

Il costo dei batteri

La resistenza agli antibiotici causa un numero di decessi record in Italia e pesa sempre di più sulle casse del sistema sanitario

di *Alessandro Cassini*
e *Michele Cecchini*

IN BREVE

I batteri possono sviluppare la capacità di resistere all'azione degli antibiotici. Questo fenomeno è ormai un grave problema di salute globale, ed è fortemente correlato all'abuso e alla prescrizione eccessiva di questi farmaci.

Gli autori hanno stimato l'impatto dell'antibiotico-resistenza in Europa, fornendo un quadro preoccupante. Quasi un terzo dei decessi dovuti a infezioni da batteri resistenti agli antibiotici è stato registrato in Italia. Inoltre, in Italia e in Grecia l'impatto sulla salute delle infezioni antibiotico-resistenti è il più alto in Europa. Nel nostro paese, infine, la spesa per trattare le conseguenze di questo fenomeno è più che doppia rispetto alla media dei paesi dell'Unione Europea.

È quindi necessario mettere in atto strategie per contrastare sia la diffusione e l'ulteriore sviluppo dell'antibiotico-resistenza sia lo tsunami di superbatteri che sta lentamente ma inesorabilmente arrivando.





SPUNGE

Michele Cecchini è medico specializzato in igiene e medicina preventiva ed economia sanitaria, dirige il programma di lavoro sulla salute pubblica dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE).

Le opinioni espresse e le argomentazioni usate in quest'articolo sono esclusivamente degli autori e non riflettono necessariamente le opinioni ufficiali dell'OCSE o dei suoi paesi membri. (Gli autori ringraziano Giovanni Mancarella per il supporto tecnico e Giuseppe Cassini per il supporto linguistico.)



Paolo si stava godendo la giornata di sole a bordo della sua barca, in navigazione verso l'isola di Ponza, al largo del Lazio. Arrivato a destinazione cominciò a sentire fastidio e dolore alle vie urinarie. «Non ho bevuto abbastanza, il sole, il caldo... Insomma, sarò disidratato. Adesso bevo e passa tutto». Invece cominciò ad avere febbre e brividi, e il cognato medico, in vacanza anche lui, gli prescrisse un antibiotico usato per le infezioni delle vie urinarie, la ciprofloxacina. Inaspettatamente, dopo tre giorni Paolo aveva ancora febbre e dolori.

Di ritorno a Roma si fece visitare in un grande ospedale della città, dove un laboratorio analizzò l'urina per verificare la presenza di batteri. Si scoprì che Paolo era infettato da un batterio che si trova comunemente nel corpo: *Escherichia coli*. L'antibiogramma, un esame che valuta la sensibilità di un batterio a un determinato antibiotico, indicava che quel tipo di *E. coli* produceva beta-lattamasi ad ampio spettro («extended-spectrum beta-lactamase», o ESBL), enzimi che rendevano questi batteri resistenti a molti antibiotici, compresa la ciprofloxacina. Paolo però era allergico ad alcuni antibiotici efficaci contro *E. coli* ESBL, così dovette sottoporsi a quattro settimane di una combinazione di altri antibiotici (amoxicillina-acido clavulanico) non priva di effetti collaterali.

Paolo è stato fortunato, è una persona altrimenti sana e la sua infezione è stata diagnosticata e contenuta prima che potesse diventare pericolosa. Ma molte persone che contraggono infezioni resistenti agli antibiotici sono bambini e anziani ospedalizzati per malattie croniche, ai quali a volte viene dato tardi il giusto antibiotico, visti i tempi necessari per effettuare gli antibiogrammi.

Come misurare gli effetti

La resistenza agli antibiotici è la capacità dei batteri di contrastare l'azione di uno o più di questi farmaci. È importante capire che esseri umani e altri animali non sviluppano resistenza agli antibiotici, sono i batteri trasportati da esseri umani e animali che possono svilupparla. I batteri sono organismi unicellulari con un DNA solitamente semplice, che ne assicura la riproduzione. Come succede spesso, il DNA può subire mutazioni oppure acquisire nuovi geni da altri microrganismi tramite plasmidi (piccole frazioni di DNA contenenti uno o più geni). Quando vengono messi sotto pressione selettiva dovuta alla presenza di antibiotici, i batteri che hanno acquisito una maggiore capacità di resistenza (per mu-

