

SINTESI

Le infezioni da super-batteri potrebbero provocare circa 2,4 milioni di morti in Europa, Nord America e Australia tra il 2015 e il 2050 se non saranno intensificati gli sforzi per arginare la diffusione della resistenza agli antibiotici. Tuttavia, in tre casi su quattro tali decessi potrebbero essere evitati spendendo appena 2 dollari USA pro capite per attuare misure semplici quali il lavaggio delle mani e una prescrizione più prudente di antibiotici. Un investimento a breve termine volto a contenere la forte diffusione dei batteri resistenti consentirebbe di salvare vite umane e risparmiare denaro nel lungo periodo.

Questa minaccia, una delle maggiori per la medicina moderna, potrebbe essere contrastata sferrando un attacco alla resistenza antimicrobica incentrato su cinque assi: miglioramento delle condizioni igieniche; abbandono delle prassi di prescrizione eccessiva di antibiotici; somministrazione di test diagnostici rapidi per determinare la natura virale o batterica delle infezioni nei pazienti; ritardo della prescrizione di antibiotici; organizzazione di campagne sui media. Un pacchetto di politiche volte a favorire l'igiene nelle strutture ospedaliere e ridurre la prescrizione eccessiva di antibiotici, comprendente programmi di gestione (*stewardship*) antimicrobica, campagne sui media e utilizzo di test clinici in medicina generale per accertare la natura batterica o virale di un'infezione potrebbe consentire di salvare fino a 1,6 milioni di vite umane entro il 2050 nei 33 Paesi inclusi nell'analisi dell'OCSE. L'investimento in queste politiche si ripagherebbe da solo entro un anno e permetterebbe a termine di ottenere un risparmio annuo di 4,8 miliardi di dollari.

La sfida dell'aumento della resistenza

L'aumento dei tassi di resistenza antimicrobica (*antimicrobial resistance*, AMR) – definita come la capacità dei batteri di resistere agli agenti antimicrobici – diventerà una preoccupazione crescente nei Paesi dell'OCSE e dell'UE28 considerati, se i governi non forniranno una risposta maggiormente incisiva a questa minaccia, in un contesto in cui i neonati e gli anziani costituiscono i soggetti più a rischio. Anche piccole ferite procurate in cucina, interventi chirurgici minori o malattie come la polmonite potrebbero diventare potenzialmente letali.

L'AMR è dovuta soprattutto all'uso inappropriato di sostanze antimicrobiche – compresi gli antibiotici – negli ambiti della salute umana, dell'agricoltura e delle produzioni zootecniche e alla contaminazione ambientale. Il presente rapporto si concentra principalmente sulla lotta contro l'AMR nel settore della salute umana. Tuttavia, le azioni volte a promuovere un utilizzo prudente degli antimicrobici e prevenire la diffusione delle infezioni esistenti tra gli esseri umani dovrebbero essere associate a interventi analoghi in altri settori nel contesto di un approccio realmente olistico (*One Health*) alla salute.

Se i governi non intensificheranno gli sforzi per combattere i super-batteri, la gestione delle complicanze da AMR potrebbe arrivare a costare fino a 3,5 miliardi di dollari USA l'anno in media nei 33 Paesi inclusi nell'analisi.

Stando ai calcoli effettuati sulla base del nuovo modello dell'OCSE ed ipotizzando andamenti dei tassi di AMR in linea con le proiezioni, molti dei 2,4 milioni di persone che potrebbero perdere la vita in Europa, Nord America e Australia nel periodo 2015-2050 si troveranno nell'Europa meridionale. Secondo le previsioni, Italia, Grecia e Portogallo si collocherebbero ai primi posti tra i Paesi dell'OCSE per i più alti tassi di mortalità da AMR, mentre Stati Uniti, Italia e Francia registrerebbero i livelli di mortalità assoluta più elevati con quasi 30.000 decessi da AMR l'anno previsti nei soli Stati Uniti.

