-2135

La radioterapia adiuvante dopo mastectomia ha dimostrato negli anni un ruolo fondamentale nel ridurre sia le recidive di malattia che la mortalità cancro-specifica in donne con carcinoma mammario e linfonodi positivi. Questo beneficio è direttamente proporzionale all'estensione della dissezione ascellare, è ormai consolidato nelle donne con almeno quattro linfonodi positivi, mentre è più controverso nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi (Taylor ME, Haffty BG, Rabinovitch R, et al: ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 997-1002).

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ha condotto una metanalisi su

dati individuali di 8135 donne sottoposte a mastectomia e dissezione ascellare più o meno radioterapia adiuvante. Le pazienti facevano parte di 22 studi clinici, iniziati prima dell'anno 2000, in cui vi era una randomizzazione tra radioterapia su parete toracica, cavo ascellare e regione sovraclaveare verso solo follow-up. In questo articolo vengono presentati i dati relativi alle recidive di malattia ad un follow-up di 10 anni e alla mortalità a 20 anni. I parametri di efficacia presi in esame sono stati la mortalità cancro-specifica e la percentuale di recidive di malattia, sia globale che locoregionale. La metanalisi ha confermato l'assenza di benefici significativi da parte della radioterapia nelle pazienti con linfonodi negativi dopo dissezione ascellare estesa, con un incremento della mortalità per ogni causa pari al 23% nelle donne irradiate rispetto a quelle non irradiate ( $p = 0,03$ ). Un sottogruppo di pazienti con linfonodi negativi presenta un beneficio dopo radioterapia, ed è quello delle donne che hanno ricevuto un sampling linfonodale anziché una dissezione ascellare. Tuttavia, questo beneficio è evidente soltanto nella percentuale di recidive e non in termini di mortalità. La metanalisi conferma il netto vantaggio della radioterapia, rispetto ai controlli, nelle pazienti con almeno quattro linfonodi positivi. Le pazienti con 1-3 linfonodi

Effetto della radioterapia dopo mastectomia e dissezione ascellare sul rischio di recidive locoregionali e globali a 10 anni e sul rischio di mortalità per tumore alla mammella a 20 anni.



RT: radioterapia; ES: errore standard; IC: intervallo di confidenza; RR: valore del rischio

positivi, in cui il ruolo della radioterapia adiuvante è più controverso, erano circa 1300. In queste donne la radioterapia ha ridotto del 32% il rischio globale di recidiva ( $p = 0,00006$ ) e del 20% la mortalità tumore-specifica ( $p = 0,01$ ) rispetto a chi non è stato trattato. Nel periodo interessato dagli studi clinici presi in esame la chemioterapia più diffusa era lo schema CMF e la terapia ormonale di scelta era costituita dal tamoxifene. In questa metanalisi il 90-95% delle pazienti con linfonodi positivi aveva ricevuto chemioterapia e/o tamoxifene, per cui gli autori hanno ipotizzato un possibile effetto dei trattamenti sistemici sui dati di efficacia. In realtà, la radioterapia mantiene il suo effetto positivo sulle recidive e sulla mortalità anche nelle pazienti che hanno ricevuto un trattamento sistemico, indipendentemente dal numero di linfonodi positivi.

Attualmente il tumore della mammella è caratterizzato più in dettaglio dal punto di vista biologico e molecolare, il che ha portato alla definizione di gruppi prognostici molto più ristretti. Inoltre oggi, nei paesi industrializzati, si è registrato un complessivo miglioramento delle metodiche diagnostiche, delle tecniche chirurgiche e dei trattamenti locoregionali e sistemici, con una conseguente riduzione ulteriore del rischio complessivo di recidiva e di mortalità del carcinoma mammario. In base a tutto questo, il beneficio assoluto attuale del trattamento radiante postoperatorio potrebbe essere inferiore rispetto a 20 anni fa. D'altra parte, le apparecchiature di ultima generazione e il miglioramento dei piani di irradiazione potrebbero aumentare i benefici del trattamento radiante, minimizzando la tossicità sui tessuti sani. Ciò è vero soprattutto per quanto riguarda la parete toracica, che rappresenta la sede più frequente di ricaduta di un carcinoma mammario dopo mastectomia (Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J: Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomised studies. *JCO* 2006; 24: 2268-75).

**Giovanni Mansueto**

UOC Oncologia Medica, Azienda USL Frosinone

## Nuove prospettive nel trattamento del melanoma avanzato

Robert C. Schachter J, Long GV *et al* for the KEYNOTE-006 investigators

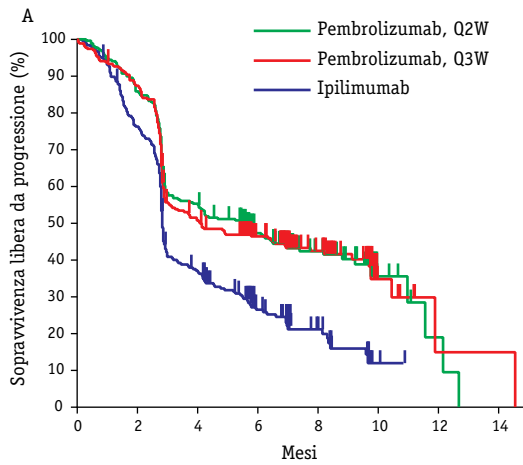
**Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma**

*N Engl J Med* 2015; DOI: 10.1056/NEJMo1503093

**R**ecentemente la terapia medica del melanoma metastatico (MM) ha fatto riscontrare un miglioramento significativo in sopravvivenza, rispetto alle terapie ancillari, da parte di due classi farmacologiche. Da una parte gli inibitori dei cosiddetti checkpoint immunologici CTLA-4 e PD1/PD-L1, anticorpi che agiscono indipendentemente dalla presenza o meno di mutazioni BRAF<sub>V600E</sub>. Dall'altra gli inibitori di BRAF e di MEK, attivi all'incirca nel 50-60% dei pazienti con melanoma portatori di mutazioni BRAF-V600E. Ipilimumab è un anticorpo anti-CTLA-4 ed è attualmente lo standard di trattamento nei pazienti con MM. Pembrolizumab è un anticorpo anti PD-1, già approvato dall'FDA in pazienti già trattati con ipilimumab o anche con un BRAF inibitore, se con la mutazione BRAF V600 positiva. La terapia con pembrolizumab ha l'obiettivo di ripristinare la naturale capacità del sistema immunitario di riconoscere e colpire le cellule tumorali mediante il blocco selettivo del legame del recettore PD-1 con i suoi ligandi (PD-L1 e PD-L2).

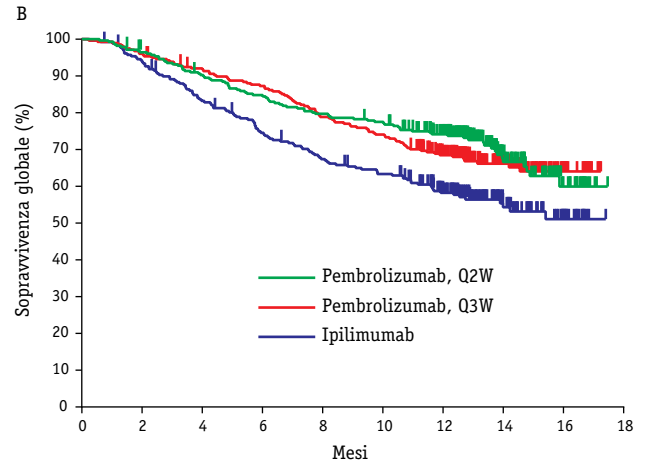
KEYNOTE-006 è uno studio randomizzato di fase III, in aperto, che ha messo a confronto pembrolizumab e ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato non operabile, in stadio III o IV, che avevano ricevuto al massimo un precedente trattamento sistemico. Lo studio ha arruolato 834 pazienti, randomizzati a ricevere pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 oppure ogni 3 settimane, o ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 cicli. I due endpoint primari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). Obiettivi secondari erano il tasso di risposta globale (ORR), la durata della risposta e il profilo di tollerabilità, con un'analisi esplorativa sulla qualità della vita. L'efficacia in termini di risposta è stata valutata alla settimana 12, e poi ogni 6 settimane secon-

Stime Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione al 3 settembre 2014 (A) e della sopravvivenza globale al 3 marzo 2015 (B) nella popolazione intention-to-treat tra i pazienti che ricevono pembrolizumab ogni 2 settimane (Q2W) o ogni 3 settimane (Q3W) o ipilimumab.



Numero a rischio

—	279	231	147	98	49	7	2	0
—	277	235	133	95	53	7	1	1
—	278	186	88	42	18	2	0	0



Numero a rischio

—	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
—	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
—	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

do i criteri RECIST. La valutazione della risposta è stata effettuata in maniera indipendente, centralizzata e in cieco.

Pembrolizumab ha dimostrato una superiorità statisticamente e clinicamente significativa in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione rispetto a ipilimumab. La PFS a 6 mesi è stata del 47,3% e del 46,4% nel gruppo di pazienti trattati con pembrolizumab, rispettivamente, ogni 2 e 3 settimane, contro il 26,5% ottenuto da ipilimumab. La PFS mediana per pembrolizumab è stata di 5,5 e 4,1 mesi, rispettivamente, rispetto ai 2,8 mesi di ipilimumab. La sopravvivenza ad un anno è stata del 74,1% e del 68,4% per pembrolizumab rispetto al 58,2% di ipilimumab, con un incremento superiore al 30%. La sopravvivenza mediana non è stata raggiunta in nessuno dei gruppi di trattamento. Significativamente superiore è stato il tasso di risposte obiettive, che è stato del 33,7% e del 32,9% per i due bracci con pembrolizumab rispetto all'11,9% ottenuto da ipilimumab. Ad un follow-up mediano di 8 mesi più del 90% delle risposte ottenute da pembrolizumab sono ancora in corso. Gli eventi avversi di grado severo sono risultati inferiori nei bracci trattati con pembrolizumab rispetto ai pazienti che hanno ricevuto ipilimumab. Sulla base di questi dati, è stata decisa la chiusura anticipata dello studio Keynote-006. Il Comita-

to Europeo per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell' Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha recentemente espresso parere favorevole su pembrolizumab per il trattamento del melanoma avanzato (non operabile o metastatico) sia come terapia di prima linea sia in pazienti precedentemente trattati. Il parere favorevole del CHMP su pembrolizumab, basato sui dati di oltre 1500 pazienti adulti con melanoma avanzato, sarà ora sottoposto alla revisione della Commissione Europea per l'autorizzazione alla commercializzazione nell'Unione Europea. Pembrolizumab è già approvato dall'FDA per il trattamento di pazienti con melanoma non resecabile o metastatico, già trattati con ipilimumab o anche con un BRAF inibitore, se con la mutazione BRAF V600 positiva.

**Giovanni Mansueto**

UOC Oncologia Medica, Azienda USL Frosinone

## BIBLIOGRAFIA

- McArthur GA, Ribas A. Targeting oncogenic drivers and the immune system in melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 499-506.
- Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med* 2014; 12: 116.