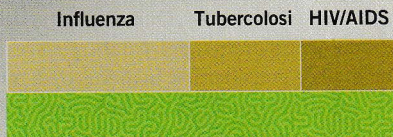
tazione o per trasferimento genetico) avranno una maggiore possibilità di sopravvivere e occuperanno l'ambiente lasciato libero dai batteri che invece sono stati eliminati dalla terapia. Quindi, per curare infezioni provocate da quei batteri resistenti bisognerà somministrare altri antibiotici a cui sono sensibili. Se acquisiscono resistenza anche alla nuova classe di antibiotici (in questo caso si parla di organismi multi-resistenti), bisognerà passare a una nuova classe ancora di antibiotici, e così via fino ad arrivare a batteri resistenti a tutti gli antibiotici (organismi pan-resistenti). Gli antibiotici indicati devono essere somministrati correttamente, con la dose prescritta e in ogni caso seguendo le indicazioni del medico su tempi e modalità d'impiego.

Dunque, la caratteristica principale della resistenza agli antibiotici è che non si tratta di una malattia, ma di un fenomeno correlato all'abuso e alla prescrizione eccessiva di questi farmaci. Altre caratteristiche dell'antibiotico-resistenza vanno sotto il nome di «One Health». Il termine indica il fatto che molti di questi batteri infettano anche gli animali o si trovano comunemente nell'ambiente o, ancora, che si verificano entrambi gli scenari precedenti. Quando si somministrano antibiotici in modo inappropriato ad animali da compagnia e ad animali dell'industria agroalimentare, i batteri possono diventare resistenti e infettare le persone che sono in contatto con quell'ambiente, con quegli animali o con la loro carne. Per questo motivo nei paesi dell'Unione Europea, ma anche in Islanda, Liechtenstein e Norvegia (membri dello Spazio economico europeo, o SEE), dal gennaio 2006 è vietato l'uso di antibiotici come fattori di crescita per gli animali ed è in vigore una lista ristretta di antibiotici che possono essere prescritti dai veterinari. Oltretutto le malattie infettive hanno la capacità di viaggiare insieme ai loro ospiti, spesso senza provocare alcun sintomo. Per esempio, batteri resistenti che hanno colonizzato il colon di

Resistenze microscopiche ma pericolose

La resistenza agli antibiotici è l'abilità dei batteri di combattere l'azione di uno o più antibiotici. Gli autori hanno descritto uno scenario per l'impatto di questo fenomeno in Europa (illustrazione) e hanno anche proposto alcune soluzioni per invertire il corso dell'antibiotico-resistenza,

L'impatto sulla popolazione europea delle infezioni con batteri resistenti agli antibiotici è paragonabile a quello combinato di influenza, tubercolosi e HIV/AIDS.



Resistenza agli antibiotici



Antibiotici di ultima linea

39% dell'impatto è dovuto a infezioni da batteri resistenti ad antibiotici di ultima linea, come carbapenemi e colistina, ovvero l'ultima opzione di trattamento disponibile.

Soluzioni

C'è ancora tempo per invertire il corso dell'antibiotico-resistenza e assicurarsi che gli antibiotici rimangano efficaci in futuro, tramite:



uso prudente degli antibiotici e solo in caso di necessità;



messa in atto di buone pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni, inclusa l'igiene delle mani come anche lo screening per la presenza di infezioni con batteri multi-resistenti ai farmaci e l'isolamento di pazienti portatori di infezioni;



promozione della ricerca e dello sviluppo di nuovi antibiotici con un nuovo meccanismo di azione.



33.000
decessi

Ogni anno, 33.000 persone muoiono per un'infezione dovuta a batteri resistenti agli antibiotici.

Questo numero può essere confrontato con il totale dei passeggeri di oltre 100 aeroplani di grandezza media.



75%
infezioni ospedaliere

Il 75 per cento dell'impatto di batteri resistenti ad antibiotici in Europa è dovuto a infezioni ospedaliere.

Questo impatto potrebbe essere minimizzato tramite misure adeguate di prevenzione e controllo delle infezioni, come anche tramite stewardship in contesti ospedalieri.

Impatto crescente

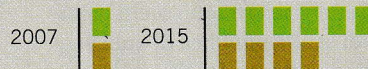
Tra il 2007 e il 2015, l'impatto di ciascuno dei 16 batteri resistenti agli antibiotici studiati è aumentato, in particolare per *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*:

Klebsiella pneumoniae

Il numero di decessi attribuibili a infezioni con *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi, un gruppo di antibiotici di ultima linea, è aumentato di sei volte.

