

Webinar
gratuito

ANTIMICROBICO-RESISTENZA: CURE E AMBIENTE
Edizione 2020

Antibiotico-resistenza:
temi speciali

9 giugno 2020
ore 14:30 - 18:00



Vaccini, uno strumento per contrastare l'antibiotico resistenza

Paolo Bonanni

**Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Firenze**



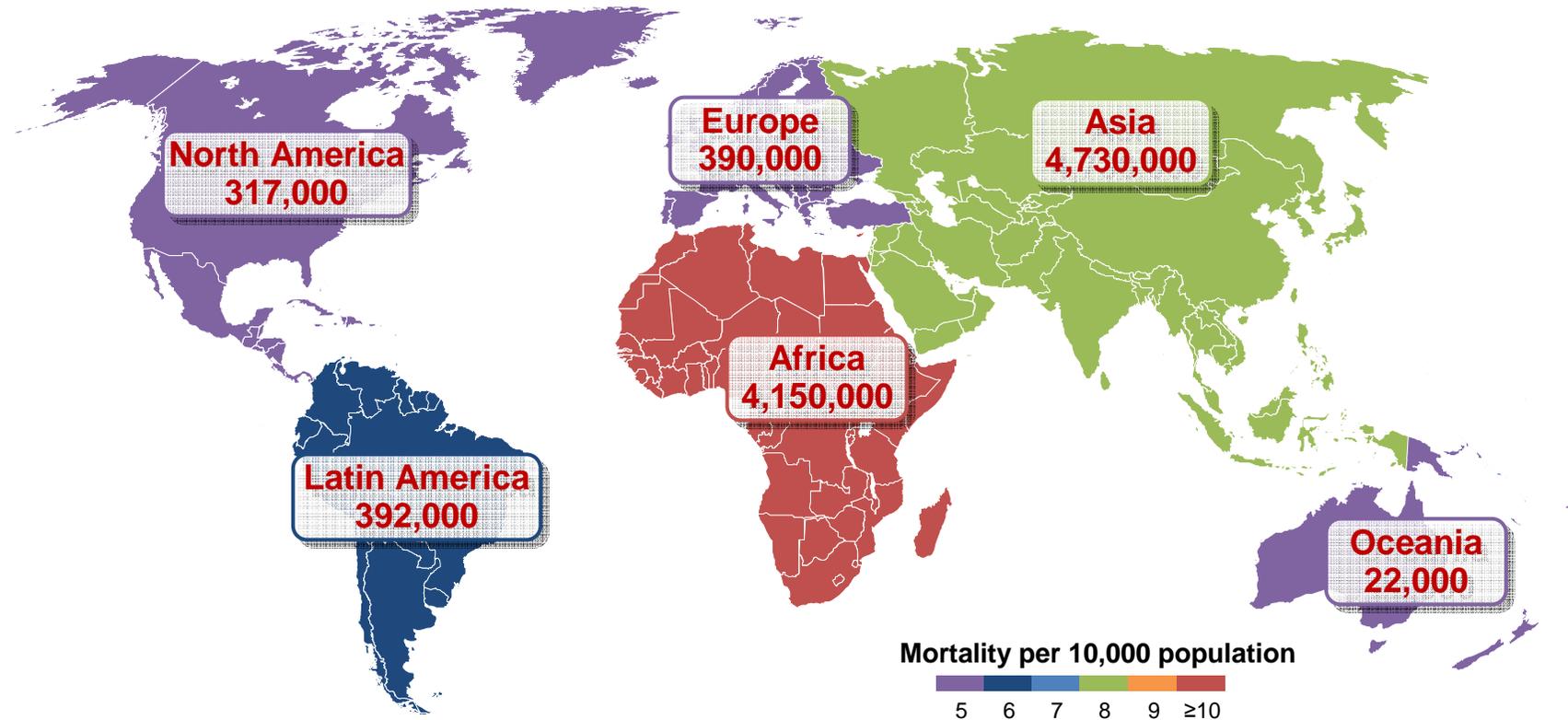
“Tackling antimicrobial resistance requires a wide range of approaches, and developing alternatives to antibiotics, in humans and animals, is critical to the fight..

Vaccines have a vital role to play in combatting drug resistance, by preventing infections in the first place.”

