

Resistenze antimicrobiche: affrontare la crisi per la salute e il benessere delle nazioni

Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations

Jim O'Neill

Wellcome Trust
Gibbs Building
215 Euston Road
London NW1 2BE, UK

La revisione

Nel luglio 2014 il primo ministro inglese annunciava la pubblicazione della *Review on Antimicrobial Resistance*, la cui intenzione è quella di tenere sotto controllo questa crescente minaccia. Questo è il primo documento di revisione del gruppo, con il quale si vuole dimostrare come ci siano notevoli conseguenze sulla salute e sulla macroeconomia del mondo, soprattutto per le economie emergenti, se non si riesce a contrastare la resistenza antimicrobica.

Noi riteniamo che questa crisi possa essere evitata. Il costo dell'intervento può essere basso se si parte da subito con provvedimenti corretti. E i benefici potrebbero essere ampi e duraturi soprattutto per le economie emergenti, incluse le cosiddette nazioni BRIC, che avranno necessità di investire nelle infrastrutture sanitarie e che costruiscano aziende in grado di permettere un salto innovativo alla prossima generazione.

Definire gli specifici passi indispensabili è ciò che il Primo Ministro inglese e il Wellcome Trust, i promotori di questo intervento, si accingono a fare: dall'estate del 2016, sarà raccomandato un "pacchetto" di azioni che pensiamo debbano essere approvate a livello internazionale. Per fare questo, nel corso della nostra revisione, prenderemo in esame i seguenti cinque temi, iniziando da questo documento.

1. L'impatto delle resistenze antimicrobiche sull'economia a livello mondiale, nel caso in cui il problema non venisse affrontato.
2. Come è possibile cambiare l'uso degli antibiotici per ridurre l'aumento delle resistenze, considerando i potenziali grandi cambiamenti che derivano dai progressi della genetica, della genomica e dell'informatica.
3. Come possiamo sostenere lo sviluppo di nuovi antibiotici.
4. La possibilità di terapie alternative per bloccare l'aumento delle resistenti e come è possibile sostenere queste nuove soluzioni.
5. Il bisogno di un'azione internazionale condivisa che affronti sia la regolamentazione dell'uso dei farmaci sia il

loro impiego in ambito umano, veterinario e ambientale.

Vogliamo avvicinarci al nostro obiettivo armati di un foglio di carta bianco e di una mentalità aperta. Vogliamo apprendere da menti brillanti ed innovative provenienti da tutti i paesi e da tutte le discipline, a iniziare dall'esperienza acquisita nella pratica da clinici, operatori sanitari e dai loro pazienti.

Che cosa è la resistenza antimicrobica?

Nel 1928 una muffa contaminava in modo fortuito una capsula di petri nel laboratorio di Alexander Fleming al St Mary's Hospital di Londra, e Fleming scoprì che essa produceva una sostanza, la penicillina, che uccideva i batteri che stava studiando. Nell'arco di 12 anni, Fleming ed altri scienziati hanno trasformato questa scoperta in un meraviglioso farmaco, che poteva curare i pazienti affetti da infezioni batteriche. Altri antibiotici vennero scoperti e contribuirono a rivoluzionare l'assistenza sanitaria, diventando il fondamento di molti dei maggiori progressi del ventesimo secolo. Malattie ancora frequentemente mortali, come la polmonite e la tubercolosi, poterono essere curate in maniera efficace; un piccolo taglio poteva non essere più fatale se diventava infetto, e i rischi della chirurgia d'elezione e del parto vennero ampiamente ridotti. Più recentemente, i progressi negli sviluppi degli ultimi trent'anni in merito alla terapia antiretrovirale, hanno trasformato l'HIV da una probabile sentenza di morte ad una condizione ampiamente gestibile per tutta la vita. Ma i batteri e gli altri patogeni si sono sempre evoluti in modo tale da resistere ai nuovi farmaci che la medicina ha utilizzato per combatterli. Le resistenze stanno diventando sempre di più un problema degli anni recenti perché il ritmo con il quale vengono scoperti nuovi antibiotici è rallentato drasticamente, mentre l'uso degli antibiotici è in aumento. E non è un problema confinato solo ai batteri, ma a tutti i microbi che hanno la capacità di mutare e rendere i nostri farmaci inefficaci. Il grande progresso registrato nelle ultime decadi nella gestione della malaria e dell'HIV potrebbe invertirsi, con queste malattie che potrebbero, di nuovo, sfuggire al controllo.

Le resistenze antimicrobiche minacciano molti dei più importanti progressi medici raggiunti, e questo report proseguirà quantificando i costi che la società dovrà affrontare se non si prendono provvedimenti.