Escherichia coli

Il numero di decessi attribuibili a infezioni con *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione è aumentato di quattro volte.



Ognuno di noi è responsabile

Ognuno di noi è responsabile nell'affrontare questo pericolo per la salute umana: pazienti, dottori, infermieri, farmacisti, veterinari, allevatori, politici.

un individuo, nel corso di una visita in ospedale possono infettare il parente ricoverato dello stesso individuo che si presenta in visita. Per il paziente quell'infezione potrebbe dunque rappresentare una durissima battaglia da combattere, oltre alla causa originaria del ricovero.

Ricapitolando, diversi organismi possono sviluppare differenti tipi di resistenze a diversi antibiotici, provocare differenti tipi di malattie, a seconda delle condizioni dell'ospite. Quando si pianifica uno studio epidemiologico su questo fenomeno, bisogna considerare caratteristiche complesse, diversi contesti e differenti combinazioni possibili che causano problemi e anche la morte di persone infettate da batteri resistenti agli antibiotici.

Quando al Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) abbiamo deciso di misurare gli effetti della resistenza agli antibiotici su salute ed economia delle popolazioni UE/SEE, abbiamo stabilito i seguenti obiettivi: che cosa vogliamo misurare (decessi, casi, costi per il sistema sanitario?) e per quali combinazioni di batteri e antibiotico-resistenza? Dopo aver mappato le fonti di dati disponibili, era chiaro che la sorveglianza più completa e coerente a livello continentale era quella messa in atto dall'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), una rete gestita da esperti in ognuno dei 30 paesi (sia della UE sia della SEE) che ne fanno parte e dallo stesso ECDC. Vorrem-

Resistenze microscopiche ma pericolose

La resistenza agli antibiotici è l'abilità dei batteri di combattere l'azione di uno o più antibiotici. Gli autori hanno descritto uno scenario per l'impatto di questo fenomeno in Europa (illustrazione) e hanno anche proposto alcune soluzioni per invertire il corso dell'antibiotico-resistenza,

L'impatto sulla popolazione europea delle infezioni con batteri resistenti agli antibiotici è paragonabile a quello combinato di influenza, tubercolosi e HIV/AIDS.

Influenza Tubercolosi HIV/AIDS



Resistenza agli antibiotici



Antibiotici di ultima linea

39%

dell'impatto è dovuto a infezioni da batteri resistenti ad antibiotici di ultima linea, come carbapenemi e colistina, ovvero l'ultima opzione di trattamento disponibile.

Soluzioni

C'è ancora tempo per invertire il corso dell'antibiotico-resistenza e assicurarsi che gli antibiotici rimangano efficaci in futuro, tramite:



uso prudente degli antibiotici e solo in caso di necessità;



messa in atto di buone pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni, inclusa l'igiene delle mani come anche lo screening per la presenza di infezioni con batteri multi-resistenti ai farmaci e l'isolamento di pazienti portatori di infezioni;



promozione della ricerca e dello sviluppo di nuovi antibiotici con un nuovo meccanismo di azione.



33.000
decessi

Ogni anno, 33.000 persone muoiono per un'infezione dovuta a batteri resistenti agli antibiotici.

Questo numero può essere confrontato con il totale dei passeggeri di oltre 100 aeroplani di grandezza media.



75%
infezioni ospedaliere

Il 75 per cento dell'impatto di batteri resistenti ad antibiotici in Europa è dovuto a infezioni ospedaliere.

Questo impatto potrebbe essere minimizzato tramite misure adeguate di prevenzione e controllo delle infezioni, come anche tramite stewardship in contesti ospedalieri.

Impatto crescente

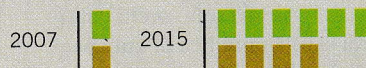
Tra il 2007 e il 2015, l'impatto di ciascuno dei 16 batteri resistenti agli antibiotici studiati è aumentato, in particolare per *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*:

Klebsiella pneumoniae

Il numero di decessi attribuibili a infezioni con *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi, un gruppo di antibiotici di ultima linea, è aumentato di sei volte.

Escherichia coli

Il numero di decessi attribuibili a infezioni con *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione è aumentato di quattro volte.