**~Dame Sally Davies
Chief Medical Officer for
England, 2016**

La Mortalità Associata con l'Antimicrobico Resistenza è Prevista in Crescita

Morti Stimate Attribuibili all'Antimicrobico Resistenza ogni Anno entro il 2050

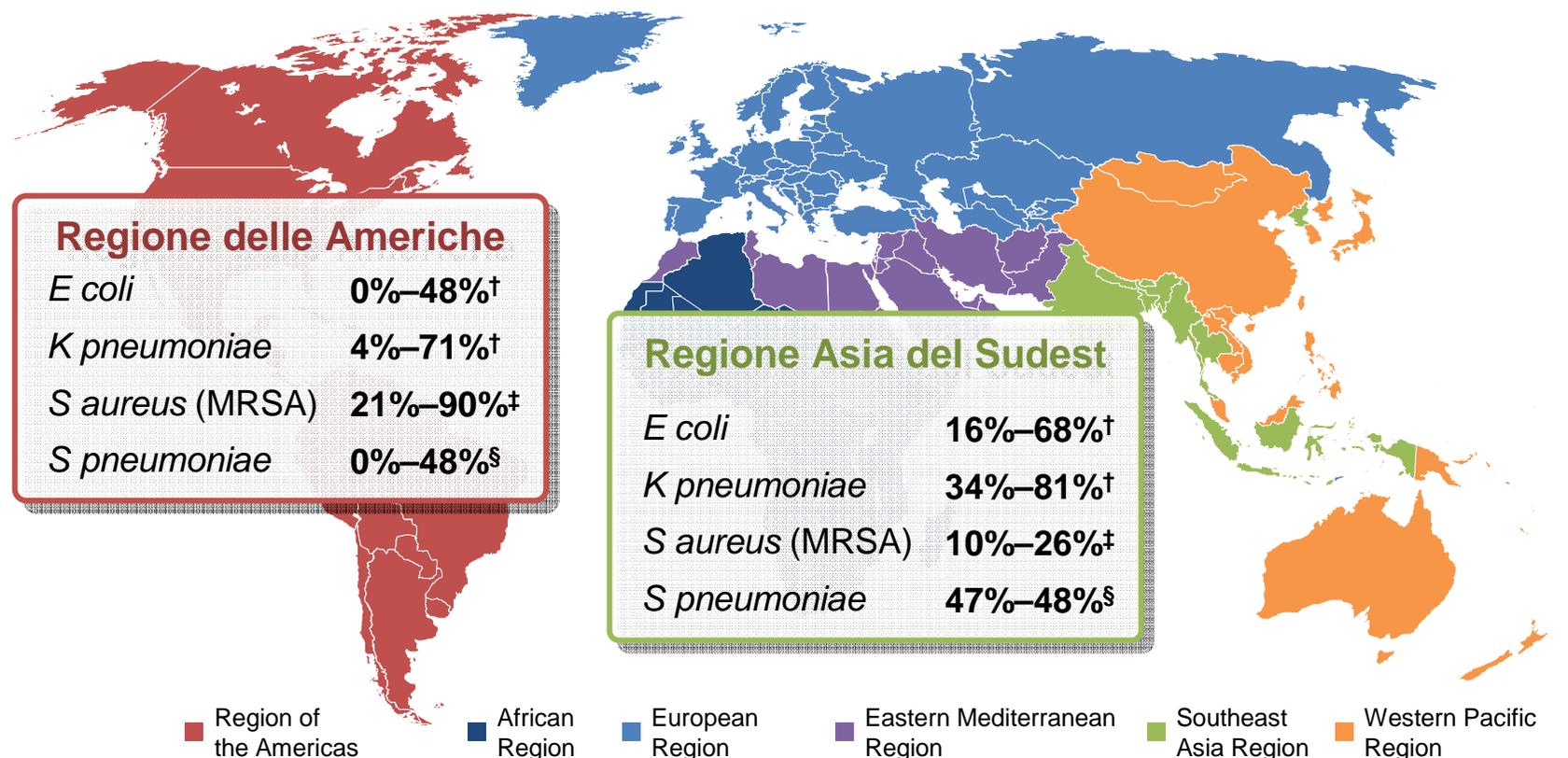


- La mortalità globale attribuibile all'antimicrobico resistenza era stimata in 700.000 morti nel 2014
- Un continuo incremento della resistenza potrebbe portare a 10 milioni di morti per anno nel 2050

O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. Accessed August 18, 2016.

L'Antimicrobico Resistenza è un Problema Importante sia nei Paesi Sviluppati, sia nei Paesi a Risorse Limitate

Proporzione di ceppi notificati come Resistenti, per Regione OMS*



*National data reported in 2013; not representative of country as a whole because of information gaps. Data sources based on at least 30 tested isolates. Reported proportions may vary between compound used for testing, and some countries report data for several compounds, or data for more than 1 surveillance system.

[†]Resistance against third-generation cephalosporins: ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone.

[‡]Resistance against methicillin.

[§]Resistance against penicillin.

World Health Organization. *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.

Le Organizzazioni Nazionali ed Internazionali Promuovono un'Azione Collettiva Globale per contenere la AMR

Key Stakeholders Prioritizing AMR



The WHO Global Task Force is committed to improving monitoring of antibiotic resistance through shared data and collaborations at the global and national level¹



The United Nations General Assembly 2016 will promote increased political awareness, engagement, and leadership on antimicrobial resistance among heads of states, ministers, and global leaders²



The CDC along with other federal agencies, like the FDA and NIH, established ITFAR, which recommends vaccine development as one of the means of reducing antibiotic dependence³



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

The EMA established TATFAR in 2009 to increase communication, coordination, and cooperation between the European Union and United States on human and veterinary antimicrobials⁴



The G7 Health Ministers recognize AMR as a global serious threat to public health and economy, and recommend a concerted global action (Berlin Declaration, 2015)⁵



NHS England has launched a healthcare incentive scheme for hospitals, family doctors, and other health service providers to prevent the overuse and inappropriate prescribing of antibiotics⁶