Nei Paesi a basso e medio reddito i tassi di AMR sono già alti e dovrebbero crescere più rapidamente che nei Paesi dell'OCSE. In Indonesia, Brasile e nella Federazione Russa, per esempio, le infezioni resistenti rappresentano già una quota compresa fra il 40% e il 60% del totale, contro una media del 17% nei Paesi dell'OCSE. Negli stessi Paesi, la crescita dei tassi di AMR dovrebbe essere da 4 a 7 volte superiore a quella prevista nei Paesi dell'OCSE da qui fino al 2030. Percentuali di resistenza così elevate in sistemi sanitari già indeboliti da vincoli di bilancio creeranno le condizioni per un enorme numero di decessi principalmente tra i neonati, i bambini in tenerissima età e gli anziani.

Avere degli antibiotici efficaci è vitale per la medicina moderna. I pazienti in chemioterapia o sottoposti a trapianti, per esempio, contano su questi farmaci per prevenire infezioni e complicanze. L'aumento della resistenza antimicrobica dopo mezzo secolo di prescrizioni eccessive di antibiotici solleva tuttavia il timore che gli ospedali possano esaurire le opzioni a loro disposizione per salvare vite umane, in particolare se si considera il previsto aumento della resistenza a tutte e tre le linee di antibiotici.

I batteri resistenti ad antibiotici specifici sono responsabili di quasi un'infezione su cinque nei Paesi dell'OCSE e dell'UE28, una quota destinata ad aumentare ancora se non verranno presi dei provvedimenti.

Se da un lato la percentuale di resistenza a otto combinazioni antibiotico/batterioⁱⁱ a priorità elevata è salita dal 14% nel 2005 al 17% nel 2015 nell'insieme dei Paesi dell'OCSE considerati, dall'altro si rilevano differenze pronunciate tra i singoli Paesi.

- Il tasso medio di resistenza in Turchia, Corea e Grecia (circa il 35%) è sette volte superiore a quello di Islanda, Paesi Bassi e Norvegia, dove si registra il livello più basso (circa il 5%).
- In taluni Paesi dell'OCSE, e per alcune combinazioni antibiotico/batterio, appena un'infezione su quattro è provocata da batteri che rispondono all'azione dei farmaci.
- Al di fuori dell'OCSE, nel 2015 la percentuale media di resistenza per le medesime otto combinazioni antibiotico/batterio era quasi doppia (29%); tuttavia in India, nella Repubblica Popolare Cinese e nella Federazione Russa potrebbe avere superato il 42%.

Le proiezioni elaborate dall'OCSE suggeriscono che nei Paesi appartenenti all'organizzazione le percentuali di resistenza per le otto combinazioni antibiotico/batterio potrebbero salire dal 17% nel 2015 al 18% nel 2030.

Anche se in Canada, Giappone e Messico è previsto un calo della resistenza media, in nessun Paese ci si attende una riduzione per tutte e otto le combinazioni antibiotico/batterio. Al contrario, in Paesi quali la Danimarca, l'Islanda, il Lussemburgo e la Slovenia i tassi di resistenza potrebbero aumentare in tutte e otto le combinazioni.

L'aumento della resistenza media sembra in via di moderazione, ma vi sono seri motivi di preoccupazione. Nell'OCSE la resistenza agli antibiotici di seconda e terza linea, che costituiscono l'ultima difesa nella prevenzione delle infezioni, dovrebbe aumentare del 70% tra il 2005 e il 2030. Nell'UE28, la resistenza alle terapie di terza linea raddoppierà nello stesso periodo. La resistenza alle terapie con farmaci di seconda linea quali le cefalosporine di terza generazione e i fluorochinoloni è prevista in aumento nella maggioranza dei Paesi; questo farà crescere il ricorso ai carbapenemi, promuovendo potenzialmente la resistenza a questi ultimi. In alcuni Paesi sta già emergendo una resistenza all'ultima linea di terapia – le polimixine – con conseguenze che potrebbero essere catastrofiche.

Desta altresì preoccupazione l'aumento della resistenza tra microrganismi difficili da trattare quali gli enterococchi e gli *Pseudomonas aeruginosa*.