Ognuno di noi è responsabile

Ognuno di noi è responsabile nell'affrontare questo pericolo per la salute umana: pazienti, dottori, infermieri, farmacisti, veterinari, allevatori, politici.

un individuo, nel corso di una visita in ospedale possono infettare il parente ricoverato dello stesso individuo che si presenta in visita. Per il paziente quell'infezione potrebbe dunque rappresentare una durissima battaglia da combattere, oltre alla causa originaria del ricovero.

Ricapitolando, diversi organismi possono sviluppare differenti tipi di resistenze a diversi antibiotici, provocare differenti tipi di malattie, a seconda delle condizioni dell'ospite. Quando si pianifica uno studio epidemiologico su questo fenomeno, bisogna considerare caratteristiche complesse, diversi contesti e differenti combinazioni possibili che causano problemi e anche la morte di persone infettate da batteri resistenti agli antibiotici.

Quando al Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) abbiamo deciso di misurare gli effetti della resistenza agli antibiotici su salute ed economia delle popolazioni UE/SEE, abbiamo stabilito i seguenti obiettivi: che cosa vogliamo misurare (decessi, casi, costi per il sistema sanitario?) e per quali combinazioni di batteri e antibiotico-resistenza? Dopo aver mappato le fonti di dati disponibili, era chiaro che la sorveglianza più completa e coerente a livello continentale era quella messa in atto dall'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), una rete gestita da esperti in ognuno dei 30 paesi (sia della UE sia della SEE) che ne fanno parte e dallo stesso ECDC. Vorrem-

mo incidentalmente ricordare che la nostra è un'agenzia indipendente dell'Unione Europea, istituita nel 2005 con lo scopo di rafforzare le difese dei paesi membri dell'unione nei confronti delle malattie infettive.

I criteri di inclusione del nostro studio erano basati sulla disponibilità di dati (quindi combinazioni tra microrganismo e resistenza monitorate da EARS-Net) e sulla nostra conoscenza a priori delle infezioni che sapevamo essere quelle con il maggior impatto sulla salute. Oltre al numero di casi e di decessi abbiamo voluto misurare l'impatto della disabilità causata dalle infezioni resistenti agli antibiotici servendoci di un indicatore composito: i *Disability-Adjusted Life Years*, o DALYs. Questo indicatore è composto dal numero di anni non vissuti a causa di decessi prematuri, ovvero in anticipo rispetto alla speranza di vita all'età del decesso, e dal numero di anni vissuti con disabilità, che sono una funzione di quanto sia debilitante la malattia in questione. Grazie a questo indicatore è possibile paragonare l'impatto delle infezioni antibiotico-resistenti con quello di altre malattie infettive. Per calcolare i DALYs sono necessarie informazioni su età e sesso delle persone colpite dalle infezioni, ed EARS-Net raccoglie questi dati.

Un limite di EARS-Net, però, è che rileva solo il numero di persone affette da infezioni gravi da batteri nel sangue, le cosiddette «batteriemie», analizzate da laboratori scelti, che variano in numero e rappresentatività a seconda del paese e sono scelti dall'istituto di sanità pubblica di quel paese. Quando uno dei laboratori che fa parte di EARS-Net diagnostica un'infezione nel sangue provocata da uno specifico organismo, le caratteristiche biologiche di quest'ultimo sono comunicate alla rete europea di sorveglianza insieme a quelle anagrafiche del paziente. Tuttavia l'impatto delle infezioni resistenti agli antibiotici è un problema che riguarda anche persone che contraggono infezioni respiratorie, delle vie urinarie, del sito chirurgico o in altre parti del corpo, non solo per chi ha un'infezione del sangue. Abbiamo quindi incluso le informazioni fornite da uno studio sulle infezioni ospedaliere. Per ogni combinazione microrganismo-resistenza, lo studio ci ha fornito i fattori di conversione da batteriemie ad altre infezioni, cioè quante infezioni non-batteremiche si osservano per ogni batteriemia. Tramite questa combinazione di misure dirette delle infezioni del sangue e di misure di infezioni in altre parti del corpo dovute agli stessi batteri abbiamo dedotto il numero totale di infezioni con batteri antibiotico-resistenti.