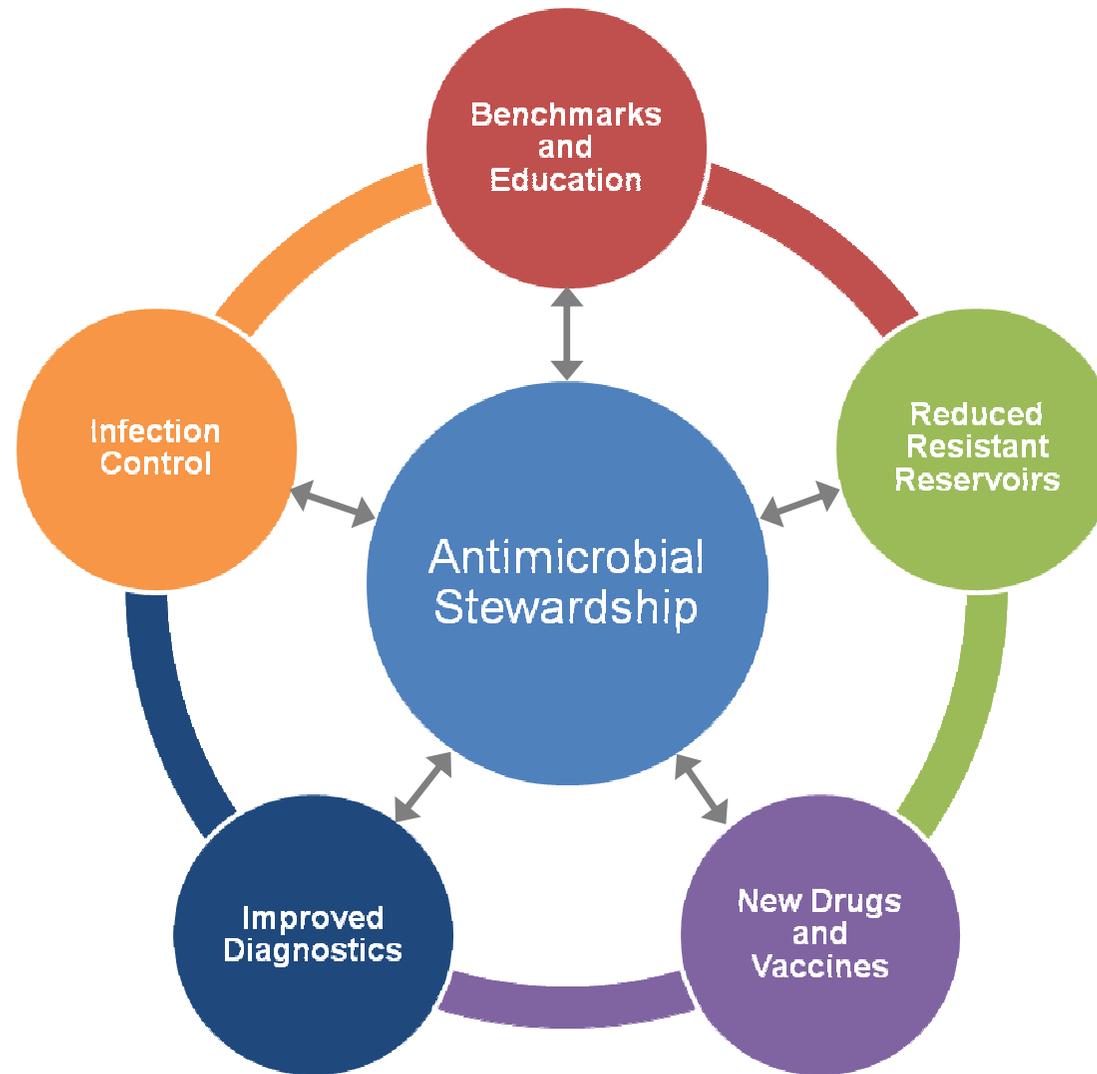


Médecins Sans Frontières encourages the development of diagnostic tests to distinguish the difference between bacterial and viral infections, and better training and regulation on the use of antibiotics⁷

AMR=Antimicrobial Resistance; CDC=Centers for Disease Control and Prevention; EMA=European Medicines Agency; FDA=US Food and Drug Administration; ITFAR=Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance; NIH=National Institutes of Health; NHS=National Health Service (England); TATFAR=Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance; WHO=World Health Organization.

1. World Health Organization. Drug resistance. http://www.who.int/drugresistance/activities/wha66_side_event/en/. Accessed June 29, 2016. 2. European Union. Presented at: WHO 138th Executive Board; January 25–30, 2016; Geneva, Switzerland. 3. Centers for Disease Control and Prevention. A public health action plan to combat antimicrobial resistance. 2012 update. <http://www.cdc.gov/drugresistance/actionplan/aractionplan.pdf>. Accessed June 29, 2016. 4. European Medicines Agency. Antimicrobial resistance. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000439.jsp. Accessed June 29, 2016. 5. G7 Germany. Declaration of the G7 Health Ministers: 8–9 October 2015 in Berlin. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/G/G7-Ges.Minister_2015/G7_Health_Ministers_Declaration_AMR_and_EBOLA.pdf. Accessed June 29, 2016. 6. National Health Service England. NHS England launches national programme to combat antibiotic overusage. <https://www.england.nhs.uk/2016/03/antibiotic-overusage>. Accessed June 29, 2016. 7. Médecins Sans Frontières. MSF urges better diagnostics, education to address antimicrobial resistance threat. <https://www.msfaccess.org/resources/press-releases/2492>. Accessed June 29, 2016.

Antibiotic Stewardship: A Multifactorial Strategy



nel 2015, l'OMS ha adottato un Piano di Azione Globale per combattere l'AMR



Il Piano di Azione Globale è strutturato intorno a 5 obiettivi strategici

Aumentare la consapevolezza e la comprensione della AMR

Rafforzare la base di evidenze attraverso la sorveglianza

Ridurre le infezioni attraverso la prevenzione e il controllo

Ottimizzare l'uso di antimicrobici

Aumentare l'investimento nello sviluppo di nuovi medicinali, strumenti diagnostici e vaccini

“La Vaccinazione, dove appropriata come misura di prevenzione di un'infezione, dovrebbe essere incoraggiata. L'immunizzazione può ridurre la resistenza antimicrobica in tre modi :

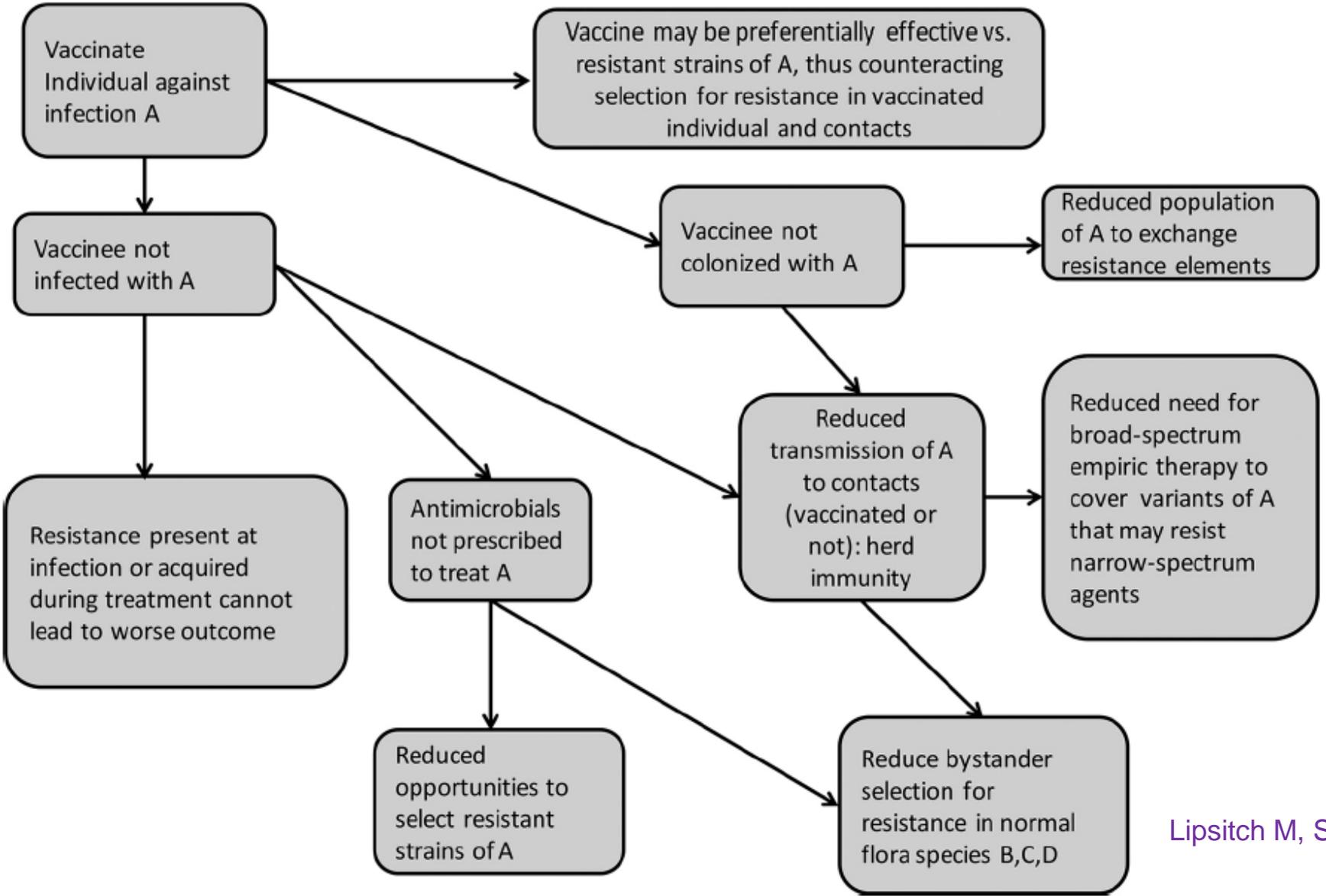
- I vaccini esistenti possono prevenire malattie infettive il cui trattamento richiederebbe antimicrobici
- I vaccini esistenti possono ridurre la prevalenza delle infezioni primarie virali, che sono spesso inappropriatamente trattate con antibiotici, e che possono anche dare luogo ad infezioni secondarie che richiedono trattamento antibiotico.
- Lo sviluppo e l'uso di vaccini nuovi o migliorati può prevenire malattie che stanno diventando difficili da trattare o che sono non trattabili a causa della antimicrobica resistenza”