Il problema oggi

Gli effetti dannosi delle resistenze antimicrobiche si stanno già manifestando in tutto il mondo. Le infezioni da germi multi-resistenti attualmente hanno un costo umano di almeno 50.000 vite ogni anno in Europa e negli Stati Uniti, con centinaia di migliaia di persone che muoiono in altre parti del mondo. Ma stime attendibili del peso del problema sono scarse.

C'è una considerevole variazione globale nel pattern delle resistenze antimicrobiche, con diversi Paesi che spesso hanno a che fare con differenti gravi problemi. Nonostante questo, e in contrasto con alcuni altri problemi sanitari, la resistenza antimicrobica è un problema che dovrebbe riguardare ogni nazione, indipendentemente dal suo livello di reddito.

Per esempio, in 15 Paesi europei più del 10% delle sepsi da *Staphylococcus aureus* sono causate da ceppi meticillino-resistenti (MRSA), con molti di questi Paesi che vedono un tasso di resistenze vicino al 50%.¹

Anche se nei sistemi sanitari moderni e ben funzionanti, l'accesso a una seconda o ad una terza linea di terapia può spesso non rappresentare un problema, i tassi di mortalità per pazienti con infezioni causate da germi resistenti sono significativamente più alti rispetto alle infezioni sostenute da germi sensibili, ed i costi del trattamento più elevati. In alcune aree dell'Europa si sta osservando un aumento del numero di pazienti ricoverati in terapia intensiva, in ematologia e nelle unità operative di trapianto, che hanno infezioni pan-resistenti, per le quali non sono disponibili trattamenti antimicrobici efficaci.

La minaccia dell'aumento delle infezioni resistenti ai farmaci non è meno grave nei Paesi in via di sviluppo, dove l'emergenza di resistenze a trattamenti per altre malattie, come la tubercolosi, la malaria e l'HIV hanno un enorme impatto in un ambiente a più basso reddito. La crescente prevalenza dei ceppi di tubercolosi (TB) resistenti ai farmaci è ben documentata: si stima che nel 2013 vi siano stati circa 480.000 nuovi casi e la maggior parte di queste forme multiresistenti non ha potuto essere trattata.² La diffusione di ceppi di malaria resistenti è altrettanto ben documentata e lo sviluppo di resistenze alla terapia antiretrovirale da parte dell'HIV è strettamente monitorato.

Le differenze riscontrate nei singoli Paesi riguardo alle resistenze antimicrobiche sono riconducibili a enormi differenze nell'uso "pesante" di antibiotici. Il loro consumo globale in medicina umana è aumentato di circa il 40% tra il 2000 e il 2010, ma questa cifra maschera pattern di riduzione dell'uso in alcuni Paesi e una rapida crescita in altri. I Paesi BRIC ed il Sud Africa totalizzano i tre quarti di questa crescita, mentre il consumo annuale per persona degli antibiotici varia di circa 10 volte tra i Paesi a medio ed alto reddito.³

Qualunque utilizzo di antibiotici, anche se appropriato e prudente, contribuisce allo sviluppo di resistenze, ma l'uso ampiamente superfluo ed eccessivo lo fa in modo peggiore. Un abuso e un uso scorretto degli antibiotici è facilitato in molti posti dalla loro disponibilità come farmaci da banco senza prescrizione medica, ma anche dove questo non succede, le prescrizioni variano ampiamente tra Paesi, e spesso anche all'interno degli stessi. Tali problemi sono solo peggiorati dall'abbondante quantità di antibiotici contraffatti e al di sotto dello standard che riempie i mercati farmaceutici di alcune regioni.

Come per tutte le malattie infettive, la velocità e il volume dei traffici intercontinentali odierni creano nuove opportunità per una diffusione globale dei germi multi-resistenti. Questa commistione di germi differenti, soprattutto batteri, fornisce loro l'opportunità di condividere il materiale genetico, creando nuovi ceppi resistenti un ritmo senza precedenti. Nessun Paese può quindi contrastare con successo le resistenze antimicrobiche agendo da solo.

Il costo economico delle infezioni multi-resistenti

Per i medici e per chi ha sperimentato in prima persona l'ansia legata ad una infezione da germi resistenti, come paziente o nella cura di un proprio caro, è piccola l'esigenza di dimostrare l'importanza di affrontare il problema dell'antibiotico-resistenza.

Ciononostante per la maggior parte delle persone, inclusi i più importanti gruppi politici e d'affari del mondo, la minaccia delle resistenze ai farmaci può sembrare un rischio lontano e astratto, ammesso che tale rischio sia conosciuto.