## Insorgenza dei tumori: non è soltanto sfortuna

Tomasetti C. Vogelstein B

*Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions*

Science 2015; 347: 78-81

**S**ecundo uno studio pubblicato su *Science*, il rischio di ammalarsi di cancro sarebbe in buona parte dovuto alla meno prevedibile delle circostanze: la sfortuna. Stando alle parole di Cristian Tomasetti e Bert Vogelstein, ricercatori della prestigiosa Johns Hopkins University, uno stile di vita scorretto, l'esposizione ad agenti ambientali cancerogeni o l'eredità genetica sono fattori responsabili solo di un terzo delle trentuno neoplasie inserite nel modello matematico da loro sviluppato; i restanti due terzi sarebbero causati da sfortunate, e pertanto non prevedibili, mutazioni cellulari. Alla base delle analisi della ricerca vi è il comportamento delle cellule staminali e il loro processo di differenziazione, caratterizzato da un numero pressoché infinito di divisioni cellulari e per tale ragione maggiormente esposto al rischio di una mutazione casuale del DNA. I due ricercatori hanno determinato il numero di divisioni cellulari delle cellule staminali per ogni organo, individuando per alcuni tessuti specifici un rischio più elevato di incorrere in mutazioni geniche ed eventuali trasformazioni neoplastiche ad esse correlate, concludendo come esse contribuiscano al carico globale di tumori in misura maggiore sia dell'ereditarietà che dei fattori ambientali. Per alcuni tipi di tumore, quindi, l'insorgenza sembrerebbe strettamente correlata al caso, rendendo di conseguenza inutile qualunque strategia di prevenzione primaria, e lasciando alla sola diagnosi precoce l'unica forma di prevenzione possibile.

La notizia ha ovviamente fatto il giro del mondo e suscitato notevole scalpore nella comunità medico-scientifica, tentando di minare seriamente le basi su cui nel tempo si è costruita e sviluppata la prevenzione oncologica che conosciamo. Nonostante le cause delle mutazioni genetiche alla base di alcuni tipi di tumore siano tuttora sconosciute, da questo ad indicarne la sfortuna come fattore 'causale' principale

rappresenta un passo altamente rischioso e controproducente da un punto di vista di sanità pubblica, e le critiche, anche da parte delle principali organizzazioni internazionali, non hanno tardato ad arrivare.

I ricercatori dell'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) hanno sottolineato la propria contrarietà a queste dichiarazioni e ribadito l'importanza della prevenzione primaria in ambito oncologico, segnalando inoltre una grave contraddizione con le evidenze epidemiologiche finora raccolte, come anche di diversi limiti metodologici e di bias nelle analisi proposte nello studio<sup>1</sup>. Sembra infatti che lo studio mostri una fotografia piuttosto limitata della patologia oncologica. Innanzitutto analizza soltanto certe tipologie tumorali, alcune ad insorgenza rara, non prendendo in considerazione tumori molto più frequenti come quello della mammella e della prostata. Inoltre, si basa sui tassi di incidenza tumorale calcolati sulla popolazione degli Stati Uniti, non considerando le ben note differenze in termini di incidenza e frequenza per lo stesso tipo tumorale nei diversi Paesi e aree geografiche.

Di fronte a questo acceso dibattito nella comunità scientifica, la stessa rivista *Science*, che ha



divulgato lo studio in questione, ne ha in parte ritrattato le conclusioni pubblicando poco dopo alcune lettere critiche di ricercatori americani ed europei che invitano fortemente alla cautela<sup>2-7</sup>.

Neanche gli autori stessi forse immaginavano che i risultati della loro ricerca potessero essere così sovrainterpretati dall'eco mediatico. A leggere bene i numeri in realtà non emerge quello che ad una impropria interpretazione potrebbe sembrare. Quello che i dati sostengono è che alcuni tessuti vengono colpiti da processi tumorali più spesso di altri e che questa variabilità, a parità di influenze ambientali e genetiche, sarebbe dovuta, per due terzi, alle mutazioni casuali accumulate dalle cellule staminali in replicazione. È importante notare, tuttavia, come questa osservazione spieghi soltanto le differenze di suscettibilità al cancro tra i diversi organi o tessuti, senza dire nulla sulla probabilità di un individuo di sviluppare la malattia<sup>8</sup>. Per cui, preso atto del ben noto contributo che mutazioni genetiche, e loro relative cause, hanno nello sviluppo di una neoplasia, appare scorretto addebitare semplicemente al caso parte della cancerogenesi tuttora sconosciuta: sarebbe fuorviante e potrebbe portare a una diminuzione degli sforzi tuttora messi in

gioco per identificare le cause dei tumori e prevenirli efficacemente.

**Elia Ferroni**

*Sistema Epidemiologico Regionale (SER)*

*Regione Veneto*

## BIBLIOGRAFIA

1. Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro - IARC, comunicato stampa n. 231, 13 gennaio 2015.
2. Wild C, Brennan P, Plummer M et al. Cancer risk: role of chance overstated. *Science* 2015 Feb 13; 347 (6223): 728.
3. O'Callaghan M. Cancer risk: accuracy of literature. *Science* 2015 Feb 13; 347 (6223): 729.
4. Song M, Giovannucci EL. Cancer risk: many factors contribute. *Science* 2015 Feb 13; 347 (6223): 728-729.
5. Gotay C, Dummer T, Spinelli J. Cancer risk: prevention is crucial. *Science* 2015 Feb 13; 347 (6223): 728.
6. Potter JD, Prentice RL. Cancer risk: tumors excluded. *Science* 2015 Feb 13; 347 (6223): 727.
7. Ashford NA, Bauman P, Brown HS, et al. Cancer risk: role of environment. *Science* 2015 Feb 13; 347 (6223): 727.
8. Vineis P. Che sfortuna! L'articolo è sbagliato. Disponibile online al seguente indirizzo: <http://www.scienzairete.it/contenuto/articolo/paolo-vineis/che-sfortuna-larticolo-e-sbagliato/gennaio-2015>.

**NONAUSEA.IT**

Nonausea.it è un sito interamente dedicato ai pazienti affetti da Nausea e Vomito indotti da chemioterapia (CINV) nel quale potrai trovare tanti servizi e progetti utili durante il periodo delle cure, anche grazie all'aiuto di esperti online pronti a rispondere alle tue domande.

**Alcuni tra i servizi e i progetti di Nonausea:**

- ON COOKING**  
Ricette gustose consigliate per attenuare alcuni tra gli effetti collaterali più comuni della chemioterapia.
- CHIEDI ALL'ESPERTO**  
Hai domande sugli effetti collaterali della tua chemio o di quella di un tuo amico o familiare? Su nonausea.it è a tua disposizione un esperto online.
- LEZIONI DI BELLEZZA**  
Un video tutorial su trucco, painting e foulard svela i segreti per mantenere al meglio la femminilità, nonostante gli effetti collaterali della chemioterapia.
- INSIEME: il cortometraggio** tratto dalle vostre storie "Insieme", un corto che ha emozionato il Festival del Cinema di Venezia, che racconta la quotidianità e i problemi di una giovane donna colpita da tumore.

**NONAUSEA.IT**

Il sito dedicato ai pazienti affetti da nausea e vomito indotti da chemioterapia

Da oggi arricchito con una nuova sezione dedicata ad ON COOKING e alle molte ricette pensate apposta per te!

Rivalizzato con il sostegno del dipartimento di Oncologia all'università di Padova da **Alessandro Casati**, Professore Associato di Nutrizione Umana, Direttore UO Nutrizione Clinica, AOU Careggi, UNIFI, Direttivo SINU.

In abbinamento alle specifiche terapie di supporto, le ricette di ON COOKING sono state pensate per aiutarti a gestire al meglio gli effetti collaterali della chemioterapia.

**NONAUSEA.IT**

Nella sezione ON COOKING del sito [www.nonausea.it](http://www.nonausea.it) è possibile trovare ricette gustose e facili da preparare, consigliate per attenuare alcuni degli effetti collaterali più comuni della chemioterapia, come anemia, diarrea, nausea e vomito, stitichezza e stomatite.

Consulta il sito, trova la ricetta più adatta a te, guarda le video-ricette e segui i preziosi consigli dello chef **Mar Marzola**.

Scarica le nostre ricette e divertiti nel prepararle

Raviolo con tuorlo fondente, ricotta e foglie di rapa, pizza integrale con broccoli, porri, speck, pinoli e mozzarella, torta di mele e cannella... sono solo alcune delle ricette che stuzzicheranno il tuo palato e la tua fantasia.

Ogni ricetta è spiegata passo per passo e potrai scoprire per quale effetto collaterale è consigliata nella sezione **Lo sai che?**

Nella sezione **Per Saperne Di Più** troverai utili informazioni sulle proprietà nutritive degli ingredienti usati nelle ricette.



# ANTIBIOTICORESISTENZE E INFEZIONI OSPEDALIERE

## LE STRATEGIE PER INTERVENIRE

*Il fenomeno della resistenza agli antimicrobici (RAM), e in particolare quello della resistenza dei batteri agli antibiotici, è aumentato considerevolmente negli ultimi anni fino a rappresentare una vera e propria emergenza. La velocità alla quale vengono scoperte nuove molecole si è infatti drasticamente ridotta, mentre l'impiego di antibiotici è in costante aumento in tutti i Paesi del mondo. In questo dossier un approfondimento su questo argomento attraverso gli interventi di Annalisa Pantosti (Istituto Superiore di Sanità), Maria Teresa Cuppone (Policlinico San Donato), Sabrina Nardi e Cristiana Montani Natalucci (Cittadinanzattiva e Tribunale dei Diritti del Malato).*

### **Coordinationamento dei programmi di sorveglianza, ricerca e informazione: le armi dell'Istituto Superiore di Sanità per fronteggiare il fenomeno**

*A colloquio con **Annalisa Pantosti**  
Direttrice del Reparto Dipartimentale MIPI -  
Malattie batteriche, respiratorie e sistemiche,  
Istituto Superiore di Sanità*

**Quali sono gli strumenti utilizzati per avere un quadro epidemiologico attendibile delle antibioticoresistenze a livello ospedaliero?**

La situazione dell'antibioticoresistenza a livello ospedaliero è molto complessa e articolata a seconda del tipo di ospedale, tipo di reparto e caratteristiche dei pazienti. I laboratori di microbiologia degli ospedali hanno sistemi in grado di riconoscere l'emergenza di resistenze particolarmente pericolose o diffusibili e possono quindi inviare rapidamente allerte ai medici in corsia e al Comitato per il Controllo delle Infezioni (CIO), del quale tutti gli ospedali sono o dovrebbero essere dotati. Un quadro più vasto e completo si può ottenere aggregando i dati degli ospedali/aziende ospedaliere, e alcune Regioni si stanno muovendo in tal sen-

so, dando priorità ad alcuni tipi di infezioni più rilevanti. La sorveglianza nazionale dell'antibioticoresistenza (AR-ISS) utilizza invece un sistema sentinella, che cioè si basa su un numero limitato di ospedali che inviano i dati di antibioticoresistenza con continuità, in modo che si possano analizzare i trend nel tempo. Accanto a strumenti prettamente epidemiologici, va però ricordato che il fenomeno dell'antibioticoresistenza va analizzato anche con le moderne tecniche molecolari di laboratorio. È importante riconoscere non solo che un batterio è resistente, ma anche con quale meccanismo è diventato resistente, e riconoscere i ceppi batterici resistenti più diffusivi che pongono maggior rischio per i pazienti.

**È possibile individuare in Italia Regioni nelle quali il fenomeno si manifesta in modo più critico rispetto ad altre? Se sì, come si spiega questa differenza?**

Non direi che il fenomeno è più critico in alcune Regioni rispetto alle altre, perché ormai, soprattutto a livello ospedaliero, l'antibioticoresistenza è drammaticamente diffusa su tutto il territorio nazionale. Piuttosto ci sono Regioni più attente al fenomeno rispetto ad altre e che producono e pubblicano dati sull'antibioticoresistenza a livello regionale. Se da una Regione non provengono 'allarmi' sull'antibioticoresistenza non vuol dire che il problema non esiste, ma semplicemente che non è stato preso in considerazione e affrontato.