Il Piano fornisce una cornice nell'ambito della quale i Paesi possano sviluppare i propri Piani di Azione Nazionali sull'AMR, in linea con il Piano globale

AMR=antimicrobial resistance; WHO=World Health Organization.

World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf. Accessed October 7, 2016.

Meccanismi con cui i vaccini possono contribuire alla riduzione della prevalenza e dell'impatto dell'antimicrobico-resistenza



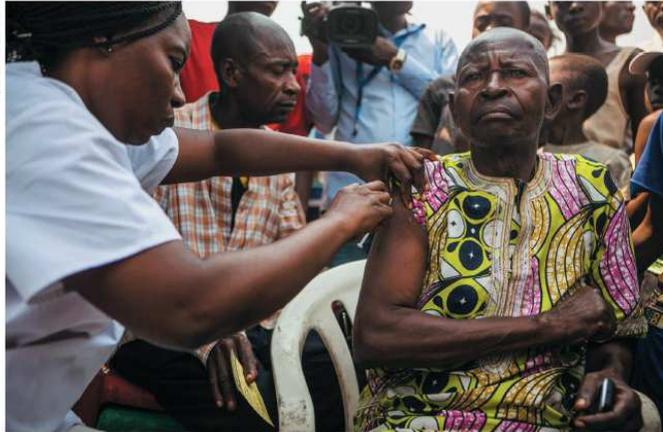
Lipsitch M, Sieber GR. mBio 2016; 7: e00



Vaccines can have an effect on antimicrobial resistance by reducing the number of ill people and avoiding unnecessary antibiotic prescriptions.

Deploy vaccines to fight superbugs

Immunizations combined with antibiotics could be our best shot at combating drug-resistant microbes, argue Rino Rappuoli, David E. Bloom and Steve Black.



Vaccines can have an effect on antimicrobial resistance by reducing the number of ill people and avoiding unnecessary antibiotic prescriptions.

Deploy vaccines to fight superbugs

Immunizations combined with antibiotics could be our best shot at combating drug-resistant microbes, argue Rino Rappuoli, David E. Bloom and Steve Black.

Bacteria, viruses, parasites and fungi that are resistant to drugs cause 700,000 deaths each year. By 2050, such 'superbugs', inured to treatments, could cause up to 10 million deaths annually and cost the global economy US\$100 trillion¹⁻². If this happens, antimicrobial resistance (AMR) will be a bigger killer than cancer is now.

Antimicrobials alone won't be able to mitigate the threat. The supply of naturally occurring antibiotics seems thin. And efforts to engineer new ones have floundered.

We think that vaccines could be a key way to stem the crisis. To launch a global strategic effort to prioritize their development, scientists, policymakers and key

stakeholders need to see antibiotics and vaccines as complementary tools. Here we focus on antibiotic-resistant bacteria, for which the need for solutions is most urgent.

Perché è più facile sviluppare nuovi vaccini rispetto a nuovi antibiotici per contrastare l'AMR

Gli antibiotici devono raggiungere bersagli che sono solitamente oltre la parete batterica ed evitare di essere espulsi da potenti pompe di efflusso

Questo comporta grandi difficoltà nello sviluppo di nuovi antibiotici, nonostante i progressi tecnologici nella costruzione e modifica di molecole, e nella genomica

Le prospettive sono molto migliori per i vaccini. Essi non inducono quasi mai resistenza batterica agli antibiotici

Gli antibiotici sono prescritti dopo che una persona è divenuta infetta ed ha centinaia di milioni o miliardi di batteri nell'organismo. Un batterio su un miliardo può acquisire la capacità di sopravvivere agli antibiotici attraverso mutazioni spontanee o tramite plasmidi con geni codificanti le resistenze

Al contrario, con i vaccini l'ospite sviluppa immunità prima di incontrare il patogeno, e i batteri sono neutralizzati all'inizio dell'infezione, quando il loro numero è di poche centinaia o migliaia. Le mutazioni divengono perciò rare

Infine, gli antibiotici sono di solito composti singoli. I vaccini contengono batteri e virus interi o diversi antigeni, inducendo immunità contro target multipli. Ciò rende lo sviluppo di resistenza ancora più arduo

il “*Calendario Vaccinale per la Vita*”

E' una iniziativa della della Società Italiana di Igiene (SItI), della Società Italiana di Pediatria (SIP), della Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), della Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)



Il Calendario rappresenta:

- un'iniziativa di rilancio delle vaccinazioni e una risorsa per futuri aggiornamenti del piano di prevenzione vaccinale nazionale
- un punto fondamentale di collaborazione tra pediatri, medici di medicina generale e sanità pubblica
- Una proposta della migliore offerta vaccinale possibile sulla base delle evidenze scientifiche disponibili

Risonanza del Calendario per la Vita in ambito internazionale



The State of Health of Vaccination: *where do we stand, where do we go*

Roma Eventi Fontana di Trevi
Piazza della Pilotta, 4, Rome

3 November 2014

**“Calendario per la vita”
(Lifetime Vaccination Calendar)
Vaccines for adults and children,
instructions for physicians and pediatricians**

Paolo Bonanni

**Department of Health Sciences (DSS)
University of Florence, Italy**

..... abbiamo ora due calendari





RAZIONALE CALENDARIO PER LA VITA - 4° EDIZIONE 2019

Il Calendario Vaccinale per la Vita è alla sua quarta edizione. Il successo delle 3 precedenti versioni è testimoniato da alcuni dati inequivocabili: le proposte di Calendario Vaccinale Ideale sulla base delle evidenze scientifiche sono state modello fondamentale di ispirazione per la stesura di numerosi Piani Regionali Vaccinali prima dell'approvazione dell'ultimo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19. Quest'ultimo ha tratto spunti fondamentali da quanto proposto nelle versioni 2014 e 2016 del nostro lavoro. Nello scorso biennio, l'esperienza del Calendario per la Vita ha varcato i confini nazionali, essendo presentata in diversi Convegni e Meeting internazionali, inclusi due eventi al Parlamento Europeo di Bruxelles. L'esperienza di collaborazione tra società scientifiche e associazioni professionali si è ulteriormente consolidata, ed è considerata un modello di grande interesse e da riprodurre anche in altri Paesi.

I tre anni trascorsi dall'edizione 2016 sono stati di straordinaria intensità per le vaccinazioni nel nostro Paese, per molti aspetti in modo assai positivo, ma anche per alcuni versi negativo. Tra gli elementi che certamente ci hanno reso entusiasti c'è stata l'approvazione, dopo un anno di proficuo lavoro e costruzione di consenso di tutti gli attori coinvolti, del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, che rappresenta con ogni probabilità il piano vaccinale al mondo con la più ampia offerta di vaccinazioni dotate di efficacia, sicurezza e costo-efficacia comprovate da evidenza scientifica. Siamo consapevoli che la sfida iniziata nel 2017 sia quella di 'dare gambe' ad un Piano così ambizioso, raggiungendo le coperture previste nel corso del triennio da qui al 2020 come definito nello stesso PNPV e nella Circolare applicativa del 9 marzo 2017. Ma, certamente, senza l'inserimento di tali programmi di immunizzazione all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza la sfida non sarebbe stata affrontabile, mancandone i presupposti normativi ed economici.

Il Calendario per la Vita contribuisce alla lotta contro l'AMR attraverso (1):

la puntuale proposizione di tutte le evidenze a sostegno dell'ampliamento delle indicazioni del vaccino anti-influenzale, per ridurre il carico di infezioni virali (inappropriato uso di antibiotici) e di infezioni secondarie ad essa susseguenti (riduzione delle prescrizioni di infezioni batteriche)

Ciò si dettaglia nella proposta di abbassare prima a 60 anni e poi a 50 anni l'età per l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione influenzale

Questa misura consentirebbe finalmente di incrementare le coperture nei soggetti a rischio per patologia (attualmente non superiori al 30%)

l'attivazione di progetti pilota di vaccinazione in età pediatrica (6 mesi - 5 anni) per ridurre malattie e circolazione virale nella popolazione

THE JAPANESE EXPERIENCE WITH VACCINATING SCHOOLCHILDREN AGAINST INFLUENZA

THOMAS A. REICHERT, PH.D., M.D., NORIO SUGAYA, M.D., DAVID S. FEDSON, M.D., W. PAUL GLEZEN, M.D.,
LONE SIMONSEN, PH.D., AND MASATO TASHIRO, M.D., PH.D.