L'AMR avrà un impatto enorme sulla salute della popolazione e i bilanci della sanità

Se da un lato oltre due milioni di vite umane sarebbero a rischio a causa dell'AMR in Europa, Nord America e Australia entro il 2050, dall'altro i batteri resistenti agli antimicrobici potrebbero altresì esercitare un impatto significativo sulla qualità della vita delle persone.

L'impatto sulla qualità della vita misurato in termini di anni di vita corretti per la disabilità (*disability-adjusted life years*, DALY) sarà ancora maggiore e sarebbe avvertito soprattutto nell'Europa meridionale (in particolare in Italia, Grecia e Portogallo). Nel caso dell'Italia, per esempio, fino a una persona su 205 potrebbe perdere un anno di vita in buona salute a causa dell'AMR.

I bambini e gli anziani costituiscono le categorie più vulnerabili. La probabilità di sviluppare un'infezione resistente è significativamente superiore per i bambini fino a 12 mesi di età e per gli adulti di età pari o superiore a 70 anni. Inoltre, è maggiore per gli uomini che per le donne.

L'aumento incontrollato dei batteri resistenti agli antimicrobici inciderebbe anche notevolmente sui bilanci della sanità.

Calcoli effettuati sulla base del modello dell'OCSE inducono a prevedere che in ogni anno del periodo compreso fra il 2015 e il 2050 vengano spesi fino a 3,5 miliardi di dollari USA (corretti per le differenze di prezzo tra paesi, espresse in termini di parità di potere di acquisto o PPA) per complicanze connesse all'AMR nei 33 Paesi dell'OCSE e dell'UE28 considerati.

Ciò corrisponde al 10% dei costi sanitari per malattie trasmissibili, o a circa 2,4 dollari USA PPA pro capite l'anno in media, un dato che sale a circa 6,2-6,6 dollari USA pro capite l'anno in Italia e negli Stati Uniti.

Le politiche offrono soluzioni

La crescente resistenza alle terapie di seconda e terza linea costituisce uno scenario estremamente preoccupante in quanto significa che stiamo di fatto esaurendo il nostro arsenale di antibiotici.

Tuttavia, i governi potrebbero affrontare il problema con cinque tipologie principali di soluzioni accessibili sotto il profilo dei costi nel quadro di un pacchetto coerente.

Le soluzioni ottimali (*best buy*) per contrastare l'AMR nei 33 Paesi dell'OCSE e dell'UE28 considerati sono state individuate utilizzando il modello dell'OCSE. La serie di politiche presa in considerazione è in linea con il piano di azione mondiale in materia di AMR dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS). Per il loro favorevole rapporto fra costi e benefici, questi *best buy* potrebbero ridurre considerevolmente il costo economico ed in termini di salute dell'AMR.

- Il primo intervento sarebbe inteso a migliorare le condizioni igieniche nelle strutture sanitarie, promuovendo tra l'altro l'igiene delle mani e degli ambienti ospedalieri.
- Il secondo sarebbe rappresentato da programmi di *stewardship* volti a favorire un utilizzo più prudente degli antibiotici per porre fine a decenni di prescrizioni eccessive.
- Il terzo riguarderebbe il ricorso a test diagnostici rapidi per accertare la natura batterica o virale delle infezioni.
- La quarta soluzione consisterebbe nel ritardare le prescrizioni.
- La quinta sarebbe costituita da campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica.

Gli investimenti effettuati per attuare le suddette misure potrebbero ripagarsi da soli entro appena un anno e produrre risparmi di circa 1,5 dollari USA per ciascun dollaro investito successivamente.

Provvedimenti semplici quali la promozione dell'igiene delle mani e l'innalzamento dei livelli di igiene nelle strutture sanitarie consentono di ridurre di oltre la metà il rischio di morte e alleggerire l'onere dell'AMR in termini di salute misurato in DALY di circa il 40% rispetto a uno scenario caratterizzato dall'assenza di politiche nei 33 Paesi inclusi nello studio.