Per mediare tra la percezione globale di quanto dannoso sia il problema oggi e di quanto dannoso possa diventare se la tendenza attuale non verrà modificata, abbiamo stimato quale potrebbe essere il costo economico globale delle resistenze agli antibiotici fino al 2050. Data la grave mancanza di dati, gli studi che abbiamo commissionato sono necessariamente basati su scenari di alto livello di ciò che potrà accadere realmente. Si tratta di una stima approssimativa, non certo di una previsione.

I risultati mostrano un considerevole costo, umano ed economico. La ricerca iniziale, che studia solo una parte dell'impatto delle resistenze antimicrobiche, mostra come un continuo aumento delle resistenze fino al 2050 dovrebbe portare a circa 10 milioni di morti ogni anno e ad una riduzione del Prodotto Interno Lordo (PIL) stimabile fra il 2% ed il 3,5%. Ciò potrebbe costare al mondo fino a 100.000 miliardi di dollari.

Abbiamo incaricato due gruppi di ricerca multidisciplinare, RAND Europe e KPMG, ognuno dei quali doveva fornire la propria stima di alto livello sull'impatto al 2050 delle resistenze antimicrobiche, in un contesto di aumento delle resistenze ai farmaci e di crescita economica. Entrambi i gruppi di ricerca hanno stimato che un aumento delle resistenze potrebbe riguardare la forza lavoro in termini di mortalità e di morbosità e che questo potrebbe avere ripercussioni sull'intera produzione economica. I loro risultati mostrano che se le resistenze sono lasciate senza controllo, la perdita della produzione mondiale diventerà maggiore nel tempo, per cui nel 2050 il mondo produrrebbe tra il 2 e il 3,5% meno di

1. European Centre for Disease Prevention and Control Antimicrobial Resistance Interactive Database (EARS-NET) data for 2013.

2. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2014.

3. Van Boeckel TP, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases* 2014;14(8):742-50.

quello che farebbe altrimenti. Comunque, ci si può aspettare che ogni anno muoiano 10 milioni di persone in più, rispetto a ciò che accadrebbe se le resistenze fossero mantenute ai livelli attuali.

Tuttavia, questi studi stimano solo una parte dell'impatto delle resistenze antimicrobiche, per due motivi principali.

Il primo è che gli studi hanno analizzato solo una sottocategoria di batteri resistenti e di interesse per la sanità pubblica, per la mancanza di dati prontamente disponibili per questa ricerca iniziale.

Batteri che già oggi mostrano livelli di resistenza preoccupanti	Aspetti di salute pubblica per i quali la resistenza è una preoccupazione
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	HIV
<i>Escherichia coli</i> (E. coli)	Tubercolosi (TB)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Malaria

È da notare che sono stati selezionati solo tre germi da un più vasto gruppo di sette che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha evidenziato come punti di criticità dell'antibiotico-resistenza.

Il secondo motivo è che la ricerca è stata commissionata con l'obiettivo di capire il costo economico delle antibiotico-resistenze, interpretato strettamente come il suo impatto sul PIL. Altre questioni, come i costi sociali e sanitari, non sono state considerate. Se le antibiotico-resistenze continueranno a crescere, diventando un grave problema mondiale, ci saranno enormi conseguenze sulla gestione delle cure sanitarie.

L'impatto umano delle antibiotico-resistenze è già sufficientemente ampio da giustificare un intervento più esteso, al fine di evitare quello che minaccia di essere un carico devastante sui sistemi sanitari mondiali. Comunque, i risultati economici di queste valutazioni mirano a mostrare come questa sia una questione che trascende dalla politica sanitaria. Anche su basi strettamente macroeconomiche, sarebbe logico per i governi agire adesso, lavorando in collaborazione con la comunità scientifica, nell'industria e nell'università, e con le associazioni filantropiche, per affrontare l'aumento delle resistenze antimicrobiche.

Le nostre ricerche più nel dettaglio

I risultati presentati in questo documento sono basati su due degli scenari costruiti da RAND Europe e KPMG. Ulteriori dettagli dei due studi sono indicati nella tabella sulla pagina seguente e il documento per intero è invece disponibile sul nostro sito web.

I due gruppi, ognuno usando la propria metodologia, hanno ipotizzato un modello di aumento dei tassi di antibiotico-resistenza rispetto alla situazione odierna, per capire l'impatto che ciò potrebbe avere sulla popolazione mondiale e sul suo prodotto economico. Entrambi gli studi sono stati ostacolati dalla mancanza di dati affidabili, in particolare riguardo alle infezioni batteriche, e di conseguenza molto probabilmente sottostimano il costo reale delle resistenze.