N Engl J Med, Vol. 344, No. 12 · March 22, 2001

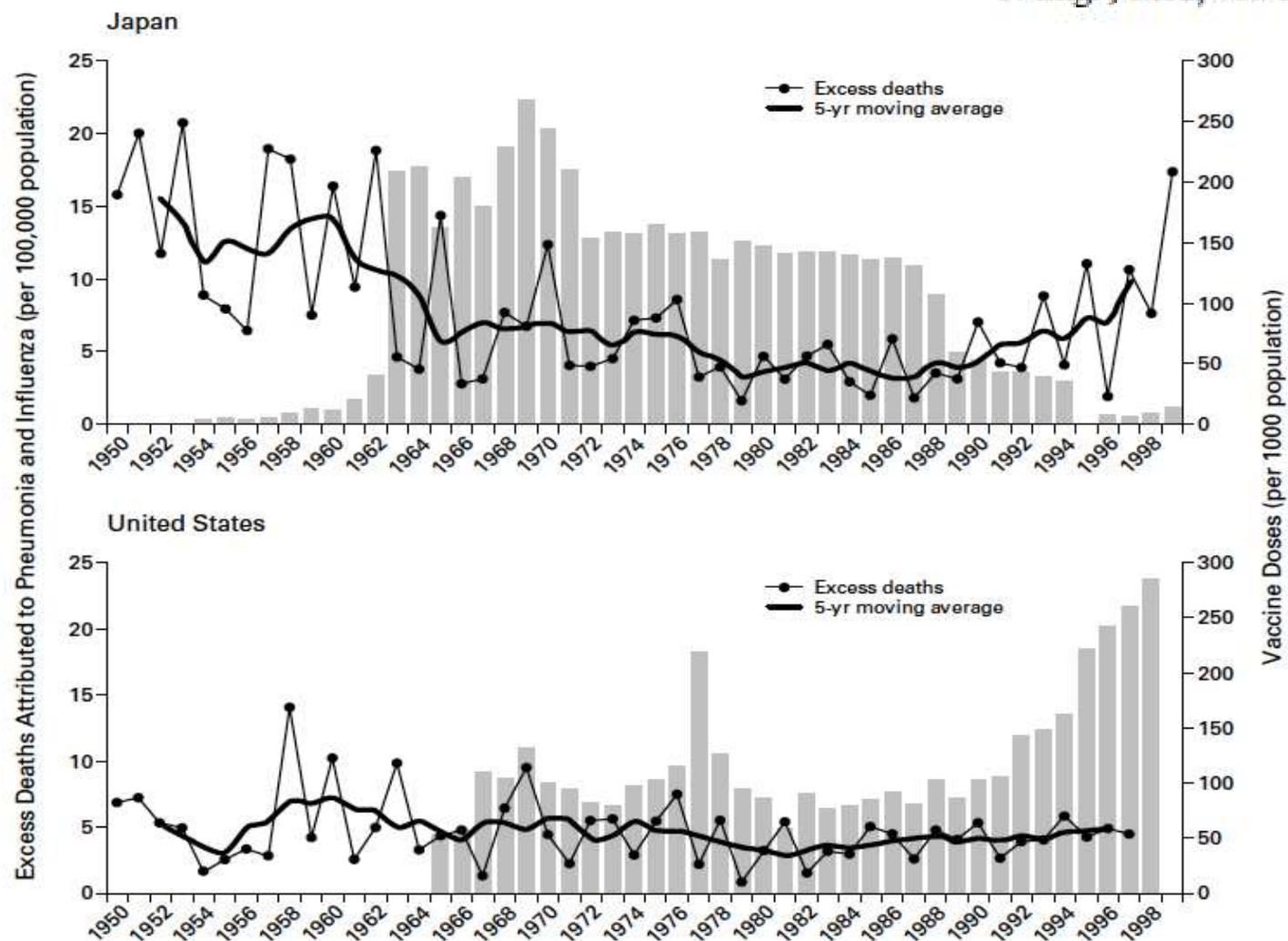


Figure 4. Excess Deaths Attributed to Pneumonia and Influenza over a 50-Year Period in Japan and the United States. The five-year moving average is also shown. The history of the rates of use of vaccine in each country is superimposed (shaded bars). Tick marks represent the beginning of the years indicated.

Vaccino contro l'influenza e riduzione dell'uso di antibiotici

In one study conducted in Turkey, influenza vaccination significantly reduced acute otitis media in children by 50.9% compared to unvaccinated controls and by inference antibiotic use in the vaccinated children

A study conducted in Canada demonstrated convincingly that influenza associated antibiotic prescriptions declined by 64% after introduction of universal influenza vaccination in Ontario compared to other Canadian provinces that limited the use of influenza vaccines to populations most at risk for disease

In the US half of all antibiotic prescriptions are inappropriately written for respiratory illnesses associated with pathogens such as influenza, respiratory syncytial virus (RSV) and other viruses that are not susceptible to antibiotics

WHO Classifies *H influenzae* and *S pneumoniae* Among the 12 Most Important Resistant Bacteria Worldwide*



S pneumoniae (penicillin-non-susceptible)
H influenzae (ampicillin-resistant)
Shigella spp (fluoroquinolone-resistant)



E faecium (vancomycin-resistant)
S aureus (methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant)
H pylori (clarithromycin-resistant)
Campylobacter (fluoroquinolone-resistant)
Salmonella spp (fluoroquinolone-resistant)
N gonorrhoeae (3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant)



A baumannii (carbapenem-resistant)
P aeruginosa (carbapenem-resistant)
Enterobacteriaceae[†] (carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant)

- In addition to developing new antibiotics, increasing vaccination coverage is a complementary approach proven to substantially reduce the burden of infections caused by antibiotic-resistant bacteria

*Mycobacteria, like *Mycobacterium tuberculosis*, the causative agent of human tuberculosis, were not included in the prioritization list as they are already considered a global priority urgently needing novel treatment options.

[†]Include: *K pneumoniae*, *E coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, and *Morganella spp.*

Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. World Health Organization (WHO). http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Accessed March 8, 2017.

The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR)

Kathrin U. Jansen and Annaliesa S. Anderson

Le malattie da Hib avevano un'incidenza variabile tra 3,5 e 600/100.000 nei bambini di 5 anni nel mondo in epoca pre-vaccinale

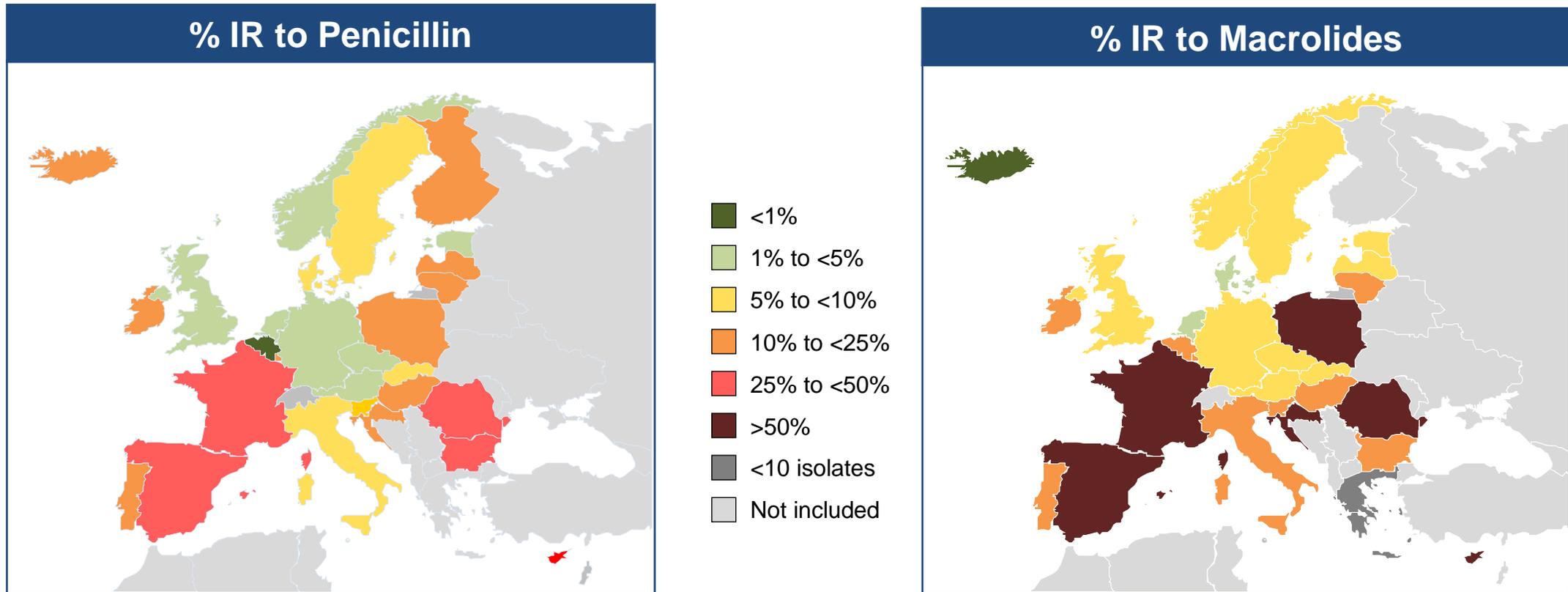
La resistenza ai beta-lattamici di *H.influenzae* tipo b (Hib) è emersa negli Anni 70