La promozione di un impiego più prudente degli antibiotici attraverso programmi di *stewardship* è altresì particolarmente efficace e produce risultati analoghi a quelli ottenuti con i miglioramenti delle condizioni igieniche. Altri interventi volti ad affrontare l'AMR in contesti diversi da quelli ospedalieri – come ad esempio il le prescrizioni ritardate, l'utilizzo di test diagnostici rapidi per porre fine alle approssimazioni nello stabilire se un'infezione è di natura virale o batterica e le campagne sui media – avrebbero un impatto più limitato sulla salute pur continuando a costituire politiche importanti per affrontare un fenomeno multiforme e complesso.

Tutti questi interventi sono accessibili sotto il profilo economico per i Paesi dell'OCSE e, in alcuni casi, per quelli con livelli di reddito inferiori.

- Le campagne sui media, la prassi di ritardare le prescrizioni e il miglioramento dell'igiene delle mani hanno un costo che varia da appena 0,3 a 2,7 dollari USA PPA pro capite in molti Paesi dell'OCSE.
- Misure non particolarmente dispendiose quali il miglioramento dell'igiene delle mani e le campagne sui media sono accessibili in termini di costi anche nei Paesi con livelli di reddito inferiori.
- Interventi che comportano un maggiore utilizzo di risorse, come ad esempio le azioni volte a migliorare l'igiene nelle strutture sanitarie, possono costare fino ad alcune centinaia di dollari USA PPA per degente.

Secondo il modello dell'OCSE il ritardo delle prescrizioni, il miglioramento dell'igiene delle mani e gran parte dei programmi di *stewardship* generano risparmi per il sistema sanitario superiori al costo di attuazione dell'intervento e costituiscono quindi degli investimenti *best buy* efficaci ed efficienti in termini di costi nella lotta all'AMR. Inoltre, se attuati assieme inserendo le diverse politiche all'interno di una strategia coerente, producono un impatto ancora maggiore.

L'analisi dell'OCSE ha preso in considerazione tre pacchetti di intervento principali.

- Il primo è rivolto agli ospedali e include il miglioramento dell'igiene delle mani, i programmi di *stewardship* e l'innalzamento degli standard di igiene ambientale nei contesti sanitari.
- Il secondo è composto da azioni a livello di comunità e comprende il ritardo delle prescrizioni, le campagne sui media e il ricorso a test diagnostici rapidi.
- Il terzo prevede una combinazione delle due precedenti categorie di interventi includendo programmi di *stewardship*, miglioramento dell'igiene ambientale, campagne sui media e impiego di test diagnostici rapidi.

Tali pacchetti ridurrebbero il carico di malattia dovuto all'AMR rispettivamente dell'85%, 23% e 73% producendo al tempo stesso risparmi di 4,1, 0,9 e 3 dollari USA PPA pro capite l'anno.

In pratica, ciò vorrebbe dire che milioni di persone nei Paesi considerati eviterebbero problemi di salute e complicanze conseguenti all'AMR.

Risultati principali

- Nel 2015 la quota di infezioni dovuta a batteri resistenti agli antibiotici era pari a circa il 17% nell'insieme dei Paesi dell'OCSE considerati, ma superiore a un terzo del totale in quattro di questi Paesi. In alcuni Paesi

del G20 tra cui la Cina, l'India e la Federazione Russa, oltre il 40% delle infezioni è dovuto a batteri resistenti ad alcuni antibiotici.