Gli studi stimano che, negli scenari sotto riportati, ci si può aspettare che, nei prossimi 35 anni, 300 milioni di persone moriranno prematuramente a causa delle antibiotico-resistenze e il PIL mondiale sarà dal 2 al 3,5% più basso di quello che altrimenti potrebbe essere nel 2050. Ciò significa che tra oggi ed il 2050 il mondo potrebbe aspettarsi di perdere tra 60 e 100.000 miliardi di dollari di produzione economica se il problema delle antibiotico-resistenze non verrà affrontato. Ciò equivale alla perdita della produzione mondiale globale di circa un anno per tutto il periodo e questo determinerebbe una sofferenza umana significativa ed estesa. Inoltre, a più breve termine, ci si aspetta che il PIL mondiale possa essere inferiore dello 0,5% nel 2020 e dell'1,4% nel 2030 con più di 100 milioni di persone che potranno morire prematuramente.

I due studi mostrano anche un differente impatto economico per ognuna delle infezioni antibiotico-resistenti considerate. E. coli, malaria, tubercolosi (TB) sono in testa ai risultati degli studi. Le resistenze alla malaria portano a un maggiore numero di morti, mentre E. coli è la maggiore causa di riduzione del PIL, rappresentando quasi la metà dell'impatto economico totale nei risultati di RAND. Poiché la malaria e la TB variano molto da regione a regione rispetto all'E. coli, in questi studi esse sono i principali indicatori delle differenze tra Paesi e regioni.

La metodologia di RAND EUROPE e KPMG

• Gli scenari

Lo scenario di RAND Europe ha mostrato che cosa accadrebbe se il tasso delle resistenze antimicrobiche dovesse raggiungere il 100% nell'arco di 15 anni, mantenendo costante il numero di casi di infezione. Questo stima è stata calcolata per cinque dei batteri e dei problemi di salute pubblica menzionati sopra, con l'eccezione della malaria, per la quale il modello prevedeva un aumento di mortalità in linea con i livelli del 1950, prima dell'introduzione dei farmaci antimalarici moderni di prima generazione. Per calcolare la mortalità e la morbosità, RAND Europe assumeva che tutti i farmaci potessero fallire, ovvero ci potesse essere il 100% di resistenza a tutti gli antimicrobici fra i patogeni considerati.

Lo scenario di KPMG, riferito anch'esso a tutti i patogeni e problemi di salute pubblica eccetto la malaria, osservava invece cosa potrebbe succedere se le resistenze aumentassero del 40% rispetto ai livelli attuali e il numero delle infezioni raddoppiasse come risultato del fatto che le persone sono infette più a lungo, portando quindi a una maggiore trasmissione. Per la malaria, KPMG ha raggruppato i Paesi in sette aree geografiche ed ha assunto che nei Paesi soggetti alla malaria, ogni città con una attuale bassa incidenza di malaria potrebbe vedere il proprio tasso di infezione aumentare alla media regionale (più alta). Per calcolare la mortalità e la morbosità, KPMG ha assunto che il trattamento di prima linea potesse fallire, ovvero che alcuni antimicrobici potessero essere ancora efficaci.

Gli effetti della resistenza sulla malaria sono stati più difficili da prevedere rispetto agli altri patogeni, a causa delle più complesse interazioni tra le resistenze farmacologiche e

i tassi di incidenza e trasmissione. Per gli altri patogeni, se le resistenze diventano maggiori, le regioni o Paesi che sono già gravemente colpiti continuano a peggiorare. Al contrario, le regioni che attualmente hanno eradicato la malaria o riescono a controllarne la diffusione sono molto più vulnerabili all'aumento delle resistenze, rispetto a quelle che hanno già alti tassi di infezione ed hanno molto probabilmente già raggiunto un livello di plateau.

RAND Europe ha utilizzato dati storici e KPMG ha utilizzato gli attuali dati regionali per provare e stimare come le resistenze antimalariche probabilmente stanno per aumentare. Questi dati sono considerati dei "sostituti" in assenza di dati o strumenti di previsione migliori; un lavoro molto più dettagliato e solido verrà effettuato senza dubbio nel futuro da clinici e ricercatori.