Per stimare l'incidenza annuale delle infezioni con batteri antibiotico-resistenti mancava l'analisi delle criticità locali del sistema di sorveglianza e la popolazione coperta da EARS-Net in ognuno dei 30 paesi membri. Epidemiologi di ogni paese hanno contribuito al nostro lavoro fornendo, per esempio, il fattore di moltiplicazione nazionale: questo fattore permette di convertire la sorveglianza offerta da una selezione di laboratori in un quadro epidemiologico nazionale.

A questo punto eravamo fiduciosi dei nostri modelli di incidenza per i microrganismi più rilevanti sotto il profilo della resistenza agli antibiotici. Mancava solo l'aspetto dell'impatto sulla salute delle persone colpite: quanto uccidono queste infezioni? Di quanto aumenta il periodo di degenza delle persone ospedalizzate? Le infezioni con organismi resistenti aumentano il rischio di complicazioni a breve e lungo termine? Non esiste un sistema di sorveglianza diffuso e comprensivo che permetta di rispondere a que-

ste domande. Quindi, come a volte si fa in casi del genere, ci siamo rivolti alla letteratura scientifica. Abbiamo creato un sistema di criteri di valutazione per l'estrazione dei dati a cui abbiamo sottoposto oltre 360 articoli scientifici. Con le informazioni estratte abbiamo creato 80 modelli, uno per ogni combinazione microrganismo-resistenza e per ogni possibile sito di infezione.

Risultati inquietanti

Una celebre affermazione dello statistico britannico George P. E. Box recitava che «tutti i modelli sono sbagliati, ma alcuni sono utili». In pratica significa che è inutile elaborare eccessivamente i modelli nel tentativo utopistico di riprodurre la realtà: dobbiamo ambire a essere semplici ed evocativi. Quando si creano modelli per descrivere fenomeni epidemiologici, è naturale avere un certo numero di incertezze da considerare. In media ogni nostro modello comprendeva più di 30 variabili e, considerando 80 modelli per paese e 30 paesi, dovevamo considerare le incertezze per oltre 72.000 variabili. Per questo motivo i modelli sono stati inseriti in un computer che li ha sottoposti a iterazioni di simulazioni, ottenendo così il 95 per cento dei possibili risultati.

In particolare, a partire dai dati di EARS-Net del 2015 abbiamo

Dal 2007 al 2015 in Italia il numero stimato di decessi associati alle infezioni resistenti agli antibiotici è aumentato di 3,6 volte

stimato 671.689 casi di infezione con batteri resistenti agli antibiotici nei paesi UE/SEE (da un minimo di 583.148 a un massimo di 736.966), di cui 201.584 in Italia (da un minimo di 167.809 a un massimo di 237.207). Le infezioni sono state associate a 33.110 decessi (da 28.480 a 38.430), di cui sorprendentemente quasi un terzo, ovvero 10.762, in Italia (da un minimo di 8.951 a un massimo di 12.817). Quando abbiamo considerato i DALYs, la media per i paesi UE/SEE si è attestata intorno ai 170 DALYs per 100.000 abitanti, più o meno lo stesso valore ottenuto per l'impatto annuale cumulativo di influenza, tubercolosi e HIV/AIDS (*si veda il box a p. 39*). In Italia l'impatto sulla salute delle infezioni con batteri resistenti agli antibiotici è di 448 DALYs per 100.000 abitanti, il più alto in Europa insieme a quello stimato per la Grecia. Le stime indicano anche che in Italia il 43 per cento dei decessi (il 33 per cento in paesi UE/SEE) è associato a infezioni con batteri resistenti ai cosiddetti antibiotici di ultima linea come i carbapenemi e la colistina: se questi antibiotici non funzionano più, per le terapie rimangono solo tentativi poco efficaci con combinazioni di altri antibiotici, spesso tossiche per il corpo.