Le Regioni più virtuose sono quelle che riconoscono la drammaticità del fenomeno nelle loro strutture sanitarie, e si sono dotate di strumenti per misurarlo. È auspicabile che riescano anche a mettere in atto programmi di controllo per contenerlo.

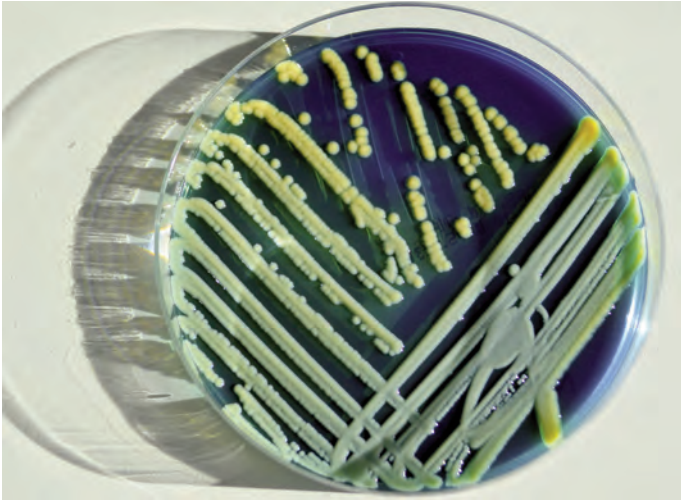
**Esiste un progetto di sviluppo di un registro nazionale delle antibioticoresistenze coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità?**

L'antibioticoresistenza non è una patologia particolare che può essere catalogata in un registro. Qualsiasi tipo di infezione può essere antibioticoresistente e ogni tipo di batterio può divenire resistente ad uno o più antibiotici. Quindi è più utile focalizzarsi su alcuni tipi di infezioni o alcuni tipi di batteri resistenti di particolare importanza clinica. Ad esempio, il Ministero della Salute ha istituito con una circolare una sorveglianza ad hoc delle batteriemie sostenute da *Klebsiella* resistenti ai carbapenemi. Questa specie di batteri resistenti è particolarmente diffusa nel nostro Paese e responsabile di infezioni difficilmente trattabili perché resistenti praticamente a tutti gli antibiotici disponibili. Un

## Antibioticoresistenza: le strategie da attuare negli ospedali

A colloquio con **Maria Teresa Cuppone**

Direttore Sanitario, IRCCS Policlinico San Donato



altro esempio è la sorveglianza che si fa in Italia della tubercolosi multiresistente. Per entrambe queste sorveglianze 'speciali' l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) funge da raccordo. Questo stesso modello potrebbe estendersi anche ad altre infezioni antibioticoresistenti di particolare rilevanza clinica.

**Quali altre attività l'Istituto Superiore di Sanità ha già avviato o intende avviare nel prossimo futuro per arginare questo problema di salute pubblica, che sta assumendo le dimensioni di una vera e propria emergenza?**

Da molti anni l'ISS ha affrontato il problema dell'antibioticoresistenza investendo risorse economiche e umane in questa tematica con il supporto del Ministero della Salute. Oltre a coordinare la sorveglianza nazionale dell'antibioticoresistenza AR-ISS, che è attiva dal 1999 e invia i dati di antibioticoresistenza alla rete EARS-Net dell'ECDC di Stoccolma, sono molti gli studi di sorveglianza, sia in campo umano che veterinario, di cui l'Istituto è punto focale. Per quanto riguarda la ricerca, bisogna ricordare che è stato brevettato in ISS un sistema originale per la tracciabilità dei plasmidi, che sono i più importanti diffusori di resistenza batterica. Inoltre l'ISS partecipa attivamente con propri finanziamenti all'iniziativa europea JPI-AMR, che indirizza e organizza la ricerca sull'antibioticoresistenza in Europa. Ultimo punto, non meno importante degli altri, le attività di comunicazione: l'ISS è stato promotore della Prima Giornata Europea degli antibiotici, nel 2008, insieme a Ministero della Salute e AIFA. L'appuntamento viene rinnovato ogni anno, nel mese di novembre, per sensibilizzare gli operatori sanitari e la popolazione generale sul problema dell'antibioticoresistenza e sulla necessità di un uso razionale degli antibiotici. È necessario che queste attività continuino rafforzate nel futuro perché il fenomeno dell'antibioticoresistenza va combattuto su più fronti se vogliamo veramente arginarlo. ■ ML

**Le antibioticoresistenze sono oggi un allarme a livello mondiale. Con riferimento specifico al contesto ospedaliero e alla sua diretta esperienza, condivide questa preoccupazione?**

La presenza di microrganismi multiresistenti a farmaci (MDRO) negli ospedali per acuti è da anni una problematica che interessa sia gli organi di *governance*, quali le Direzioni Sanitarie, i Comitati di Controllo per la Lotta alle Infezioni (CIO), per la gestione del Rischio Clinico, per la redazione dei Prontuari Terapeutici e così via, sia specifiche Unità Operative più direttamente coinvolte. Tra queste sicuramente le terapie intensive e altre aree critiche, ma anche aree di degenza di pazienti defedati (oncologia, medicina interna, geriatria, dialisi) o a scarsa immunocompetenza (alcuni pediatrici, ematologici, etc).

**Quali le principali problematiche su questo tema nella struttura che dirige?**

La prevalenza di pazienti ricoverati con problematiche infettive dovute a MDRO è niente in confronto al numero di pazienti anche solo colonizzati da parte degli stessi microrganismi. Questi pazienti provengono per lo più da altri livelli di assistenza, non solo ospedaliera ormai, ma anche di tipo sociosanitario, e non sempre lo status di colonizzato o infetto da MDRO è noto al momento dell'accettazione, programmata o in urgenza che sia. Così, secondo le linee guida internazionali di riferimento, provvediamo ad effettuare esami colturali in sorveglianza attiva (ASC) su alcune categorie di pazienti a maggior rischio al momento del ricovero, in modo da poter implementare le precauzioni di isolamento per contatto indicate. L'isolamento di un numero rilevante di pazienti anche solo colonizzati riduce il numero dei posti letto disponibili e, di conseguenza, rallenta gli accessi in ospedale, specie da Pronto Soccorso; fortunatamente in quest'ultimo periodo sembra essersi risolto l'altro collo di bottiglia, quello che rendeva problematica la dimissione dei pazienti colonizzati verso altre strutture, specie sociosanitarie, che non sempre erano pronte a gestirne l'isolamento.

**Quali strategie si possono attuare a livello ospedaliero per arginare la problematica delle antibioticoresistenze?**

## Le infezioni ospedaliere e l'impegno di Cittadinanzattiva

Secondo le linee guida internazionali sono sette le categorie di intervento da attuare per controllare la diffusione dei microrganismi multiresistenti in ospedale: Misure di governance e di monitoraggio, Formazione, Utilizzo giudizioso degli antibiotici, Sorveglianza, Precauzioni di isolamento appropriate, Pulizia e sanificazione ambientale, Decolonizzazione. Ognuna di queste categorie ha due livelli di applicabilità: il livello avanzato si attiva quando la prevalenza dei microrganismi multiresistenti a farmaci e l'incidenza di nuovi casi attribuibili agli stessi MDRO non diminuiscono nonostante l'applicazione delle misure di primo livello o quando si identifichi in una Unità Operativa (o in ospedale in genere) un'epidemia dovuta a MDRO.

**L'OMS ha recentemente stimolato l'industria a impegnarsi per trovare nuovi agenti antifettivi.**

**Alla luce dell'esperienza nell'ospedale che dirige, ritiene sia importante l'introduzione di innovazioni farmacologiche in grado di aggredire batteri resistenti e di rispondere sempre meglio alle specifiche esigenze di cura del paziente?**

Avere a disposizione medicinali antifettivi di nuova generazione può essere importante per i pazienti infetti, con un quadro clinico severo, che non rispondano alle terapie ad oggi disponibili.

Questo può essere particolarmente vero per alcuni MDRO: per esempio, la *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemi è responsabile di un eccesso di mortalità rispetto a quella attribuita a ceppi sensibili. Nondimeno va considerato che molti pazienti rispondono adeguatamente a terapie antibiotiche, anche con medicinali già disponibili, qualora la scelta della combinazione di farmaci e delle specifiche posologie sia appropriata e guidata da un parere specialistico.

**Ritiene che farmaci innovativi più potenti e selettivi, oltre a migliorare la salute pubblica, potrebbero dare un contributo alla razionalizzazione dei costi complessivi legati alle problematiche delle infezioni ospedaliere?**

L'introduzione di nuovi farmaci potrebbe inizialmente ridurre i costi di gestione legati alle infezioni ospedaliere, permettendo per esempio di ridurre la durata delle degenze, la necessità di isolamento e, in un'ottica più allargata, le dimissioni verso strutture protette.

Tuttavia, come abbiamo imparato negli ultimi anni, la mancata *governance* dell'utilizzo di nuovi antibiotici con metodi quali una corretta *stewardship* e la responsabilizzazione del clinico rischia di selezionare ceppi resistenti ai nuovi farmaci con un conseguente impatto negativo sulla salute pubblica. ■ ML

Con il termine 'infezioni ospedaliere' si intendono tutte le infezioni che al momento del ricovero non sono manifeste né in incubazione, ma che insorgono durante o dopo l'ospedalizzazione, e da questa sono determinate. Le infezioni acquisite in ospedale comprendono anche quelle che il personale ospedaliero può contrarre nell'assistenza ai malati.

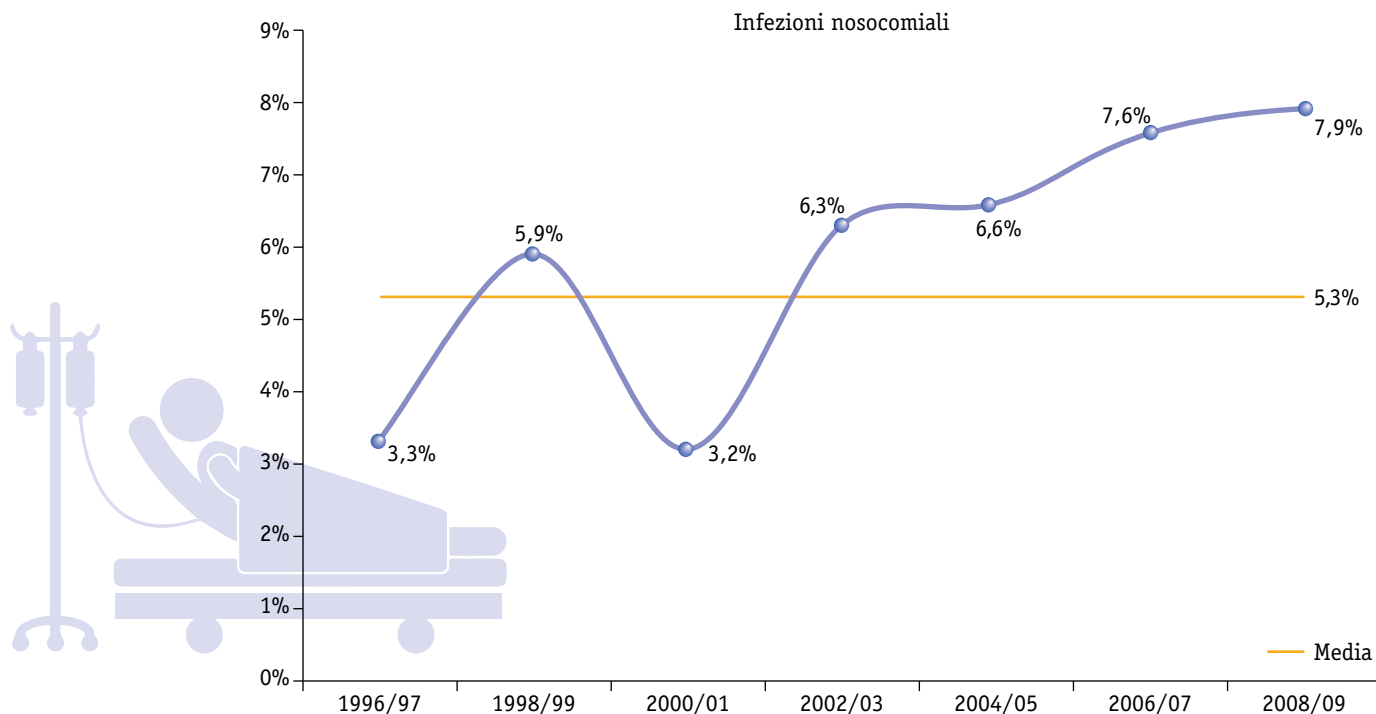
Queste infezioni sono la complicità più frequente e grave dell'assistenza sanitaria, e sono state dichiarate dall'OMS un problema rilevante per la salute pubblica; hanno infatti un forte impatto sulla salute dei cittadini, oltre che un considerevole costo economico.

