

## Analysis - Analisi

### Meeting the challenge of antibiotic resistance

**Otto Cars**, professor<sup>1</sup>, **Liselotte Diaz Högberg**, researcher<sup>2</sup>, **Mary Murray**, freelance consultant; member of the WHO expert panel on national drug policy; visiting research fellow and freelance consultant on rational use of medicines<sup>3</sup>, **Olle Nordberg**, former executive director<sup>4</sup>, **Satya Sivaraman**, journalist<sup>5</sup>, **Cecilia Stålsby Lundborg**, associate professor and professor<sup>6,7</sup>, **Anthony D So**, director<sup>8</sup>, **Göran Tomson**, professor international health system research and director of doctoral programme<sup>6,9</sup>

<sup>1</sup> Infectious Diseases, Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden, <sup>2</sup> Department of Medical Sciences, Uppsala University, <sup>3</sup> Wee Jasper, University of South Australia School of Pharmacy and Medical Sciences, Adelaide, Australia, <sup>4</sup> Dag Hammarskjöld Foundation, Uppsala, <sup>5</sup> New Delhi, India, <sup>6</sup> Division of International Health (IHCAR), Department of Public Health Sciences, Karolinska Institutet, Stockholm, <sup>7</sup> Nordic School of Public Health, Göteborg, Sweden, <sup>8</sup> Program on Global Health and Technology Access, Terry Sanford Institute of Public Policy, Duke University, Durham, NC, USA, <sup>9</sup> Medical Management Centre (MMC), Karolinska Institutet, Stockholm

(Traduzione Angela Corbella)

### Affrontare la sfida della resistenza agli antibiotici

Otto Cars et al affermano che è necessaria una risposta globale e coordinata per affrontare i tassi crescenti di resistenza batterica agli antibiotici. Gli antibiotici hanno cambiato il mondo. Fin dalla loro scoperta quasi 8 decenni fa, hanno rivoluzionato il trattamento delle infezioni, trasformato malattie una volta mortali in problemi di salute gestibili. Il fenomeno crescente della resistenza batterica, causato dall'uso e abuso degli antibiotici e dal simultaneo declino nella ricerca e sviluppo di nuovi farmaci, minaccia di riportarci indietro all'era pre-antibiotici. Senza un efficace strumento per la prevenzione e il trattamento delle infezioni batteriche, importanti conquiste della medicina moderna (quali chirurgia maggiore, trapianti di organo e chemioterapia per il cancro), sono fortemente a rischio. I dati dai paesi a basso e medio reddito indicano che, a causa dello sviluppo di resistenze agli antibiotici di prima linea, il 70% delle infezioni ospedaliere neonatali non possono essere trattate efficacemente utilizzando il regime terapeutico raccomandato dall'OMS. Uno studio recente sui bambini della Tanzania conferma che il trattamento inefficace di infezioni ematiche causato dalla resistenza agli antibiotici è predittivo di esito mortale indipendentemente dalle malattie sottostanti. In tale studio la mortalità da infezioni ematiche causate da batteri gram-negativi era più del doppio della mortalità dovuta alla malaria.

La resistenza agli antibiotici sta assumendo sempre più importanza anche nei paesi ad alto reddito. In Inghilterra e Galles, per esempio, il numero di morti registrate in cui era presente la resistenza allo *Staphylococcus Aureus* Resistente alla Meticillina (MRSA) è passato da 50 nel 1993 a più di 1600 nel 2006. Nel 2007 c'è stata una lieve diminuzione. Il CDC (Centre for Disease Prevention and Control) Europeo, nel suo primo report epidemiologico sulle malattie trasmissibili in Europa, afferma che la più importante minaccia alla salute in Europa deriva dai microrganismi che sono diventati resistenti agli antibiotici.