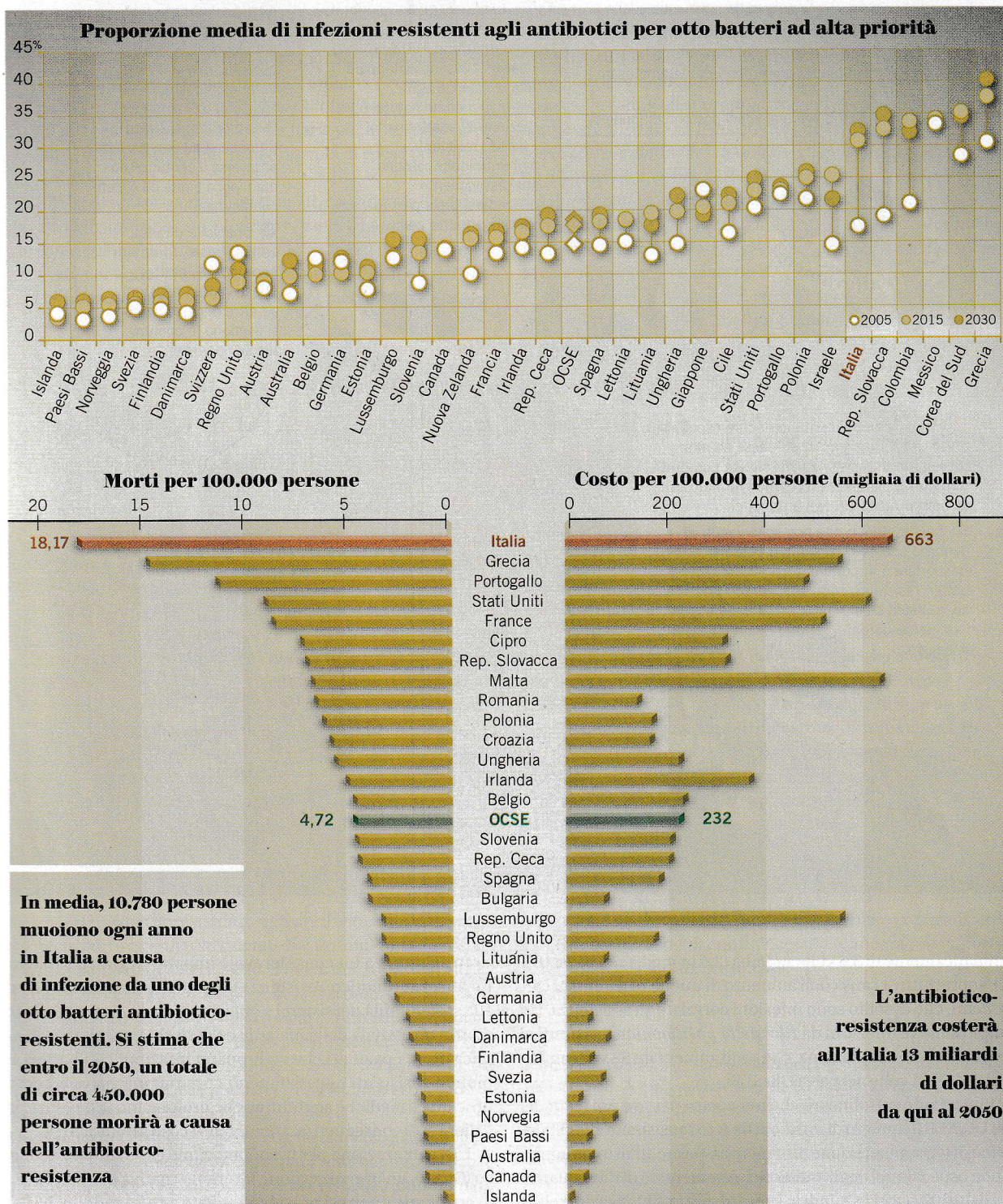
Inoltre i risultati del nostro studio mostrano che il 75 per cento dell'impatto delle infezioni con batteri resistenti agli antibiotici nei paesi UE/SEE avviene negli ospedali; in Italia questo dato arriva all'80 per cento. Negli ospedali, quindi, gli interventi mirati alla prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza e alla cosiddetta *stewardship* antibiotica (cioè migliorare l'appropriatezza della prescrizione di questi farmaci tramite interventi di leadership, responsabilizzazione, formazione e approccio multidisciplinare) sono opportunità importanti per contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

È interessante notare anche che dal 2007 al 2015 il numero stimato di decessi associati alle infezioni resistenti è aumentato

Tristi primati italiani

Le infezioni da batteri resistenti agli antibiotici hanno un costo sia in vite umane sia in spesa sanitaria. Nell'ambito dei paesi che fanno parte dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE, o anche OECD, dalle iniziali del nome in inglese dell'organizzazione), l'Italia

può vantare primati non proprio lusinghieri in termini di decessi e costi per 100.000 persone (grafici in basso, i dati al 2030 sono stime). Se il problema dell'antibiotico-resistenza non verrà affrontato con decisione, la situazione non potrà fare altro che peggiorare.