Uno studio del Ministero della Salute risalente al 2007 evidenzia che in Italia ogni anno si verificano dalle 450.000 alle 700.000 infezioni in pazienti ricoverati in ospedale, e che queste attengono soprattutto ad infezioni sistemiche, infezioni dell'apparato urinario, dell'apparato gastroenterico, dell'apparato respiratorio, del sito chirurgico, della cute. Si stima inoltre che circa il 30% di tali infezioni sia potenzialmente prevenibile (135-210.000) e che sia direttamente causa di decessi nell'1% dei casi (vi sarebbero, quindi, circa 1350-2100 decessi prevenibili in un anno).

Contrarre un'infezione correlata all'assistenza comporta un peggioramento della salute del paziente, sofferenza e dolore, rischio della vita, con costi sociali per la perdita di giornate lavorative e spesso con aggravii che ricadono sui familiari per l'assistenza. Inoltre, va considerato anche il costo aggiuntivo per il prolungamento della degenza, degli esami diagnostici e delle terapie aggiuntive. Sono aggravii di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale, che solo relativamente al prolungamento della degenza si possono stimare tra i 500-2000 euro al giorno.

I reparti più a rischio sono quelli adibiti alle terapie intensive, ai trapianti, all'oncologia, alla cura dei pazienti emodializzati e emato-oncologici, nei quali sono ricoverate persone che spesso presentano un sistema immunitario depresso. Hanno la loro rilevanza, come prevalenza di aree a rischio, anche le sale operatorie, i reparti di cardiocirurgia, patologia neonata-

Trend delle segnalazioni sulle infezioni ospedaliere effettuate dai cittadini dal 1996 al 2009. Fonte: Rapporto Pit Salute 2012.



### RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI: LE PROPOSTE DEL REGNO UNITO

Anche il governo britannico ha fatto proprio l'allarme per le conseguenze sanitarie del fenomeno dell'antibioticoresistenza, tanto che l'ultimo rapporto del Dipartimento Nazionale sul Rischio delle Emergenze Civili (**National Risk Register of Civil Emergencies**) ha incluso anche i rischi della resistenza antimicrobica tra le varie emergenze da tenere in considerazione oltre al terrorismo, ai disastri naturali, alle epidemie e ai conflitti.

Le cifre citate fanno sicuramente paura: da qui a vent'anni il rischio di una vera e propria epidemia di resistenza agli antibiotici potrebbe colpire 200.000 cittadini del Regno Unito, provocando la morte di almeno 80.000 individui. Tra i batteri che più preoccupano la comunità scientifica vi sono *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*.

“Senza antibiotici efficaci – spiega il governo britannico nel Rapporto – anche la chirurgia minore e le operazioni di routine potrebbero diventare procedure ad alto rischio, con conseguente aumento della durata della malattia e della mortalità prematura. Gran parte della medicina moderna (per esempio, quella che coinvolge i trapianti di organo, la chirurgia intestinale e alcuni trattamenti tumorali) potrebbe diventare molto pericolosa a causa del rischio di infezioni. Le stesse pandemie influenzali diventerebbero più gravi, senza la possibilità di disporre di trattamenti efficaci”.

Queste stesse previsioni sono state confermate anche dalla relazione di Jim O'Neil, economista inglese incaricato da David Cameron lo scorso anno di analizzare il rischio da antibioticoresistenza.

Nella review **Tackling a global health crisis: initial steps**, pubblicata a febbraio di questo anno, O'Neil individua cinque azioni fondamentali da intraprendere nel Regno Unito e non solo. ■ ML

1. Istituire un fondo dedicato all'innovazione per incrementare la ricerca a livello globale contro le antibioticoresistenze.
2. Assicurarsi che si stia ottenendo il massimo dai farmaci esistenti.
3. Migliorare l'uso della diagnostica, dove questo può fare la differenza.
4. Attrarre e far crescere nel proprio Paese team di professionisti esperti e dalle competenze scientifiche elevate.
5. Rinnovare e migliorare i sistemi di sorveglianza della resistenza ai farmaci a livello mondiale.

le, neurochirurgia, chirurgia generale e di urgenza, medicina interna geriatrica, pneumologia, ortopedia e traumatologia.

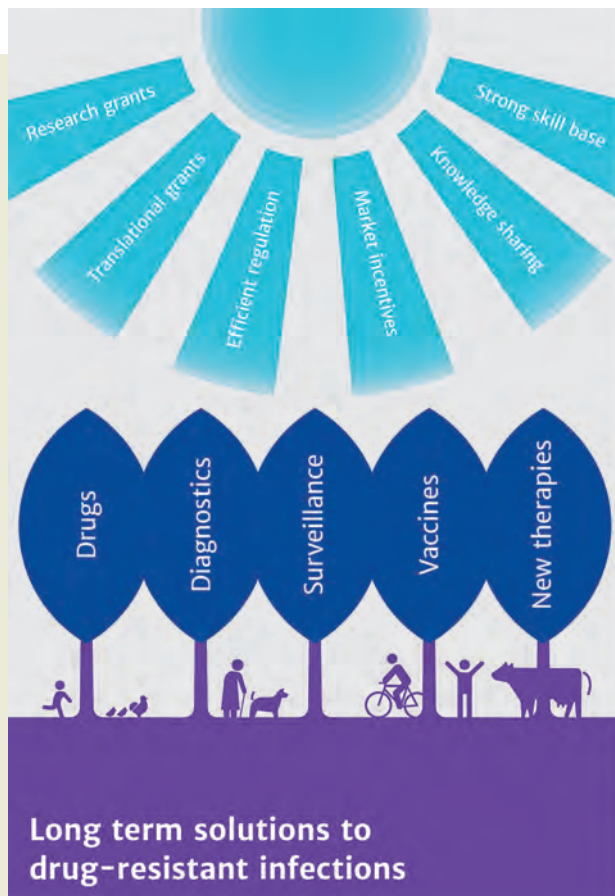
Cittadinanzattiva da sempre è attenta al fenomeno delle infezioni ospedaliere. Il Pit salute infatti monitora anche questo aspetto grazie alle segnalazioni dei cittadini. Dal *Rapporto Pit Salute 2012* si evince come le segnalazioni dei cittadini sulle infezioni ospedaliere abbiano avuto un trend in crescita dal 1996 al 2009, superando il 10% delle segnalazioni relative all'area del sospetto errore diagnostico-terapeutico e più in generale sulla sicurezza (10,2% nel 2009, +4,1% sul 2008 e +4,9% sul periodo 1996/2009).

E proprio a partire dalle segnalazioni dei cittadini sul tema delle infezioni nosocomiali, Cittadinanzattiva si è impegnata e ha rilevato i nodi critici da affrontare realizzando una raccomandazione civica destinata ai vari attori del sistema.

Il tema della prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza rappresenta una sfida per il nostro Servizio Sanitario Nazionale. Abbiamo a disposizione tutte le informazioni per limitarle e prevenirle, ma molto spesso restano sulla

carta e ci rimettono tanto i cittadini quanto il Servizio Sanitario Nazionale. Il cittadino perché ne subisce le conseguenze, spesso fortemente invalidanti, e ne sostiene i costi diretti e indiretti; il servizio sanitario perché vede lievitare i costi. A causa delle infezioni, la degenza può prolungarsi di qualche giorno fino a settimane o anche mesi. In un momento in cui la degenza viene limitata allo stretto indispensabile e gli interventi si fanno anche in *day surgery* è ancora più importante prevenire le infezioni: il rischio è che la persona scopra al rientro a casa di aver contratto un'infezione e che si trovi da solo a gestire il problema, anche perché di fronte ad alcune situazioni perde la fiducia nella struttura che ha generato quel problema. Per questo Cittadinanzattiva ha messo a punto un monitoraggio civico, da cui ha poi elaborato la Raccomandazione Civica sull'argomento. L'attività è stata realizzata in 24 strutture ospedaliere in 12 Regioni, oltre 140 reparti di degenza, aree comuni, sale e blocchi operatori monitorati (oltre 50) e interviste a pazienti, operatori sanitari (medici e infermieri), direttori sanitari, responsabili prevenzione e protezione.

Dai questionari e dal monitoraggio è emerso che nel 46% delle strutture esaminate vi sono difficoltà da parte dei sanitari nel documentare con sistematicità i casi conclamati di insorgenza di infezioni correlate all'assistenza. Nel 55% delle strutture si è notata la mancanza di appositi registri nei quali riportare eventi sentinella. Nonostante la presenza di programmi di raccolta dati sulle infezioni, mancano studi sull'incidenza nel 31% e nella prevalenza nel 24%. Dai dati pervenuti si è evidenziato che nonostante l'esistenza di norme, linee guida e procedure codificate di prevenzione delle infezioni ospedaliere, nella realtà queste spesso non vengono messe in pratica correttamente. I corsi di formazione sono talvolta carenti. Solo il 61% dei sanitari afferma di aver seguito un corso di formazione negli ultimi 2 anni ed il 31% dichiara di non averlo fatto negli ultimi 5 anni. L'aspetto della corretta pulizia e sanificazione degli ambienti sanitari è ancora per alcuni versi carente. Il 69% delle strutture effettua controlli sulle procedure di pulizia e disinfezione ma non sempre questi sono adeguati a prevenire le infezioni. Il 62% delle strutture utilizza tecnologia manuale e solo il 15% tecnologie di decontami-



nazione automatica. Dall'analisi è emersa la necessità di maggiore informazione e coinvolgimento dei cittadini, perché diventino più consapevoli dei rischi e delle azioni che possono adottare per prevenirli. Il 47% delle strutture monitorate dichiara di non avere programmi di comunicazione del rischio infettivo rivolto al paziente e ai suoi familiari.