- **Mortalità, morbosità e tassi di infezione**

Per quanto riguarda la mortalità e la morbosità collegata a differenti patogeni, KPMG ha utilizzato i dati basati sull'esito dei pazienti con infezioni da germi resistenti, considerando lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e i ceppi di *E. coli* e *K. pneumoniae* resistenti alle cefalosporine di terza generazione. Per quanto riguarda la tubercolosi sono stati utilizzati i tassi delle multi-resistenze pubblicate nel database dell'OMS sulla tubercolosi. I dati sull'HIV sono stati recuperati dal report sulla farmacoresistenza "WHO HIV".

RAND Europe ha utilizzato i dati elaborati tramite la consultazione con esperti per valutare l'incidenza di mortalità e morbosità in caso di mancanza di farmaci antimicrobici adeguati.

RAND, per elaborare i tassi di infezione odierni, si è basata sui dati riguardanti la probabilità di contrarre un'infezione ospedaliera. Ha poi utilizzato i dati dell'OMS per calcolare il numero medio di ricoveri ospedalieri nei vari paesi e ha moltiplicato i due valori per ottenere una stima del numero delle infezioni ospedaliere in ciascuna regione. KPMG, non disponendo di dati migliori, ha applicato al mondo intero i tassi di infezioni nosocomiali e di comunità riguardanti l'Europa. Entrambe queste analisi tendono sistematicamente a sottostimare i reali tassi d'infezione, dal momento che RAND non ha incluso nell'analisi le infezioni acquisite al di fuori degli ospedali e KPMG ha utilizzato i dati relativi all'Europa, che sono inferiori alla media mondiale.

Questi lavori forniscono stime riguardanti la mortalità e la morbosità (espressi in termini di giornate lavorative perse per malattia), che sono state poi applicate ai modelli di crescita macroeconomica esistenti.

Entrambi i gruppi di ricerca hanno incontrato problematiche considerevoli per quanto riguarda la raccolta dei dati, a causa della mancanza di fonti solide che monitorino le infezioni batteriche globali. Queste limitazioni riguardavano sia i Paesi membri dell'OECD (*Organization for Economic Cooperation and Development* – Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico) sia quelli che non ne fanno parte. Questo dimostra l'esigenza di migliorare con urgenza la sorveglianza delle infezioni, e della rapida diffusione delle resistenti ai farmaci: questa problematica verrà affrontata da Review nei suoi prossimi lavori.

La resistenza agli antimicrobici avrà un impatto differente nelle diverse parti del mondo

I risultati del nostro studio suggeriscono che i Paesi che hanno alti tassi di malaria, HIV o TB risentano particolarmente dell'aumento dei tassi di resistenza ai trattamenti oggi disponibili. Questo problema è esacerbato dal fatto che per questi tre problemi di salute pubblica la variabilità regionale è molto maggiore che per i tre batteri studiati. In particolare i paesi a rischio includono l'India, la Nigeria e l'Indonesia (per quanto riguarda la malaria) e la Russia (per la TB). Inoltre, se non viene affrontato il problema della resistenza ai farmaci per l'HIV e per la malaria, l'Africa come continente potrà subire gravissime conseguenze, e gli effetti negativi dovuti alle comorbidità legate all'infezione da HIV e alla tubercolosi, già diffusi in molte delle più povere regioni del mondo, probabilmente peggioreranno.

La malaria farmaco-resistente potrebbe inoltre limitare i progressi economici raggiunti da alcuni Paesi asiatici. È anche possibile che il difficile lavoro intrapreso nella seconda metà del XX secolo da Cina e Brasile, che ha permesso praticamente di eradicare la malaria, potrebbe essere minato se la diffusione delle resistenze divenisse incontrollata, con un impatto negativo sugli ampi settori di esportazione di questi Paesi. Per i Paesi membri dell'OECD, la perdita cumulativa della produzione economica entro il 2050 ammonterebbe tra i 20 e i 35.000 miliardi di dollari.

Gli effetti secondari dell'antibiotico resistenza sulla salute: un ritorno all'età buia della medicina?

Nonostante l'impressionante entità delle cifre sopra riportate, è difficile cogliere il quadro completo di cosa potrebbe significare un mondo senza antimicrobici. Una delle maggiori preoccupazioni legate alla resistenza degli antimicrobici è che i moderni sistemi sanitari e le cure che si basano in modo sostanziale sull'uso degli antibiotici ne potrebbero essere danneggiati in modo grave. Nella maggior parte delle procedure chirurgiche è somministrata ai pazienti una profilassi antibiotica per ridurre il rischio di sviluppare infezioni batteriche. Se gli antibiotici non dovessero funzionare, queste misure di profilassi potrebbero diventare in larga misura inutili e la chirurgia sarebbe molto più pericolosa. Molte procedure, come gli interventi sull'anca, che al momento consentono a molte persone una vita attiva di maggior durata e permettono loro di continuare a lavorare, potrebbero diventare troppo rischiose per essere effettuate.