Le basi dei batteri resistenti

L'antibiotico-resistenza può emergere in contesti diversi, alcuni dei quali potrebbero essere inaspettati per la maggior parte delle persone. Una migliore comprensione del fenomeno è utile anche per adottare comportamenti che non favoriscano l'insorgere di batteri resistenti agli antibiotici.



drammaticamente di 3,6 volte in Italia (2,5 in media nei paesi UE/SEE), soprattutto a causa dell'aumento di quelle resistenti ai carbapenemi, che di solito sono infezioni correlate all'assistenza. Un esempio sono le infezioni da *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi e/o alla colistina, che sono aumentate 88 volte in Italia dal 2007 (sei volte nei paesi UE/SEE).

È importante sottolineare che nel nostro paese e nel resto dei paesi UE/SEE il numero di infezioni da *E.coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione, in genere associate all'uso comunitario (non ospedaliero) degli antibiotici, è aumentato di oltre quattro volte dal 2007 al 2015. Quindi la stewardship antibiotica dovrebbe essere estesa alla medicina di comunità e a quella generale.

In aggiunta a un considerevole impatto negativo sulla salute umana, l'antibiotico-resistenza pone una minaccia significativa alla sostenibilità dei sistemi sanitari nazionali. A causa della maggiore aggressività della malattia e del rischio più elevato di complicazioni, i pazienti che sviluppano infezioni con batteri antibiotico-resistenti necessitano di cure più intensive ed esami e procedure mediche aggiuntive che prolungano la degenza ospedaliera e, di conseguenza, aumentano i costi sanitari.

L'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE), un'organizzazione intergovernativa che conduce studi economici in paesi prevalentemente ad alto reddito, ha calcolato che ogni paziente ospedalizzato che sviluppa un'infezione

da batteri resistenti agli antibiotici costa ai sistemi sanitari nazionali dei suoi paesi membri, Italia inclusa, fra 9000 e 35.000 euro aggiuntivi rispetto a un paziente con la stessa malattia che tuttavia non ha sviluppato un'infezione antibiotico-resistente. Il 55 per cento circa di queste spese aggiuntive copre il costo delle cure aggiuntive di medici e infermieri, un altro 15 per cento circa è necessario per gli esami diagnostici aggiuntivi e per la terapia farmacologica.

L'OCSE ha anche calcolato che nei paesi dell'Unione Europea, del Nord America e in Australia l'antibiotico-resistenza è responsabile ogni anno di circa 700 milioni di giorni di ospedalizzazione, corrispondenti a una spesa di oltre 3 miliardi di euro. In pratica in questi paesi la resistenza agli antibiotici è responsabile di circa il 10 per cento di tutta la spesa sanitaria per le malattie infettive: in altre parole, è una delle maggiori voci di spesa per questo tipo di malattie.

In Italia i dati sono ancora più allarmanti, considerata l'incidenza elevata delle infezioni antibiotico-resistenti. La spesa per trattare le conseguenze di questo fenomeno si attesta su quasi 5 euro per abitante per anno, più del doppio rispetto alla media dai paesi UE, i cui sistemi sanitari devono pagare mediamente 1,8 euro

In alcuni paesi sta già emergendo una resistenza all'ultima linea di terapia, oltre la quale non c'è più alcun antibiotico efficace per combattere infezioni

per abitante. Se l'attuale scenario dovesse essere confermato per il prossimo futuro, l'antibiotico-resistenza costerà all'Italia quasi 13 miliardi di euro da qui al 2050.

Secondo l'OCSE, se non saranno subito adottate azioni efficaci per contrastare questa minaccia, l'incidenza di nuove infezioni con batteri antibiotico-resistenti continuerà ad aumentare, soprattutto per le infezioni più difficili da trattare. In Italia la proporzione di infezioni con batteri resistenti è quasi raddoppiata nell'arco degli ultimi dieci anni, passando da un valore di circa 17 per cento nel 2005 – ogni 100 infezioni, 17 erano resistenti agli antibiotici – al 30 per cento nel 2015. Le analisi dell'OCSE concludono che nel nostro paese le infezioni con batteri antibiotico-resistenti continueranno a crescere fino al 2030, quando rappresenteranno il 32 per cento di tutte le infezioni (*si veda il box a p. 41*).