Nel 2002, uno studio di sorveglianza evidenziò che una media di 16,6% dei ceppi a livello mondiale erano beta-lattamasi positivi

Questo quadro è cambiato drasticamente dopo l'introduzione nell'uso di routine dei vaccini coniugati contro Hib

L'incidenza quasi azzerata delle malattie invasive e delle polmoniti da Hib nei Paesi che hanno applicato da anni la vaccinazione ha ovviamente pressoché eliminato anche il problema dei ceppi resistenti

Susceptibility of *S pneumoniae* Isolates to Penicillin or Macrolides, by Country, EU/EEA, 2016*



Antibiotic-resistant *S pneumoniae* is a global problem

Throughout Europe, there were large intercountry variations in the susceptibility of *S pneumoniae* to penicillin and macrolides, ranging from 0.4% to 41.1% and 0.0% to 60.0%, respectively

Isolates were considered resistant to penicillin at MIC >0.06 µg/mL.

EEA=European Economic Area; EU=European Union; IR=intermediate or resistant; MIC=minimum inhibitory concentration.

Report prepared from: ECDC. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, Sweden: ECDC; 2017 [cited 2018 Feb 27]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>.

Resistance Is Highly Clonal

Global Dissemination¹

Spain 23F –1 Pneumococcal Clone



- A few clones account for the majority of drug resistance
- For example, a sample of PRSP from the United States consisted of²:
 - 38.7% Spain 23F-1
 - 12.2% Spain 9V-3
 - 34.1% from 8 other clones

PRSP=penicillin-resistant *S pneumoniae*.

Adapted from: 1. Klugman KP. J Antimicrob Chem. 2002;50 (Suppl S2):1-5. 2. Corso A, et al. Micro Drug Res.1998;4:325-7.