Il fenomeno della resistenza agli antibiotici è ulteriormente complicato dal fatto che i batteri nei loro geni resistenti viaggiano sempre più veloci. Siamo di fronte non solo ad una epidemia ma ad una pandemia della resistenza agli antibiotici. Le linee aeree trasportano annualmente più di due miliardi di passeggeri, aumentando enormemente, a livello internazionale, le opportunità per una rapida diffusione degli agenti infettivi, inclusi batteri resistenti agli antibiotici.

La diffusione della resistenza è anche facilitata dalla distribuzione mondiale di cibo. Un altro fattore importante è lo scarso livello di igiene di ospedali e comunità che aumenta la rapida diffusione dei batteri resistenti agli antibiotici in popolazioni vulnerabili.

## AVVIARE UN'AZIONE COLLETTIVA

Nonostante le misure essenziali per il controllo della resistenza agli antibiotici siano note da lungo tempo, i risultati nel modificare le politiche sanitarie e rispondere efficacemente al problema sono stati limitati. La relativa mancanza di dati sulla mortalità e morbilità attribuibile alla resistenza agli antibiotici, incluso l'impatto economico sugli individui, sui sistemi sanitari e le società, può spiegare la debole reazione dei decisori politici, operatori di salute pubblica, e consumatori a questa minaccia alla salute pubblica. I vari portatori di interesse (stakeholders) riconoscono, se presi individualmente, il problema, ma poichè si tratta di un problema complesso, spesso nessuno se ne assume la responsabilità; tutto ciò impedisce un'azione collettiva. Sono necessari interventi urgenti in tre aree fondamentali:

- leadership a livello internazionale e nazionale
- cambiamento nei comportamenti dei consumatori e degli operatori
- sviluppo di agenti antibatterici per soddisfare gli attuali bisogni di salute pubblica.

## LEADERSHIP A LIVELLO INTERNAZIONALE E NAZIONALE

### Organizzazioni internazionali

Nel 1998 l'Assemblea Generale dell'OMS adottò una risoluzione che invitava urgentemente gli Stati membri ad affrontare il problema della resistenza agli antibiotici. Nel 2000 l'OMS ha richiesto uno sforzo massivo per prevenire "*domani una catastrofe nell'assistenza sanitaria*", chiedendo un approccio multidisciplinare e coordinato. Nonostante ciò non sono mai state fornite sufficienti risorse finanziarie ed umane per mettere in atto la strategia. Gli stati membri hanno riconosciuto questa mancanza di leadership e hanno elaborato una nuova risoluzione, adottata dall'Assemblea Generale dell'OMS nel 2005, chiedendo al Direttore Generale di rafforzare il ruolo di leadership dell'OMS nel contenere il fenomeno della resistenza agli antibiotici e nel fornire maggior supporto tecnico.

Ben poco è stato attuato per implementare la risoluzione. Le difficoltà di imporre queste raccomandazioni a livello globale sono evidenti e i legami tra le strategie ben formulate a livello di società globale e la loro accettazione da parte dei decisori politici nazionali sono deboli. L'OMS, le organizzazioni professionali internazionali, e altri stakeholders internazionali devono garantire coordinamento e risorse per generare informazioni aggiornate sul carico di disagio e sulle dimensioni del fenomeno della resistenza agli antibiotici a livello regionale e locale. Sono necessarie evidenze scientifiche su interventi efficaci per la prevenzione e il controllo della resistenza agli antibiotici a livello nazionale e locale ed è necessario un maggior investimento nella prevenzione delle malattie infettive.

Un contributo decisivo alla riduzione dell'uso inappropriato di antibiotici viene dalla soluzione di problemi di base come mancanza di acqua potabile, scarsa nutrizione, e "sanitation" inadeguata (servizi igienici, smaltimento rifiuti, fognature), in quanto interventi di sicura efficacia per prevenire le malattie.