La Raccomandazione civica riguarda quindi: l'attenzione alla documentazione del fenomeno, a partire dalla cartella clinica; la formazione, l'applicazione e il controllo periodico del corretto uso delle procedure; l'attenzione alla pulizia e alla sanificazione ambientale e all'utilizzo di tecnologie innovative di prevenzione; l'informare i cittadini su comportamenti da adottare per contribuire alla sicurezza e alla prevenzione delle infezioni.

Oltre a questa attività sulle infezioni nosocomiali, Cittadinanzattiva si è sempre impegnata promuovendo il tema della sicurezza con altre campagne e progetti. Solo per citare i più recenti indichiamo: la Carta della qualità in chirurgia, la Carta della qualità in medicina interna, la Carta della qualità nella cartella clinica e per ultima la Guida operazione sicurezza. L'obiettivo della Guida in particolare è stato quello di rilanciare il tema della sicurezza in chirurgia, fornendo ai cittadini consigli pratici e informazioni su diritti, normative, procedure e aspetti della sicurezza nell'ambito degli interventi chirurgici. Ad esempio: scegliere la struttura nella quale operarsi prestando ascolto ai consigli del medico di famiglia più che al passaparola, e consultando la Carta dei servizi: questa ci aiuta a conoscere l'organizzazione dei reparti, gli standard e gli impegni, le tipologie di prestazioni, i tempi di attesa, le dotazioni strumentali e le tecniche operatorie della struttura scelta. Siamo dell'idea che l'empowerment dei cittadini sul tema della sicurezza può e potrà contribuire fattivamente al suo pieno perseguimento.

**Sabrina Nardi<sup>1</sup> e Cristiana Montani Natalucci<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Vice Coordinatore Nazionale, Tribunale per i Diritti del Malato;

<sup>2</sup>Senior Project Manager, Cittadinanzattiva

## L'ALLARME DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ

Solo un quarto dei Paesi che hanno risposto a un sondaggio promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ha avviato piani nazionali per preservare l'azione di farmaci antimicrobici come gli antibiotici, tutti gli altri devono ancora avviare azioni specifiche. È quanto emerge dal nuovo rapporto dell'Oms **Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance**, rilasciato a distanza di un anno dal primo Rapporto globale sulla resistenza antibiotica pubblicato dalla stessa organizzazione a aprile 2014.

I risultati del sondaggio, se da un lato sottolineano che molti governi si sono impegnati ad affrontare il problema, rivelano che esistono importanti lacune nelle azioni da intraprendere per prevenire l'abuso di antibiotici e ridurre la diffusione della resistenza agli antibiotici in tutte e 6 le regioni geografiche diseguate dall'OMS.

Keiji Fukuda, Vice Direttore Generale per la Sicurezza Sanitaria dell'OMS, ha ribadito che "Quella delle malattie infettive è una delle sfide più grandi che l'umanità deve affrontare. Tutti i tipi di microbi, tra cui molti virus e parassiti, stanno diventando resistenti ai farmaci. Questo sta accadendo in tutte le parti del mondo, per cui tutti devono fare la loro parte per affrontare questa minaccia globale".

L'indagine, condotta in 133 Paesi nel 2013 e nel 2014, è la prima a presentare un quadro delle politiche attuate dai governi per rispondere a questo fenomeno. Tra i 29 Paesi dell'Unione Europea, l'Italia è tra i primi cinque con ceppi batterici comuni e aggressivi, come *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, e *Pseudomonas aeruginosa*, altamente resistenti a diverse cure antibiotiche. Inoltre, preceduta da Grecia, Francia, Romania e Belgio, l'Italia occupa il quinto posto nel consumo di antibiotici, il cui abuso è tra le principali cause del fenomeno. ■ ML



# FARMACI ORFANI

## Prima parte

### Introduzione

Il farmaco orfano è un prodotto potenzialmente utile per trattare una malattia rara, ma non avendo un mercato sufficiente per ripagare le spese del suo sviluppo, manca l'interesse da parte delle industrie farmaceutiche ad investire in un medicinale destinato a pochi pazienti nonostante risponda ad un effettivo bisogno di salute pubblica. Il farmaco è allora senza sponsor, cioè orfano. Le malattie rare sono definite tali per la loro bassa frequenza nella popolazione: in Europa, ad esempio, una malattia è considerata rara se colpisce meno di 1 abitante su 2000. Lo status di orfano viene conferito al fine di incoraggiarne lo sviluppo, nonostante risulti, dal punto di vista dei costi, insufficientemente remunerativo per le aziende farmaceutiche, se sviluppato in circostanze normali. Di conseguenza, il mercato potenziale per il trattamento con nuovi farmaci è anch'esso limitato e l'industria farmaceutica subisce in realtà una perdita finanziaria, poiché non ha la possibilità di recuperare il capitale investito per la sua ricerca. L'impegno economico per la commercializzazione di questi farmaci, essendo importante e rischioso, deve allora essere incoraggiato da leggi specifiche. Ad oggi, nel mondo, il numero di malattie rare per le quali non esiste una cura è stimato tra 4000 e 5000 circa e da 25 a 30 milioni sarebbero le persone interessate da queste patologie in Europa. Questi pochi dati rendono l'idea della rilevanza del fenomeno da un punto di vista di salute pubblica.

### Sviluppo di un farmaco orfano

Il processo che va dalla scoperta di una nuova molecola alla sua commercializzazione è piuttosto lungo (in media 10 anni), costoso (diverse decine di milioni di euro) e molto aleatorio (su dieci molecole testate, una sola risulta avere un'efficacia terapeutica).

Questa prima parte della parola chiave cerca di fornire un quadro il più esaustivo possibile sul fenomeno dei farmaci orfani con particolare riferimento alla definizione, alla designazione e alle problematiche legate all'accesso per l'utilizzo di tali medicinali. La seconda parte, in pubblicazione sul numero 3 di CARE (maggio giugno 2015), curerà invece alcuni approfondimenti che riguardano gli aspetti normativi e regolatori, quelli economici e quelli etici.

I farmaci orfani seguono generalmente lo stesso percorso di sviluppo regolatorio di qualsiasi altro tipo di farmaco e gli esami sono concentrati sulla caratterizzazione delle molecole e sulla loro stabilità, sicurezza ed efficacia anche se vi sono alcune limitazioni di tipo statistico da tener presente per gli studi clinici (come, ad esempio, l'impossibilità di testare 1000 pazienti in uno studio clinico di fase III se la malattia per cui viene sperimentato il farmaco ha un'incidenza inferiore a 1000 pazienti).

Al fine di promuovere la ricerca in questo campo, i governi possono agire in vari modi:

- introducendo benefici fiscali per le aziende farmaceutiche impegnate nella ricerca e nella produzione di questa tipologia di farmaci;
- introducendo sussidi finanziari alla ricerca clinica promossa dalle università e delle industrie sponsor per lo sviluppo di nuovi prodotti (inclusi farmaci biologici, presidi e sostanze alimentari) destinati alle malattie rare;
- creando aziende a partecipazione statale per la ricerca e la produzione di farmaci.

L'illustrazione a pagina seguente mostra le fasi della procedura centralizzata dei farmaci orfani in Europa, dalla richiesta di designazione di farmaco orfano all'autorizzazione all'immissione in commercio.

### Designazione di farmaco orfano

Il primo passo nello sviluppo di un farmaco orfano è quello di ottenere la designazione di prodotto medicinale orfano.

I medicinali destinati alla cura delle malattie rare possono ricevere l'etichetta di 'orfani' sulla base di un numero definito di criteri:

- il prodotto è destinato a un'indicazione con una prevalenza non superiore a soglie definite;
- la malattia è mortale, gravemente invalidante o una condizione grave e cronica;
- nessun metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento della malattia è già stato autorizzato nell'Unione Europea. Nel caso in cui esista già un metodo, il medicinale dovrà dimostrare di fornire un notevole

vantaggio rispetto al prodotto per il quale è stata richiesta la designazione orfana.

Un parere positivo sulla designazione di medicinale orfano è dato dal Comitato per i Medicinali Orfani (COMP) presso l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), con sede a Londra, con la decisione finale da parte della Commissione Europea. È possibile ottenere la designazione di medicinale orfano in qualunque fase di sviluppo del farmaco, a condizione che venga fornita l'evidenza scientifica della plausibilità medica del prodotto per l'indicazione richiesta. La ricerca può essere preclinica (non ancora testata su soggetti umani) o può aver raggiunto la fase di sperimentazione clinica sull'uomo. La designazione di medicinale orfano non implica automaticamente l'autorizzazione per l'uso del farmaco per la condizione designata poiché criteri di efficacia, sicurezza e qualità devono comunque essere soddisfatti per la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Non solo, una volta ottenuta l'AIC non è detto che vi sia immediata disponibilità del farmaco in tutti i Paesi dell'Unione Europea. I proprietari dell'AIC devono decidere in anticipo la modalità di commercializzazione del farmaco in ciascun Paese e il farmaco quindi dovrà seguire un iter specifico, al fine di stabilire le modalità di rimborso e, quindi, anche il suo costo.

### Accesso alle cure

Nonostante gli sforzi congiunti, l'eterogeneità di approccio nei diversi Paesi rende ancora problematico l'accesso ai farmaci orfani da parte dei pazienti. Un buon medicinale per chi è affetto da una malattia rara è un farmaco che è disponibile, a prezzi accessibili, nel Paese di residenza. La designazione di farmaco orfano, i protocolli di assistenza e l'autorizzazione all'immissione in commercio fanno parte di una procedura centralizzata. Tuttavia, la valutazione del valore terapeutico, del prezzo e del rimborso di questi prodotti innovativi rimangono di competenza e sotto la responsabilità di ciascun Paese membro.

L'ostacolo più importante individuato è quello relativo ai costi e ai rimborsi. Le autorità nazionali sono spesso restie a rimborsare i farmaci orfani, quasi sempre esageratamente costosi, che richiedono un'estensione delle indicazioni e una necessità di allungare il trattamento. Inoltre anche altri fattori entrano in gioco:

- la rilevanza (o mancanza di) data alle malattie rare e ai farmaci orfani nei bilanci della sanità;
- la misura in cui le autorità sono in grado di monitorare e gestirne l'uso, al fine di controllare i budget nonostante i costi elevati.