I trattamenti oncologici attualmente disponibili spesso deprimono il sistema immunitario dei pazienti, rendendoli maggiormente suscettibili alle infezioni. Di conseguenza le chemioterapie, senza antibiotici efficaci per prevenire o trattare le infezioni, potrebbero diventare troppo rischiose.

Anche se molti medici considerano gli effetti secondari dell'antibioticoresistenza il principale pericolo, su questo punto permangono tuttavia molte incognite, poiché sono ad oggi pochi gli studi che hanno esaminato complessivamente questo impatto. Non è chiaro il numero delle persone che potranno sviluppare delle infezioni se la profilassi antibiotica non dovesse funzionare, né sappiamo quanti decideranno di correre comunque il rischio di un'infezione e si sottoporranno alle procedure. Quindi, anziché provare ad

analizzare esattamente quanto l'economia potrebbe risentire di questi effetti secondari sulla salute, abbiamo cercato di stimare il valore economico che queste procedure rappresentano per la società. Questo dà il senso di quanto si potrebbe perdere se l'antibiotico resistenza dovesse aumentare, con il limite che non è possibile prevedere quanto potrebbe effettivamente essere la perdita. Speriamo che altri, guardando all'impatto della resistenza agli antibiotici, si focalizzeranno maggiormente su questa tematica e che possano svilupparsi studi in merito partendo da questa iniziale ricerca che abbiamo intrapreso.

Per portare un esempio, abbiamo analizzato quattro aree di interventi medici ad alto volume che fanno parte della routine in molte aree del mondo, ma che, per poter essere relativamente a basso rischio, richiedono la disponibilità di antibiotici efficaci.

Si stima che i parti cesarei contribuiscono con circa il 2% al PIL mondiale. Le operazioni di sostituzione delle articolazioni aggiungono circa lo 0,65%, i farmaci oncologici creati fin dagli inizi del 1970 e che sono al giorno d'oggi notevolmente migliorati fanno aumentare il totale dello 0,75% ed i trapianti d'organo contribuiscono per circa lo 0,1%. Queste sono solo un piccolo numero delle aree della medicina moderna che rischiano di essere minacciate se nel futuro non disporremo di antibiotici efficaci. In totale queste aree contribuiscono ad almeno il 4% del PIL mondiale, valendo almeno 120.000 miliardi di dollari da ora al 2050.

Se a questi numeri si aggiungono gli altri effetti che l'antibiotico resistenza comporta, l'economia mondiale potrebbe perdere più del 7% del PIL entro il 2050, o un totale di 210.000 miliardi di dollari nei prossimi 35 anni. Questi problemi non interessano solo i Paesi ad alto reddito, dove questi interventi chirurgici fanno parte della routine, ma possono avere serio e negativo impatto anche per i paesi a medio reddito che hanno in previsione di costruire un sistema sanitario universale nei prossimi decenni. Mentre alcune di queste procedure possono continuare ad essere praticate in una realtà caratterizzata da alti tassi di resistenza, ci sono molti altri interventi, qui non trattati, che sarebbero eseguiti meno frequentemente, quali la chirurgia intestinale e i trapianti di midollo, e di cui non siamo ora in grado di quantificare l'impatto economico.

La farmaco resistenza sempre più diffusa potrebbe provocare allarmanti conseguenze in termini di sicurezza dei parti, inclusi i parti cesarei, con conseguente aumento della mortalità materna e infantile. Nel XX secolo i parti, nei paesi ad alto reddito, sono passati dall'essere manovre caratterizzate da un rischio significativo a procedure che per scontato vengono date come sicure: le mortalità materna è diminuita di 50 volte nel corso del secolo scorso. Gran parte di questo progresso rischia di essere compromesso se si permette all'antibiotico resistenza di continuare a diffondersi.

Infine, gli allarmi sanitari recenti, come la SARS, hanno evidenziato come l'impatto su viaggi e commerci possa comportare effetti economici maggiori rispetto ai costi sanitari valutati in questo studio. In un mondo con problemi drammatici e dilaganti di antibiotico resistenza, la reazione potrebbe essere quella di un'avversione sempre più crescente al viaggiare. Ad esempio, se non dovesse esserci un

trattamento efficace contro la malaria, gli abitanti dei Paesi dove la malaria non è endemica potrebbero non volersi più recarsi nelle zone malariche. Ciò potrebbe rappresentare una grande preoccupazione per tutte le economie, particolarmente per quelle che si basano sul turismo, sugli investimenti diretti esteri e sul commercio globale.