### A livello nazionale

Le strategie per contenere la resistenza agli antibiotici nei paesi a basso reddito sono tuttora ostacolate dalla povertà dei pazienti e dalla debolezza dei sistemi sanitari; d'altro canto molti paesi ad alto reddito con regolamenti e politiche sanitarie ben sviluppate sono carenti in termini di strategie coordinate per affrontare il fenomeno della resistenza agli antibiotici. Nonostante l'Unione Europea abbia risposto al problema, gli antibiotici sono tuttora venduti come prodotti da banco senza prescrizione in alcuni paesi europei, violando le leggi e i regolamenti esistenti; in tutti i paesi inoltre vi è il fenomeno dell'autoprescrizione e/o utilizzo di farmaci avanzati da terapie precedenti. E' necessario combattere le cause profonde di questi comportamenti, e la responsabilità ultima di coordinare il lavoro è dei governi.

Programmi nazionali obbligatori e multidisciplinari possono passare dalle raccomandazioni alla implementazione e agli audits. Per esempio in Svezia il governo finanzia Strama, un programma nazionale che prevede azioni multidisciplinari su più fronti contro il fenomeno della resistenza. La vendita degli antibiotici è stata ridotta senza alcuna misurabile conseguenza negativa e la resistenza rimane bassa. In Cile, dopo una campagna di mass media, sono state introdotte misure restrittive rendendo gli antibiotici disponibili solo su prescrizione; ne è risultato un calo iniziale delle vendite di antibiotici del 35%.

## **CAMBIARE I COMPORTAMENTI**

Aspetti sociali e culturali influenzano l'utilizzo degli antibiotici. Nonostante la domanda di antibiotici spesso sia percepita come elevata (anche per condizioni in cui non vi sono indicazioni cliniche), gli studi hanno dimostrato che questa domanda è sovrastimata dal prescrittore e che gli antibiotici possono quindi essere sostituiti efficacemente da una migliore informazione e follow-up.

Il ruolo dei pazienti come consumatori sta aumentando in maniera considerevole. Essi necessitano di avere accesso all'informazione e alla conoscenza per ridurre le loro aspettative sugli antibiotici; i medici d'altra parte necessitano di nuovi strumenti per aiutarli a giustificare le loro decisioni di trattamento. Sarebbe irrealistico aspettarsi di vedere le persone diminuire il loro utilizzo di antibiotici in nome del bene comune di prevenire il fenomeno della resistenza, ma se gli argomenti in favore della restrizione nell'uso degli antibiotici riescono ad essere sufficientemente convincenti, la riduzione della domanda a partire dal consumatore può diventare il più forte volano per guidare il cambiamento.

Gli studi evidenziano sempre più il rischio per l'individuo nell'assumere un antibiotico, incluso quello di diventare un portatore a lungo termine di batteri resistenti agli antibiotici; ciò rappresenta un rischio maggiore in caso di una grave infezione in futuro. Un'informazione completa e affidabile sugli effetti collaterali degli antibiotici può fornire un forte incentivo a non usarli senza reale necessità molto di più di messaggi generici sui rischi per la società dati dallo sviluppo della resistenza. Per i prescrittori e altri fornitori di farmaci sono necessari efficaci interventi su più fronti inclusi i cosiddetti report accademici dettagliati per aumentare l'aderenza alle raccomandazioni sia in contesti ad elevato reddito che non.

## **SVILUPPARE NUOVI FARMACI ANTIBATTERICI**

Per molti anni i bisogni di farmaci antibatterici sono stati soddisfatti dall'industria farmaceutica ed è prevalsa un'apparente simbiosi tra gli interessi della comunità e quelli dell'industria. Oggi lo scenario è cambiato. Gli antibiotici esistenti stanno perdendo la loro efficacia con una rapidità allarmante, per contro lo sviluppo di nuovi antibiotici è in diminuzione. Dagli anni '30 agli anni '60 sono state sviluppate più di una dozzina di nuove classi di antibiotici, da allora solo due nuove classi. Il trend di declino inoltre non sembra invertirsi. In uno studio delle 15 maggiori industrie farmaceutiche, solo l'1,6% dei farmaci in fase di sviluppo erano antibiotici, nessuno di essi apparteneva a nuove classi lasciando così bisogni non soddisfatti per le infezioni multi resistenti ai gram negativi.