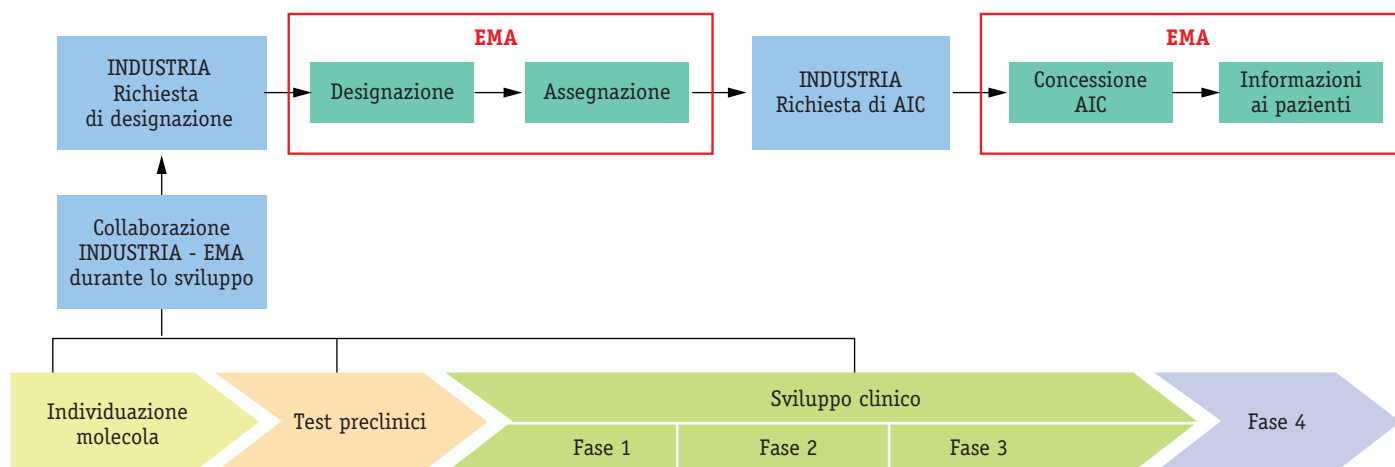
Il problema legato all'accesso ai farmaci, e in particolar modo ai vaccini, assume un'importanza ancora maggiore nei Paesi del Terzo Mondo dove milioni di persone non hanno accesso alle cure sanitarie, ai farmaci e ai vaccini disponibili nei Paesi industrializzati. L'accesso alle cure sanitarie non si limita solo al prezzo dei farmaci, ma riguarda anche le infrastrutture sanitarie, la formazione del team medico (infermieri, dottori, farmacisti) e il livello di istruzione che permette alla popolazione di comprendere le normali regole di igiene o l'importanza della cura. L'industria farmaceutica, cosciente del suo ruolo, promuove iniziative in questo senso come la messa a disposizione gratuita dei farmaci e programmi di ricerca destinati in maniera specifica al Terzo Mondo. Ad oggi, il periodo delle iniziative isolate si è concluso e sembra che le istituzioni governative, intergovernative e private abbiano preso coscienza della necessità di azioni concertate e della loro rilevanza nel migliorare l'accesso alle cure sanitarie per i più poveri. Numerosi vaccini sono destinati alle infezioni rare o d'importanza limitata (zona geografica limitata, ma numero di casi molto elevato su una Regione) e comportano, per la loro diffusione, spese che non possono essere coperte dalle vendite del prodotto. Tali farmaci rappresentano, per l'industria farmaceutica che si appresta a commercializzarli, un'avventura pericolosa che molti evitano di intraprendere. La diffusione dei vaccini deve affrontare diversi ostacoli:

1. il costo crescente dei progetti di ricerca e di sviluppo (in particolare per un vaccino),
2. la complessa situazione legislativa,
3. la continua opera di razionalizzazione e ottimizzazione del portfolio prodotti da parte delle industrie farmaceutiche.

Contrariamente a quanto non si creda, il numero delle vendite dei vaccini non è direttamente legato all'estensione dell'epidemia (numero di soggetti che possono essere vaccinati), ma piuttosto al costo della singola dose del vaccino. Il prezzo del vaccino deve essere calcolato minimizzando i costi di ricerca e sviluppo, produzione, marketing e distribuzione al fine di aprire un mercato limitato.



Processo regolatorio per i farmaci orfani in Europa. Fonte: EURORDIS, 2015.



È quasi impossibile, quindi, realizzare delle 'economie di scala' durante la produzione poiché è stato dimostrato un rapporto inversamente proporzionale tra il numero di dosi prodotte e il costo per singola dose di vaccino.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha allora tentato di adottare una strategia di livellamento dei prezzi tra Paesi poveri e Paesi ricchi: i costi elevati e le vendite scarse nei Paesi industrializzati potrebbero compensare i costi bassi e i grandi volumi di vendite nei Paesi in via di sviluppo.

La diffusione di nuovi farmaci è strettamente legata anche al rispetto dei diritti di proprietà intellettuale, rappresentati dal brevetto, che garantiscono, a chi investe, un ritorno dei fondi investiti per la ricerca su tale farmaco. La mancanza di una protezione sui brevetti e di un quadro regolamentare, sui diritti di proprietà intellettuale nei Paesi in via di sviluppo, impedisce la validità commerciale a lungo termine di certi vaccini.

Lo sviluppo di nuovi vaccini in queste nazioni risulta difficile, poiché si preferisce utilizzare prima, in maniera ottimale, i vaccini già esistenti, considerati prioritari.

Altri fattori, non economici, possono motivare la scelta da parte di un'industria di sviluppare e commercializzare un vaccino orfano:

- la volontà di promuovere una certa immagine etica dell'industria, rispondendo ad un bisogno non solo medico ma anche sociale;
- la capacità di sviluppare, produrre e commercializzare un farmaco;
- una strategia d'impresa allargata (estensione di una gamma di prodotti).

Alcune proposizioni strategiche per lo sviluppo e la commercializzazione dei vaccini orfani sono riassunte come segue:

**a. Fornire informazioni e definire priorità, rispondere alle richieste dei pazienti:**

- aumentando le conoscenze sulle malattie: formare gruppi speciali di interesse (pazienti, familiari, professionisti), gruppi di esperti e forum nazionali,
- acquisendo dati epidemiologici sulle malattie infettive selezionate per orientare le decisioni: accesso ai dati dei registri con definizioni di casi paragonabili in tutti i Paesi e informazioni da unità specializzate ed esperti, letteratura scientifica, associazioni di pazienti e associazioni di aziende farmaceutiche,
- stabilendo l'adeguatezza della prevenzione del vaccino verso altre opzioni: confronto realistico del vaccino con modelli e costi alternativi, come trattamento o vettore di controllo,
- assicurando supporto politico alle iniziative sui vaccini orfani e organizzando partnership tra il settore pubblico, privato e i settori non governativi.

**b. Facilitare la ricerca e lo sviluppo dei vaccini e l'approvazione nazionale/regionale:**

- promuovendo tecnologie innovative di ricerca e sviluppo che possono essere applicate a vaccini a largo spettro o, in alternativa, promuovendo tecnologie di vaccini tradizionali a basso costo,
- incoraggiando i rapporti con il settore pubblico/privato: gruppi di ricerca accademici/industriali,

- stabilendo standard internazionali di qualità, sicurezza ed efficacia e definendo la quantità minima di dati richiesti per il brevetto,
- fornendo specifiche segnalazioni su programmi appropriati, sul target di età.

### c. Assicurare una visibilità sul mercato, la produzione e distribuzione dei vaccini:

- riducendo i rischi di investimento per le aziende produttrici fornendo stime realistiche della domanda,
- destinando fondi per i vaccini orfani nei Paesi in via di sviluppo tramite enti istituzionali, istituti donatori, organizzazioni e fondazioni non governative sulla base di un principio di assistenza mirata ai Paesi più bisognosi,
- consolidando le collaborazioni politiche e sanitarie tra i programmi orfani (Comunità Europea, Stati Uniti) e altri Paesi, per creare un servizio sovranazionale in grado di armonizzare e coordinare i finanziamenti (dalla ricerca all'industria) provenienti da varie fonti,
- identificando il gruppo degli acquirenti interessati sulla base dei criteri di copertura previsti,
- promuovendo e supportando la protezione della proprietà intellettuale,
- definendo strategie di produzione, come la realizzazione di campagne per sollecitare gli investimenti sui vaccini orfani per vendite di grande volume.

L'implementazione di una politica unificata sui farmaci orfani nel mondo sarà possibile soltanto se verrà promossa un'organizzazione intragovernativa 'forte' incaricata di:

- stabilire un elenco dei vaccini orfani prioritari;
- seguire le tappe dello sviluppo di un vaccino e disporre di fondi che possono essere mobilitati rapidamente;
- avviare una discussione globale sui limiti attuali della disponibilità dei vaccini orfani.

Letizia Orzella

## BIBLIOGRAFIA

EURORDIS, <http://www.eurordis.org/it/farmaci-orfani>, accesso al 30/03/2015.  
 Garattini S, Time to revisit the orphan drug law (editorial). *Eur J Cl Pharmacol* 2013, 69: 1009-1024.  
 Graf von der Schulenburg JM, Frank M, Rare is frequent and frequent is costly: rare diseases as a challenge for health care systems. *Eur J Health Econ* 2015, 16: 113-118.

Hryy HI, Roos JC, Cox TM, Orphan drugs: expensive yet necessary. *QJM* 2015, <http://10.1093/qjmed/hcu240>.

Lang J, Wood SC, Development of orphan vaccines: an industry perspective. *CDC Emerging infectious diseases* 1999, 5 (6): 749-756.

Luzzatto L, Hollak CEM, Cox TM et al, Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet* 2015, 385: 750-752.

Osservatorio malattie rare, <http://www.osservatoriomalattie.it/farmaci-orfani>, accesso al 30/03/2015.

Reducing the cost of rare disease drugs, Editorial, *Lancet* 2015, Vol 385:746.

Rodwell C, Aymè S, Rare disease policies to improve care for patients in Europe, *Biochim. Biophys. Acta* 2015 Feb 25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.02.008>.

Simoens S, Cassiman D, Doooms M, Picavet E, Orphan drugs for rare diseases. It is time to revisit their special market access status? *Drugs* 2012; 72 (11):1437-1443.

The portal for rare diseases and orphan drugs, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.

## EUPATI: AL VIA L'ACCADEMIA PER 'PAZIENTI ESPERTI'

È stata presentata a Roma il 10 aprile 2015 l'**EUPATI National Platform** italiana, nell'ambito di un convegno presso l'Istituto Superiore di Sanità al quale hanno partecipato oltre 100 associazioni di pazienti.

Il progetto europeo EUPATI (European Patients' Academy on Therapeutic Innovation) è nato come una vera e propria Accademia con lo scopo di dare risposta alla necessità dei pazienti o dei loro familiari di dialogare pariteticamente con istituzioni, enti di ricerca, aziende farmaceutiche. L'obiettivo è quello di avere in Europa almeno 100 'pazienti esperti' in grado di partecipare alla pari al processo di sviluppo dei farmaci innovativi, di essere interlocutori ben informati e consiglieri delle autorità regolatorie e nei comitati etici. Questi pazienti verranno direttamente 'utilizzati' nei tavoli dove sarà necessaria la loro presenza, ma è in produzione anche un 'kit formativo' specifico, tradotto nelle sette principali lingue europee, che sarà messo a disposizione per raggiungere la platea più ampia possibile.

L'importanza dell'iniziativa è stata sottolineata durante il convegno dal Commissario Straordinario dell'Istituto Superiore di Sanità Gualtiero Ricciardi e dal Direttore Generale di Aifa Luca Pani. Entrambi hanno ricordato come il patient's empowerment – principio cardine del progetto EUPATI – sia uno strumento fondamentale per consentire ai pazienti di esercitare i propri diritti e di poter contribuire efficacemente ai processi di decision making in ambito sanitario.

Stefano Vella, Direttore del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità, ha preso spunto dalla sua esperienza per sottolineare il ruolo preminente avuto dai pazienti e dalle loro associazioni nel guidare la ricerca sulla terapia antiretrovirale contro l'infezione da HIV e nella battaglia per l'accesso universale alle cure.

### Nota

Un approfondimento su EUPATI e sul ruolo dell'Italia in questo progetto si può leggere sul numero 4/2014 di *CARE*, consultabile su [careonline.it](http://careonline.it).

## Antibiotici: l'utilizzo inappropriato e il rischio di inefficacia clinica

Il termine antibiotico, o chemioantibiotico, identifica sostanze naturali o di sintesi/semisintesi in grado di inibire la crescita di altri microrganismi di tipo batterico<sup>1</sup>. A partire dalla scoperta della penicillina (attribuita ad Alexander Fleming nel 1928, premio Nobel per la medicina nel 1945), milioni di vite umane sono state salvate grazie all'uso di questi farmaci<sup>2</sup>. Tuttavia, l'uso inappropriato degli antibiotici rischia di vanificarne, in modo irreversibile, l'efficacia.