Lasciata incontrollata, l'attuale tendenza dell'aumento della resistenza ai farmaci rappresenta una crisi di scala globale

Le potenziali conseguenze evidenziate sopra dimostrano come sia vitale che i sistemi sanitari mondiali non vengano danneggiati dalla resistenza agli antimicrobici. Ciò che questo lavoro ha cercato di dimostrare è che la resistenza non rappresenta unicamente un'importante preoccupazione di salute pubblica, che porterebbe alla morte di milioni di persone in più ogni anno, ma che è anche una seria questione economica. Dal punto di vista finanziario, affrontare oggi il problema delle resistenze implica un costo molto minore che non il intraprendere alcuna azione. Questo è il motivo per cui cercheremo di trovare i modi più efficaci per combattere le resistenze a livello globale, e per consentire di preservare alcune delle più preziose risorse mediche che il mondo abbia mai avuto.

La nostra ricerca sottolinea come sia cruciale agire velocemente. Lo sviluppo delle resistenze è definibile come una inevitabilità evolutiva, anche se gli antibiotici venissero utilizzati correttamente e con parsimonia. Tuttavia, le stime di alto livello presentate mostrano come sia importante che si faccia tutto il possibile per rallentare il diffondersi della resistenza, e che si sia sicuri di essere capaci a limitarne l'impatto con nuovi trattamenti efficaci che sostituiscano quelli divenuti ormai obsoleti.

Il significato di un ritardo è potenzialmente enorme: lo studio RAND Europe ha dimostrato che ritardando il diffondersi delle resistenze di appena 10 anni si potrebbero evitare costi per 65.000 miliardi di dollari di PIL da oggi al 2050. È per questo motivo che questo lavoro sta guardando così attentamente a come conservare gli antibiotici esistenti e quelli che verranno sviluppati in futuro.

I tassi di infezione sono un altro indicatore importante di questi risultati. KPMG ha ipotizzato cosa succederebbe se i tassi d'infezione raddoppiassero e poi rimanessero costanti. Questa analisi ha mostrato come un aumento dei tassi di infezione da solo potrebbe significare che 150 milioni di persone muoiono prematuramente e che il PIL mondiale si riduce di 55.000 miliardi di dollari tra ora e il 2050, poco più della metà dell'impatto totale stimato per l'antibiotico resistenza. Questo sottolinea l'importanza non solo di trattare le infezioni ma anche di ridurle e controllarle, ed è il motivo per cui Review avrà bisogno di cercare i modi per migliorare l'igiene e i servizi sanitari intra ed extraospedaliere, per interrompere le catene di trasmissione ed evitare in primo luogo che le persone si ammalino. L'avvento degli antibiotici, anche se enormemente vantaggioso per la società, può in una certa misura aver ridotto l'attenzione del mondo nel combattere le infezioni alla loro origine, perché trattarle è diventato molto più facile. Questa è una tendenza che ha bisogno di essere considerata attentamente.

Si intravedono già motivi di ottimismo

Mentre stiamo ancora stimando quanto potrebbe costare al mondo risolvere il problema della resistenza agli antibiotici, non c'è dubbio che il vantaggio per la società sarà maggiore di diversi ordini di grandezza rispetto all'investimento richiesto.

Basandoci sul nostro iniziale confronto con i responsabili politici, con le società, con i ricercatori ed i clinici, abbiamo individuato alcuni motivi di ottimismo. Nonostante le enormi dimensioni del problema, questo può essere affrontato se insieme ci muoviamo rapidamente nella giusta direzione:

- Abbiamo incontrato un gruppo vivace di ricercatori universitari e imprenditori biotecnologi pieni di idee per la risoluzione di questo problema – dalle prime fasi di sviluppo di nuovi farmaci, ai vaccini, alle terapie alternative, come gli anticorpi. Per ciascuna fase del ciclo di innovazione considereremo come e quale azione può essere intrapresa per accelerare queste brillanti idee.
- Esiste una rete governativa internazionale di cui l'OMS sarà leader che sta prendendo l'iniziativa di concordare un piano d'azione globale per affrontare nella primavera del 2015 l'antibioticoresistenza in 194 Paesi. Sulla scia dei risultati e delle indicazioni derivanti dal lavoro di Bill & Melinda Gates Foundation e da altri sulla malaria e HIV/AIDS, potrebbero svilupparsi ambiziose iniziative filantropiche sugli antibiotici. Ai livelli più alti dell'Unione Europea, e tra questa e gli Stati Uniti esiste già una cooperazione volta a incentivare una ricerca maggiormente collaborativa e innovativa indirizzata a nuovi antibiotici che coinvolga l'accademia, la clinica e le aziende, grandi e piccole. Noi lavoreremo nell'ambito di questa rete, così come fuori di essa, per identificare i provvedimenti che possono essere implementati con maggior possibilità di successo.
- I progressi nell'ambito della genetica, della genomica e dell'informatica cambieranno le modalità di diagnosi, di rilevazione e di segnalazione delle infezioni e delle nuove tipologie di resistenza, in modo da poter agire più velocemente quando i batteri evolveranno, diventando resistenti ai farmaci. Questi stessi progressi tecnologici forniranno nel futuro rapidi strumenti diagnostici che nel tempo miglioreranno il modo di utilizzo degli antibiotici, degli antimalarici e dei farmaci per l'HIV e per