Con gli incentivi esistenti, gli attuali livelli di innovazione sono chiaramente inadeguati. Sono state formulate proposte per invertire questo trend. Alcuni hanno proposto di aumentare i guadagni anticipati allungando il periodo di copertura del brevetto o esclusività sui dati per la registrazione dei farmaci. Tuttavia gli antibiotici assorbono già una fetta ridotta di mercato e l'emergere del fenomeno della resistenza può ulteriormente ridurre il guadagno atteso per l'investimento; questi incentivi quindi ben difficilmente potranno servire a stimolare una maggior innovazione nel campo degli antibatterici. Ci sono inoltre sfide scientifiche per lo sviluppo di nuovi antibiotici.

Se il mercato odierno non può fornire ciò di cui il pubblico necessita, occorre individuare altri approcci che impegnino meglio le risorse sia del settore pubblico che di quello privato. Un modello è quello del PDPs (sviluppo del prodotto in partnership), accordi tra organizzazioni pubbliche e industrie private per sviluppare farmaci quando il mercato fallisce nel soddisfare le priorità di salute pubblica. Questo approccio è attualmente usato per alcuni progetti di farmaci volti alla cura di altre

malattie infettive neglette / dimenticate come la malaria e la tubercolosi. Un altro approccio è rappresentato da meccanismi che creino dei supplementi o rimpiazzino guadagni in mercati piccoli e poveri di risorse. AMC (Impegni avanzati di mercato) creano un fondo che garantisce un determinato prezzo per farmaci che rispondono a target terapeutici dove vi è una domanda per il farmaco. Un esempio recente è il vaccino antipneumococco (AMC)

Un'analisi del gap tra farmaci attualmente in fase di sviluppo (alla luce degli attuali patterns di resistenza e trends), darebbe priorità agli antibiotici più urgentemente necessari e fornirebbe incentivi per sviluppare antibatterici con nuovi meccanismi di azione. Indipendentemente da quanto veloce è l'innovazione, a qualsiasi investimento pubblico deve corrispondere una responsabilità in termini di salute pubblica. L'uso di nuovi antibiotici deve essere salvaguardato da regolamenti e pratiche che ne assicurino un uso razionale, al fine di evitare il ripetersi degli errori commessi nel sovra utilizzo / utilizzo inappropriato di quelli già esistenti.

## **CONCLUSIONI: VERSO UN'AZIONE CONCERTATA**

E' necessario un cambiamento radicale della nostra visione degli antibiotici. Devono essere considerati come un "bene comune", ciò significa che le persone devono essere consapevoli che la loro scelta di usare un antibiotico avrà delle ricadute sulla possibilità di trattare efficacemente le infezioni batteriche in altre persone. Ogni utilizzo di un antibiotico, appropriato o meno, consuma un po' dell'efficacia di quell'antibiotico, diminuendo così la nostra possibilità di usarlo in futuro. Tutti noi dobbiamo agire ora se vogliamo che le attuali e le future generazioni abbiano accesso alla prevenzione e al trattamento efficace delle infezioni batteriche come parte del loro diritto alla salute. La finestra delle opportunità si sta rapidamente chiudendo.

## **PUNTI CHIAVE**

- Gli antibiotici sono un pre-requisito per molte delle tecnologie avanzate della medicina moderna.
- Nonostante il fenomeno della resistenza agli antibiotici sia in aumento, lo sviluppo di nuovi antibiotici è in diminuzione.
- E' necessario un nuovo paradigma che consideri gli antibiotici una risorsa non rinnovabile.
- Il controllo del fenomeno della resistenza batterica agli antibiotici deve essere affrontato a livello internazionale, nazionale e individuale.