In Europa il principale organismo responsabile della sorveglianza sul consumo di antibiotici è l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Agenzia dell'Unione Europea, il cui fine è quello di intervenire nel controllo e nella prevenzione delle malattie infettive.

La diffusione dell'antibioticoresistenza ha dato origine all'attivazione di numerosi sistemi di sorveglianza, basati sulla raccolta dei dati di laboratorio a livello locale o nazionale. Per rendere omogenei e interpretabili i dati rilevati da questi sistemi e favorire in modo particolare il confronto tra varie realtà, nel 1998 l'Unione Europea ha deciso di finanziare una rete di sorveglianza denominata EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System).

L'EARSS collega i sistemi di sorveglianza nazionali e fornisce dati di suscettibilità e resistenza agli antibiotici da parte dei batteri invasivi di maggior interesse. In Europa l'antibioticoresistenza produce ogni anno circa 25.000 decessi e il suo impatto economico, tra spese sanitarie e perdita di produttività, è stato valutato in circa 1,5 miliardi di euro<sup>3,4</sup>. I dati provenienti da 114 Paesi, tra cui l'Italia, confermano il trend di crescita di resistenza antimicrobica (fino al 50% verso batteri comuni)<sup>3</sup>.

### Genesi multifattoriale dell'antibioticoresistenza

Il problema della resistenza agli antibiotici è complesso e ha una genesi multifattoriale: l'aumentato uso di questi farmaci (incluso l'utilizzo non appropriato), la diffusione delle infezioni ospedaliere da microrganismi antibioticoresistenti (e il limitato controllo di queste infezioni), un aumento dei viaggi internazionali e quindi una maggiore diffusione dei ceppi. Molti patogeni risultano resistenti contemporaneamente a più antibiotici (*multidrug resistance*). Dal punto di vista strettamente microbiologico la colonizzazione e l'infezione sono due momenti diversi con significato clinico-biologico differente. Per colonizzazione microbica si intende la presenza del germe senza invasione, moltiplicazione

e/o risposta dell'ospite. La colonizzazione non richiede trattamento antibiotico, che può, paradossalmente nel lungo termine, favorire la comparsa di resistenza. L'infezione (ovvero invasione-moltiplicazione del batterio, risposta dell'ospite e sviluppo di segni e/o sintomi di malattia infettiva) necessita invece l'instaurarsi di un adeguato trattamento farmacologico.

La resistenza dei batteri nei confronti degli antibiotici può essere suddivisa in due tipi:

- a. resistenza naturale (o innata);
- b. resistenza acquisita.

Quest'ultima, che rappresenta il risultato di una selezione clonale dovuta alla pressione selettiva esercitata dal farmaco, può essere distinta in:

1. cromosomica, che rappresenta circa il 10-15% di tutte le resistenze;
2. extracromosomica, che costituisce circa il 90% di tutte le resistenze ed è mediata da sequenze geniche presenti su plasmidi o trasposoni (elementi genici mobili)<sup>3</sup>.

### Antibioticoresistenza e infezioni nosocomiali

Vengono definite nosocomiali le infezioni che si manifestano dopo 48 ore dal ricovero, contratte in ambiente ospedaliero, assenti al momento dell'ingresso in ospedale. Esse rappresentano un rilevante problema clinico e ambientale. In Europa si stima che ogni anno si verificano circa 4 milioni di casi e 37.000 decessi a causa di un'infezione contratta in ambiente ospedaliero<sup>5</sup>. Le infezioni nosocomiali sono spesso sostenute da microrganismi resistenti agli antibiotici. I batteri resistenti sono trasmessi tra i pazienti e i fattori di resistenza si trasferiscono l'un l'altro; entrambe queste evenienze si manifestano con maggiore frequenza in ambiente ospedaliero. Tra gli agenti più temibili in ambito di infezioni nosocomiali si ricordano *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* MRSA.

La *Klebsiella pneumoniae*, produttore di carbapenemasi KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*), enzima che inattiva gran parte degli antibiotici, è causa di infezioni polmonari (di solito associate a ventilazione meccanica e tracheotomia), infezioni delle vie urinarie (da catetere) e sepsi correlate all'uso di cateteri venosi centrali. Le opzioni terapeutiche sono molto limitate; tigeciclina, gentamicina, colistina e fosfomicina sono gli antibiotici che l'antibiogramma indica come attivi, ma alcuni di essi comportano il verificarsi di effetti collaterali ed altri sono di non facile reperibilità.

Lo *Staphylococcus aureus* MRSA (*S. Aureus* meticillino-resistente) è responsabile di infezioni ospedaliere che rappresentano un'altra delle principali cause di diffusione di ceppi resistenti

alla vancomicina VRSA (Vancomycin-Resistent *S. Aureus*). In questo ultimo decennio si è assistito infatti all'insorgenza di ceppi con piena resistenza (VRSA) o con ridotta sensibilità (VISA: stafilococchi con resistenza intermedia alla vancomicina).

### Consumo di antibiotici in Europa e in Italia

In Europa la situazione relativa al consumo di antibiotici varia notevolmente nei diversi Paesi. In alcuni Stati, tra cui la Svezia, si è registrato un calo nell'utilizzo di questi farmaci, cui corrisponde una ridotta insorgenza di ceppi batterici resistenti; in Italia e in altri Paesi dell'Europa meridionale, al contrario, si è osservato, un progressivo aumento del consumo di antibiotici. L'Italia, infatti, insieme alla Grecia, è una tra le nazioni in cui la resistenza agli antibiotici è maggiormente diffusa<sup>6-8</sup>.

Nel nostro Paese nel 2013 il consumo di antibiotici ha fatto registrare un incremento del +3,5%<sup>6</sup>. I maggiori consumi sono stati rilevati in Campania, Puglia, Calabria e Sicilia, mentre nella Provincia Autonoma di Bolzano, in Liguria, Friuli-Venezia Giulia e Veneto si registrano i consumi più bassi. Le categorie di antibiotici maggiormente impiegate sono state le associazioni di penicilline, particolarmente l'amoxicillina + acido clavulanico, macrolidi e lincosamidi e chinoloni. In età pediatrica, da quanto rilevato dall'Osservatorio ARNO<sup>9</sup>, gli antibiotici vengono utilizzati nel 42% dei bambini di età inferiore a un anno, nel 66% di quelli di un anno, nel 65% nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, nel 41% di quelli tra i 6 e gli 11 anni.

Il consumo di antibiotici in questa fascia di età arriva al 38% circa in Italia, al 28,5% in Portogallo e al 37,7% in Spagna. I tassi di maggior consumo sono stati registrati in Grecia, con un utilizzo che raggiunge anche il 40%.

### Conclusioni

L'uso razionale di un antibiotico consiste nell'utilizzo del farmaco appropriato per quella determinata patologia nelle dosi e nei tempi adeguati. Un buon uso di queste molecole non può prescindere, dunque, da una corretta, accurata, preliminare valutazione clinico-anamnestica ed epidemiologica. Al fine di arginare e contenere il dilagante fenomeno della resistenza, risulta necessario che il medico ponga in essere tutte le regole di una buona pratica clinica.

Alla scelta dell'antibiotico, anche su base empirica, deve seguire la prescrizione di una posologia corretta; bisogna tener presente, infatti, che dosi eccessive possono provocare forme di tossicità, mentre dosi troppo basse possono comportare la selezione di microrganismi resistenti.

La prescrizione medica deve essere adeguata ed appropriata, basata sulle norme della *evidence-based medicine*. La tendenza all'aumento dell'antibioticoresistenza può essere, dunque, invertita solo da una combinazione di interventi efficaci il cui cardine è

rappresentato dalla promozione di un utilizzo prudente per bloccare la diffusione di batteri multiresistenti.

In passato il problema dell'antibioticoresistenza è stato affrontato attraverso la disponibilità di farmaci sempre più innovativi e potenti, ma il futuro riserva un rallentamento nello sviluppo di nuovi antibiotici<sup>10</sup>.

Gli investimenti dell'industria farmaceutica nella ricerca sono drasticamente diminuiti a causa degli scarsi successi e del basso ritorno economico. Gli antibiotici non rappresentano più dunque un settore tra i più convenienti per gli investimenti delle aziende farmaceutiche, a differenza di quanto accade con i farmaci utilizzati per trattare patologie croniche che vengono utilizzati per terapie di lunga durata o per l'intera vita del paziente. L'ultimo antibiotico di nuova classe ad essere stato scoperto è la daptomicina, un lipopeptide che agisce contro la membrana della cellula batterica, per l'approvazione del quale si è dovuto attendere il 2003<sup>11</sup>.

A partire dagli anni Novanta si è reso chiaro il concetto che la resistenza nei confronti degli antibiotici si diffonde più velocemente rispetto allo sviluppo di nuovi farmaci. Una risposta efficace al problema dell'antibioticoresistenza potrà venire solamente da un'azione concertata che coinvolga la politica, l'industria farmaceutica, le istituzioni di salute pubblica, i mezzi di informazione e la collettività dei consumatori.

**Antonio Santangelo<sup>1</sup>, Valentina Isgrò<sup>2</sup>, Paola M Cutroneo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina;

<sup>2</sup>UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico G. Martino di Messina

### BIBLIOGRAFIA

1. La Placa M. I farmaci antibatterici, in Principi di microbiologia medica, Società Editrice Esculapio, Bologna 2006.
2. Goodman and Gilman's. Pharmacological basis of therapeutics, XII edizione, McGraw-Hill, 2011.
3. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. <http://www.who.int>.
4. ECDC/EMA joint working group. Technical report, The bacterial challenge time to react. Stockholm, September 2009. <http://www.ecdc.europa.eu>.
5. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance world-wide: cause, challenges and responses. *Nat Med* 2004; 10 (12 Suppl): S122-129.
6. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013. Luglio 2014. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>.
7. Piras C. Uso e abuso di antibiotici in Svezia e in Italia. Anno 2013. <http://science.italianembassy.se>
8. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet n. 194. Updated April 2014. <http://www.who.int>.
9. Cineca, Dipartimento SISS - Sanità. Osservatorio ARNO bambini: i profili assistenziali delle popolazioni in età pediatrica. Rapporto 2011, volume XVI. <http://sip.it>.
10. Albigier B, Knisely J. Transatlantic taskforce on antimicrobial resistance: progress report May 2014. <http://www.cdc.gov/>.
11. Hawkey PM. Pre-clinical experience with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl 3): iii7-14.

## Sintomi muscolari associati alla terapia con statine

La terapia con statine è il trattamento d'elezione per la prevenzione e la gestione delle malattie cardiovascolari (CVD) ed è generalmente sicura e ben tollerata. Tuttavia le statine causano un raro effetto collaterale noto come miosite, definito da sintomi muscolari in associazione a concentrazioni elevate di creatinichinasi (CK). La creatinichinasi è l'enzima rilasciato dalle cellule muscolari danneggiate, e un aumento di CK dieci volte maggiore del limite superiore di normalità (ULN) si verifica da 1/1000 a 1/10.000 persone all'anno, a seconda della statina, della dose e della presenza di altri fattori di rischio. In contrasto con i dati derivati dai trial, i registri dei pazienti e l'esperienza clinica indicano che percentuali variabili dal 7% al 29% dei pazienti lamentano sintomi muscolari associati a statine (*statin-associated muscle symptoms*, SAMS), di solito associati a concentrazioni di CK normali o leggermente elevate. Questi sintomi probabilmente contribuiscono in modo significativo ai tassi molto elevati di interruzione della terapia con statine (fino al 75%) a 2 anni dall'inizio del trattamento.