la tubercolosi. Infine esamineremo il mercato per nuovi più veloci sistemi di diagnosi al letto del paziente e nel caso in cui si registrassero insuccessi di mercato o strette nello sviluppo, come abbiamo fatto per la distribuzione dei farmaci antimicrobici.

- Infine, affrontare l'antibioticoresistenza è in linea con gli obiettivi di crescita delle economie a basso e medio reddito. Una crescita sostenuta sarà di aiuto per gli investimenti nella sanità nelle infrastrutture sanitarie di base, che proteggeranno i cittadini da tassi eccessivamente elevati di infezione. Le opportunità industriali offerte dai farmaci e dalle innovazioni diagnostiche possono aiutare molti di questi stessi Paesi a passare a tecnologie più efficaci che supportino il loro successo economico nel lungo termine. Nello sviluppare le raccomandazioni, considereremo le priorità economiche di tutte le parti del mondo e guarderemo per esempio a nuovi, efficaci sistemi di finanziamento sia all'interno sia all'esterno dei sistemi sanitari.

Questa crisi può essere evitata se il mondo agisce velocemente

Questo potrebbe essere uno dei maggiori problemi del mondo, ma non deve essere il più difficile.

Al centro di *Review* c'è la convinzione del bisogno di preservare e supportare ulteriormente gli enormi progressi della medicina e della attenuazione della povertà avvenuti negli ultimi 25 anni. Ci si potrebbe scordare che il grande progresso effettuato per combattere le malattie infettive potrebbe essere minacciato dalla mancanza della disponibilità di nuovi farmaci, o dalla mancanza di buon senso negli investimenti in infrastrutture che ci proteggono dalle infezioni evitabili.

Molti problemi correlati all'antibiotico resistenza sono complessi e interconnessi tra loro. Un'azione coordinata tra i vari Paesi è, per sua natura, più difficile da concordare rispetto a singole iniziative, tuttavia è necessaria: i batteri resistenti agli antibiotici non conoscono confini. Abbiamo bisogno di una azione internazionale coerente che abbracci la regolamentazione dei farmaci e l'uso degli antibiotici per le persone, gli animali e l'ambiente – tutte questioni che questo lavoro considererà attentamente. Questa rappresenta una crisi globale incombente, che può essere evitata se il mondo agisce velocemente. ■

Ringraziamenti.

Vorremmo esprimere la nostra gratitudine ai molti clinici ed esperti tecnici che durante la preparazione di questo articolo hanno offerto grandi consigli e suggerimenti, e la disponibilità dei due studi che lo hanno sostenuto. In particolare vorremmo ringraziare per l'aiuto inestimabile e il supporto ricevuto:

Prof. Dame Sally Davies,
capo ufficiale medico.
Prof. Jeremy Farrar,
direttore, Wellcome Trust

Prof. John Rex,
vice senior, presidente e
capo dell'Infection Global
Medicines Development,
AstraZeneca

Prof.ssa Lisa J White,
Mathematical and
Economic Modelling
Mahodil-Oxford Tropical
Medicine Research Unit,
Tailandia

Richard Murray,
director policy,
The King's Fund
Il Team della Health
Protection Analytical,
Dipartimento della Salute

Lo staff di Public Health
England.
Lo staff del Wellcome
Trust

Vorremo anche ringraziare il team di RAND Europe a KPMG per il loro lavoro e la perseveranza nel produrre relazioni in questi tempi difficili, e Soapbox per il supporto nella visualizzazione dei dati e nella progettazione del lavoro.

Infine, per favore si noti come la visione e le opinioni espresse in questo lavoro rappresentano quelli della Review on Antimicrobial Resistance, non riflettendo necessariamente quelli degli individui e delle organizzazioni citate sopra.