Sebbene il tasso di aumento della resistenza media sembri ridursi, rimangono seri motivi di preoccupazione. Se da un lato si stima che in Europa la resistenza agli antibiotici di prima linea (quelli di primo uso per il trattamento di infezioni) rimarrà sostanzialmente stabile nel 2030 rispetto ai livelli del 2005, dall'altro si prevede anche che nello stesso periodo la resistenza agli antibiotici di seconda linea (da usare quando quelli di prima linea risultano inefficaci, come ha dovuto fare Paolo per trattare la sua infezione alle vie urinarie) sia destinata ad aumentare del 75 per cento; per gli antibiotici di terza linea (quelli di ultima istanza) si prevede un raddoppio rispetto ai livelli del 2005.

La resistenza ad alcune terapie con farmaci di seconda linea, come cefalosporine di terza generazione e fluorochinoloni, è particolarmente problematica, perché è prevista in aumento nella maggioranza dei paesi europei. Questo fenomeno farà crescere il ricorso ai carbapenemi, promuovendo potenzialmente la resi-

stenza a questa categoria di antibiotici di scorta. In alcuni paesi sta già emergendo una resistenza all'ultima linea di terapia – le polimixine – con conseguenze che potrebbero essere catastrofiche, perché ci troveremmo senza più nessun antibiotico efficace.

Agire contro la resistenza

I dati illustrati dimostrano chiaramente che è necessaria una strategia efficace per contrastare lo tsunami di superbatteri che sta lentamente ma inesorabilmente arrivando. L'OCSE ritiene necessario agire su due punti critici. Innanzitutto si deve tornare a investire sullo sviluppo di nuovi antibiotici in grado di sostituire le opzioni terapeutiche che hanno perso efficacia. A questo scopo, la messa in campo di appropriati incentivi – economici, snellimenti procedurali e azioni legislative – può far ripartire un circolo virtuoso che permetta di rivitalizzare gli investimenti e la produzione di nuovi antibiotici. Questa linea d'azione è fondamentale, ma bisogna riconoscere che la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci richiede svariati anni, in alcuni casi anche più di una decina per molecole nelle prime fasi di sviluppo, prima che un nuovo prodotto possa raggiungere il mercato.

Allo stesso tempo, quindi, occorre investire in una strategia di salute pubblica mirata a contrastare la diffusione e l'ulteriore sviluppo dell'antibiotico-resistenza. In Italia un «pacchetto» di provvedimenti dal costo inferiore a 4 euro all'anno per persona potrebbe evitare quasi 9000 decessi e far risparmiare al sistema sanitario circa 464 milioni di euro ogni anno.

Questo pacchetto dovrebbe essere centrato su tre assi. Primo, miglioramento delle condizioni igieniche nelle strutture sanitarie, come ospedali e case di cura, per minimizzare la trasmissione delle infezioni tra pazienti. Secondo, abbandono della prassi di prescrizione eccessiva e inutile degli antibiotici nell'ambito ospedaliero e sul territorio. L'uso più frequente di test diagnostici rapidi da parte dei medici di famiglia per determinare la natura virale (che non richiede uso di antibiotici) o batterica di un'infezione e programmi di stewardship antibiotica negli ospedali hanno dimostrato di aumentare in maniera significativa l'appropriatezza prescrittiva con conseguente riduzione dell'antibiotico-resistenza. Terzo, lancio di campagne informative per comunicare alla popolazione rischi e danni legati all'uso improprio di una risorsa terapeutica preziosa, come appunto gli antibiotici.

Le analisi dell'OCSE concludono che un investimento simile si ripagherebbe in meno di un anno grazie alla conseguente diminuzione della spesa sanitaria, inoltre porterebbe a risparmi netti sulla spesa sanitaria negli anni successivi e, ancora più importante, salverebbe migliaia di vite umane. ■

PER APPROFONDIRE

Attributable Deaths and Disability-Adjusted Life-Years Caused by Infections with Antibiotic-Resistant Bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a Population-Level Modelling Analysis. Cassini A. Cecchini M. e altri, in «The Lancet Infectious Diseases», Vol. 19, n. 1, pp. 56-66, 1° gennaio 2019.

European Centre for Disease Prevention and Control e resistenza agli antibiotici: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance>.

Organizzazione mondiale della Sanità e resistenza antimicrobica: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en>.