- Circa 2,4 milioni di persone potrebbero perdere la vita in Europa, Nord America e Australia tra il 2015 e il 2050 a causa dell'AMR.
- Nel periodo 2015-2050, l'AMR rappresenterebbe un costo di circa 3,5 miliardi di dollari USA PPA l'anno per i servizi sanitari dei 33 Paesi inclusi nell'analisi. Ciò corrisponderebbe a 2,4 dollari statunitensi PPA pro capite o approssimativamente a circa il 10% del bilancio della sanità dedicato alle malattie trasmissibili.
- Se non saranno messe in campo azioni efficaci nel settore della sanità pubblica, i tassi di AMR aumenteranno ulteriormente. Secondo le proiezioni, la resistenza agli antibiotici di seconda e terza linea dovrebbe registrare l'aumento maggiore con tassi di resistenza nel 2030 superiori del 70% rispetto ai livelli del 2005, nei Paesi dell'OCSE. Nell'UE28, la resistenza agli antibiotici di terza linea dovrebbe raddoppiare nello stesso periodo.
- Per arginare la diffusione di batteri resistenti è essenziale sferrare un attacco alla resistenza antimicrobica incentrato su cinque assi: promozione di condizioni igieniche migliori; abbandono delle prassi di prescrizione eccessiva di antibiotici; somministrazione di test diagnostici rapidi per determinare la natura virale o batterica delle infezioni nei pazienti; ritardo della prescrizione di antibiotici; organizzazione di campagne sui media.
- Le politiche intese a promuovere l'igiene delle mani, l'igiene negli ospedali e i programmi di *stewardship* volti a ridurre la prescrizione eccessiva di antibiotici potrebbero salvare da 35.000 a 38.000 vite umane l'anno nei 33 Paesi inclusi nell'analisi.
- Anche le campagne sui media, le azioni volte a ritardare le prescrizioni e l'utilizzo di test di diagnosi rapida producono un impatto positivo – ancorché più limitato – sulla salute.
- Le azioni nel settore della sanità pubblica tese a contrastare l'AMR sono accessibili sotto il profilo dei costi. La loro attuazione ha un costo che varia da appena 0,3 dollari USA PPA pro capite per le campagne sui media ad alcune centinaia di dollari USA PPA per degente nel caso del miglioramento delle condizioni igieniche nell'assistenza sanitaria.

- Tutti gli interventi presi in esame costituiscono delle soluzioni *best buy* per la lotta all'AMR nei Paesi oggetto dell'indagine dato il forte impatto sulla salute della popolazione, l'accessibilità della loro attuazione e l'eccellente rapporto costo/beneficio. I risparmi resi possibili dal ritardo nelle prescrizioni, dal miglioramento dell'igiene delle mani e, in gran parte dei casi, dai programmi di *stewardship* sono superiori ai costi di attuazione.
- Un pacchetto composto da interventi a livello ospedaliero, uno costituito da azioni a livello di comunità e un terzo rappresentato da una combinazione delle due precedenti categorie di interventi eviterebbero rispettivamente circa 1,3 milioni, 0,4 milioni e 1,1 milioni di DALY e consentirebbero di risparmiare rispettivamente 55.000, 14.000 e 47.000 anni di vita nei 33 Paesi considerati. Il pacchetto composto da *interventi a livello ospedaliero* produrrebbe un risparmio netto medio annuo (una volta tenuto conto del costo di attuazione di ciascun intervento) di 4,1 dollari USA PPA pro capite nei 33 Paesi oggetto di analisi. Quello costituito da *interventi a livello di comunità* si tradurrebbe anch'esso in un risparmio annuo medio, quantificato in circa 0,9 dollari USA PPA pro capite nei 33 Paesi considerati. L'approccio misto, consistente in una *combinazione di interventi*, costerebbe circa 2 dollari USA PPA pro capite l'anno e determinerebbe un risparmio netto medio di circa 3 dollari USA PPA pro capite l'anno.

ⁱ I Paesi dell'OCSE e dell'UE28 inclusi nell'analisi sono: Australia, Austria, Belgio, Bulgaria, Canada, Cipro, Croazia, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Islanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Stati Uniti, Svezia e Ungheria.

ⁱⁱ Le otto combinazioni antibiotico/batterio incluse nell'analisi sono: *Escherichia coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione; *Escherichia coli* resistente ai fluorochinoloni; *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina; *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina; *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi; *Klebsiella pneumoniae* resistente alle cefalosporine di terza generazione; *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi; *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium* resistenti alla vancomicina.