A questo proposito, un *Consensus Panel* della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) ha voluto fornire un quadro generale delle conoscenze alla base della fisiopatologia della miopatia da statine, e proporre una guida per i medici sulla diagnosi e la gestione dei sintomi muscolari associati all'uso di questi farmaci. Queste raccomandazioni possono aiutare ad ottimizzare la gestione dei pazienti che sperimentano tali effetti avversi durante il trattamento ipolipemizzante.

Alcuni gruppi di esperti, tra cui quelli dell'American Heart Association/American College of Cardiology e della National Lipid Association, hanno presentato definizioni di SAMS basate sui sintomi e sull'incremento delle CK, ma dedicando scarsa attenzione a criteri diagnostici clinici. In effetti, una diagnosi definitiva di SAMS è difficile, perché i sintomi sono soggettivi e non esiste un test diagnostico *gold standard*. È importante sottolineare che non esiste nemmeno un questionario validato relativo ai sintomi muscolari, anche se la National Lipid Association ha proposto un sistema a punteggio basato sul trial STOMP e sull'indagine PRIMO. Di conseguenza il *Consensus Panel* suggerisce che la valutazione dell'associazione tra sintomi muscolari e uso di statine tenga conto della natura dei sintomi, dell'innalzamento dei livelli di CK e della loro associazione temporale con l'inizio dell'assunzione del farmaco, la sospensione e un eventuale re-challenge.

In assenza di una classificazione standardizzata dei SAMS, si è voluto considerare tutti gli effetti avversi muscolari (ad esempio, dolore, debolezza o crampi) come 'sintomi muscolari', suddivisi

per la presenza o assenza di CK elevate (tabella). Il dolore e la debolezza in tipici SAMS sono generalmente simmetrici e prossimali, e solitamente colpiscono grandi gruppi muscolari, tra cui le cosce, i glutei, i polpacci e i muscoli della schiena. Disagio e debolezza si verificano in genere precocemente (entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia con statina), ma possono ancora svilupparsi dopo molti anni di trattamento. L'insorgenza di nuovi sintomi può verificarsi con un aumento della dose di statina o con l'uso di un farmaco interagente. I sintomi sembrano più frequenti in soggetti fisicamente attivi. Quando i pazienti sono riesposti alla stessa statina, i sintomi muscolari associati all'uso di statine appaiono più rapidamente.

Nella grande maggioranza dei casi i SAMS non sono accompagnati da un marcato incremento delle CK. Per i SAMS con aumento di CK oltre dieci volte l'ULN, convenzionalmente indice di miopatia, l'incidenza è di circa 1 ogni 10.000 soggetti l'anno con una dose standard di statina (ad esempio, simvastatina 40 mg al giorno). Il rischio varia, tuttavia, tra le diverse statine, e non solo aumenta con la dose, ma anche con la presenza di fattori asso-

CLINICAL INDEX SCORE PER LA DIAGNOSI DI MIALGIA DA STATINE	
Sintomi clinici (di nuova insorgenza o inspiegabilmente aumentati)	Punteggio
<b>Distribuzione regionale</b>	
• Dolori simmetrici ai flessori dell'anca/coscia	3
• Dolori simmetrici ai polpacci	2
• Dolori simmetrici prossimali superiori	2
• Dolori intermittenti, non specifici, asimmetrici	1
<b>Andamento temporale</b>	
• Insorgenza dei sintomi entro 4 settimane	3
• Insorgenza dei sintomi tra 4 e 12 settimane	2
• Insorgenza dei sintomi oltre 12 settimane	1
<b>Dechallenge</b>	
• Miglioramento alla sospensione (<2 settimane)	2
• Miglioramento alla sospensione (2-4 settimane)	1
• Nessun miglioramento alla sospensione (>4 settimane)	0
<b>Re-challenge</b>	
• Stessi sintomi entro 4 settimane	3
• Stessi sintomi tra 4 e 12 settimane	1
<b>Risultati: mialgia da statine</b>	
• <b>probabile</b>	<b>9-11</b>
• <b>possibile</b>	<b>7-8</b>
• <b>improbabile</b>	<b>&lt;7</b>

ciati a un aumento delle concentrazioni ematiche di statine (ad esempio, fattori genetici, etnia, altre caratteristiche dei pazienti e farmaci interagenti). La rhabdmiolisi è una grave forma di danno muscolare associato a livelli molto elevati di CK con mioglobi-nemia e/o mioglobinuria, con un concomitante aumento del rischio di insufficienza renale. L'incidenza di rhabdmiolisi in associazione con la terapia con statine è di circa 1 su 100.000 soggetti l'anno. In considerazione della rarità di aumenti di CK durante la terapia con statine, non si raccomanda di monitorare regolarmente le CK. Infatti, anche se venisse rilevato un innalzamento asintomatico delle CK, il suo significato clinico non è ancora completamente chiaro.

I sintomi muscolari hanno maggiori probabilità di essere effettivamente associati a statine quando gli elevati livelli di CK si ridimensionano dopo la cessazione di una statina o del farmaco interagente, o quando i sintomi regrediscono sensibilmente entro poche settimane di interruzione della statina e/o riappaiono entro un mese in caso di risomministrazione del farmaco. Il tempo per la ricomparsa di sintomi è anche influenzato dalla dose di statina e dalla durata del re-challenge.

L'abbassamento delle LDL con la terapia con statine riduce il rischio di malattie cardiovascolari fino al 40% in una vasta gamma di pazienti. Dato che una delle ragioni principali di non aderenza/interruzione riguarda l'insorgenza (percepita) di effetti avversi, ne consegue che l'alta prevalenza di SAMS riportata dagli studi osservazionali può incidere negativamente sui benefici cardiovascolari di questa terapia. Le strategie per prevenire la perdita di efficacia della terapia con statine a causa dei SAMS sono anco-

ra carenti. La terapia ottimale dovrebbe combinare la dose massima tollerata di statina, eventualmente a giorni alterni, insieme a terapie ipolipemizzanti non a base di statine, al fine di raggiungere i target di colesterolo LDL.

Il *Consensus Panel* EAS ha anche evidenziato la necessità di ulteriori ricerche sulla fisiopatologia dei SAMS. I dati preclinici raccolti indicano che le statine riducono la funzione mitocondriale e alterano la degradazione delle proteine muscolari, fornendo un possibile legame fisiopatologico tra statine e sintomi muscolari. Gli studi in ambito clinico sono una priorità per promuovere la comprensione di questi meccanismi e possono offrire un potenziale terapeutico. Il *Consensus Panel* suggerisce di proporre agli individui con SAMS clinicamente rilevanti farmaci alternativi e/o nuovi regimi terapeutici che possano soddisfacentemente controllare il loro rischio di CVD.

**Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano**

*Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale*

## BIBLIOGRAFIA

Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 558-571.

Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; pii: ehv043.



## L'ABC delle revisioni sistematiche

di **Tom Jefferson**, *Honorary Fellow, Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford e Cochrane Acute Respiratory Infections Group*

Presentazione di Vittorio Demicheli, *Cochrane Collaboration Field*

Le revisioni sistematiche sono lo strumento con cui, da oltre un ventennio, la comunità scientifica cerca di facilitare la navigazione nel mare dell'informazione scientifica per limitarne, almeno parzialmente, i rischi e le insidie. Questa agile guida ne illustra gli aspetti più importanti, offrendo al lettore gli strumenti per capire di più e meglio come si fanno e come si leggono queste sintesi della ricerca.

## Valore e valori contro i terrorismi di ieri e di oggi

*In ricordo di Luigi Marangoni*

Valori e valore, sono le parole contenute nel titolo del convegno che l'ANMDO ha organizzato a Bologna per il pomeriggio del 6 maggio 2015. Alla base di questo evento innanzitutto il valore della memoria, che ANMDO in questi anni ha mantenuto alto attraverso momenti di incontro per ricordare figure di medici che hanno sacrificato la loro vita per svolgere con correttezza e determinazione il proprio dovere. Nel novembre del 2012 è stato commemorato il professor Paolo Giaccone, medico legale, assassinato a Palermo l'11 agosto 1982 per essersi rifiutato di modificare una perizia che aveva fatto condannare all'ergastolo un killer di mafia. Purtroppo la violenza criminale accomunava in quel periodo il sud e il nord del nostro Paese e negli anni di piombo, sotto i colpi stavolta delle Brigate Rosse, cadeva a Milano il 17 febbraio del 1981 il dottor Luigi Marangoni, Direttore Sanitario del Policlinico della città.

In quella funesta giornata si concludeva tragicamente il percorso di un medico che aveva posto al centro della sua attività il servizio e l'impegno nei confronti del 'suo' ospedale. Proprio la tutela della struttura e degli ammalati fu la causa della sua condanna a morte, arrivata dopo molte minacce da lui ricevute a causa del rigore nell'evidenziare il clima di tensione instauratosi all'interno dell'ospedale. In quel contesto operavano infatti esponenti di gruppi eversivi che si rendevano responsabili di episodi di vero e proprio sabotaggio, in grado di mettere a rischio la stessa sicurezza dei pazienti. Proprio tali atti erano stati da subito segnalati dal dottor Marangoni alle autorità giudiziarie ed egli stesso, nonostante chiari messaggi intimidatori, aveva denunciato i responsabili dei gravi danneggiamenti.

Scrivo di lui, nel bel libro *Cosa tiene accese le stelle*, il direttore de *La Stampa* Mario Calabresi: "la sfida della sua vita fu quella di far funzionare l'ospedale in tempi in cui i boicottaggi e i picchetti erano all'ordine del giorno. Lo fece con scrupolo e senza sosta... Pagò per non aver girato la faccia dall'altra parte, per aver voluto fare le cose per bene". Il dottor Marangoni "non era un eroe" – ha detto in passato la figlia Francesca che oggi è un medico che lavora presso lo stesso Policlinico un tempo diretto dal padre e che è stata presente all'evento insieme alla madre, signora Vanna Bertelè; "era un uomo appassionato del suo lavoro al Policli-

nico e pronto a mettersi in gioco. E la sua porta era sempre aperta per chi aveva bisogno, senza nessun indugio, nonostante le minacce ricevute".

Fare le cose per bene, far funzionare un ospedale; spesso purtroppo accade nel nostro Paese che la normalità sia una cosa straordinaria e che fare il proprio dovere possa diventare un atto di coraggio e di valore.

Appunto il 'valore' degli individui e i 'valori' che animano il loro agire e la società intera sono stati il filo conduttore dell'incontro, che non è stato solo un momento di memoria ma anche l'occasione per riflettere insieme su quanto questi concetti possano contare nel contrasto ai terrorismi vecchi e nuovi.

L'eredità più preziosa che ci lascia il Direttore Sanitario del Policlinico di Milano, come ci ricorda ancora Francesca Marangoni, è di certo quella della sua integrità morale. Quell'integrità che si vuole perpetrare anche attraverso il conferimento del titolo di Socio Onorario ANMDO, con l'auspicio che la sua figura sia sempre di esempio e guida per tutti gli associati.

**Gianfranco Finzi<sup>1</sup> e Ottavio Nicastro<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Presidente Nazionale ANMDO

e <sup>2</sup>Segretario Scientifico ANMDO Regione Emilia-Romagna

*Luigi Marangoni in una foto tratta per gentile concessione da <http://casamemoriamilano.eu>.*