Two Major Mechanisms by Which PCVs Can Reduce AMR

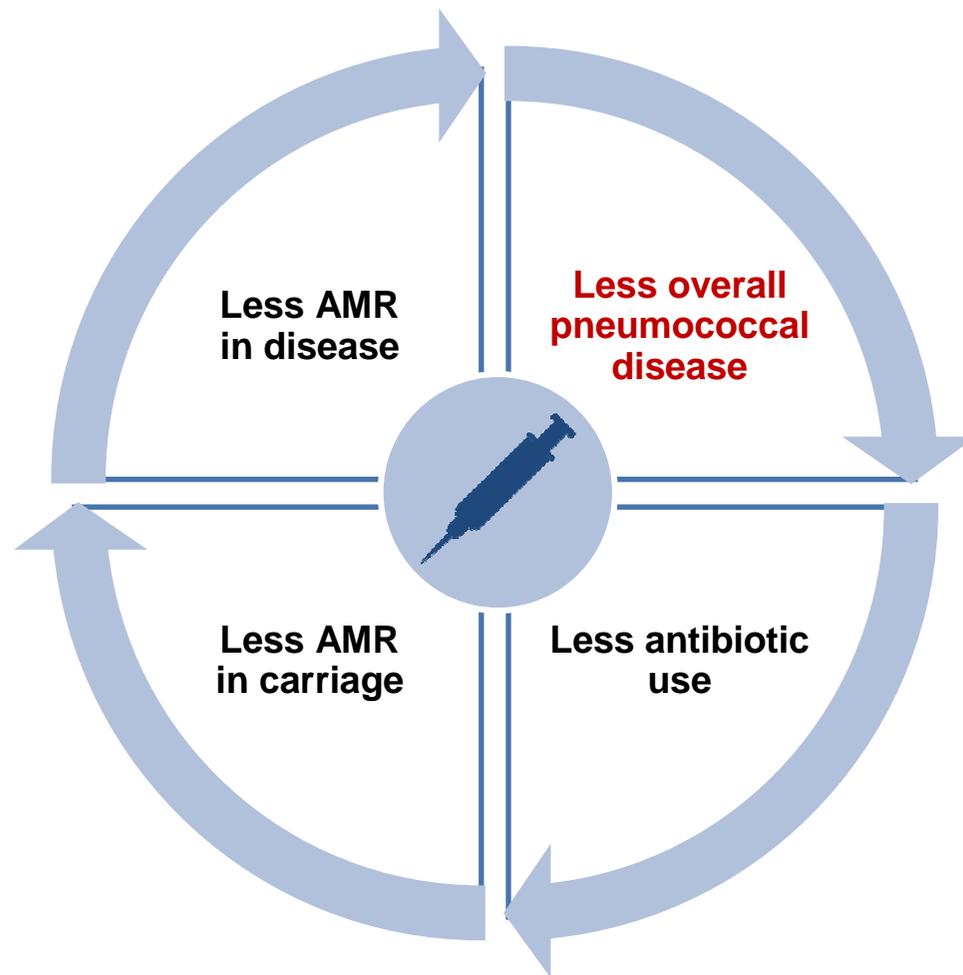
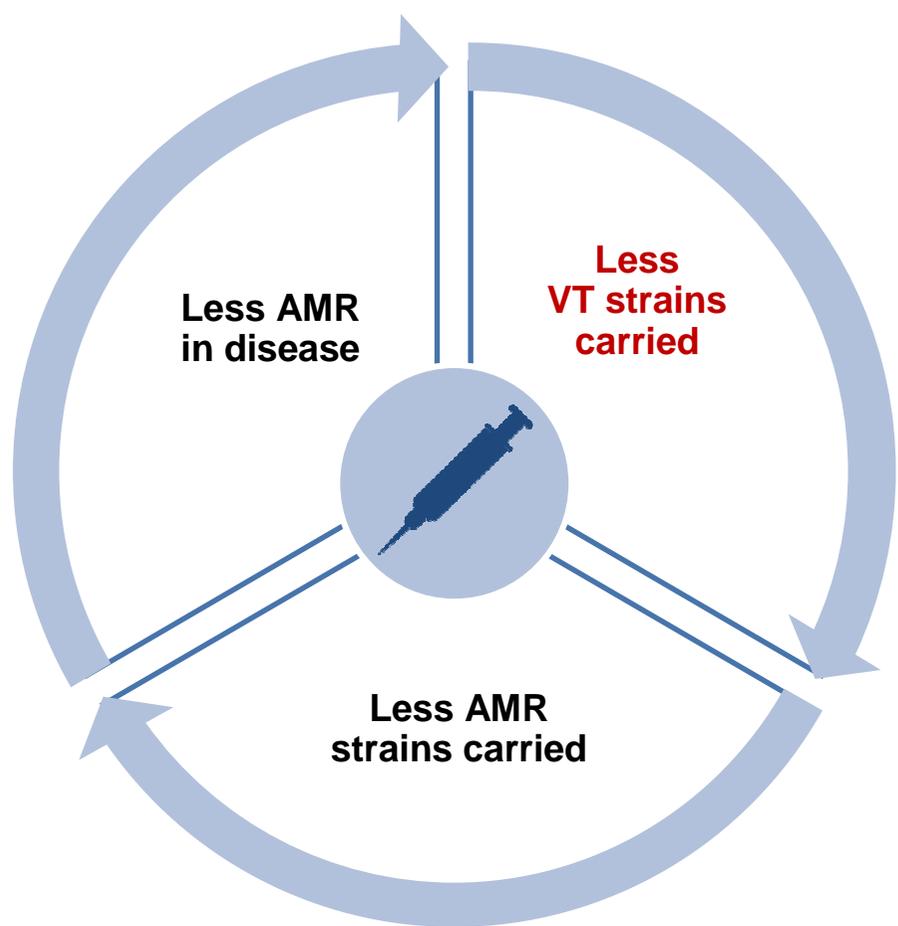
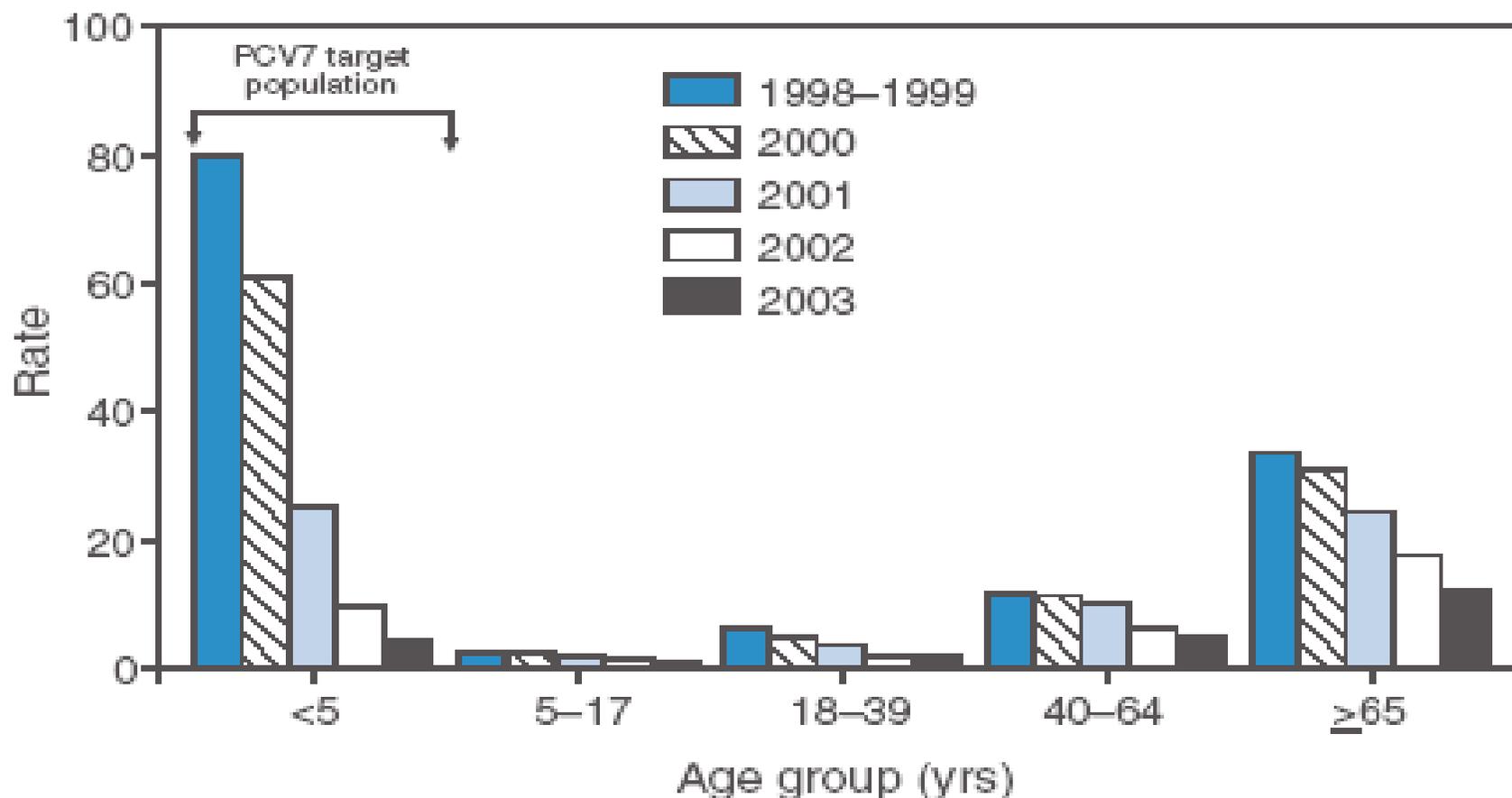


FIGURE 1. Rate* of vaccine-type (VT) invasive pneumococcal disease (IPD) before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), by age group and year — Active Bacterial Core surveillance, United States, 1998–2003

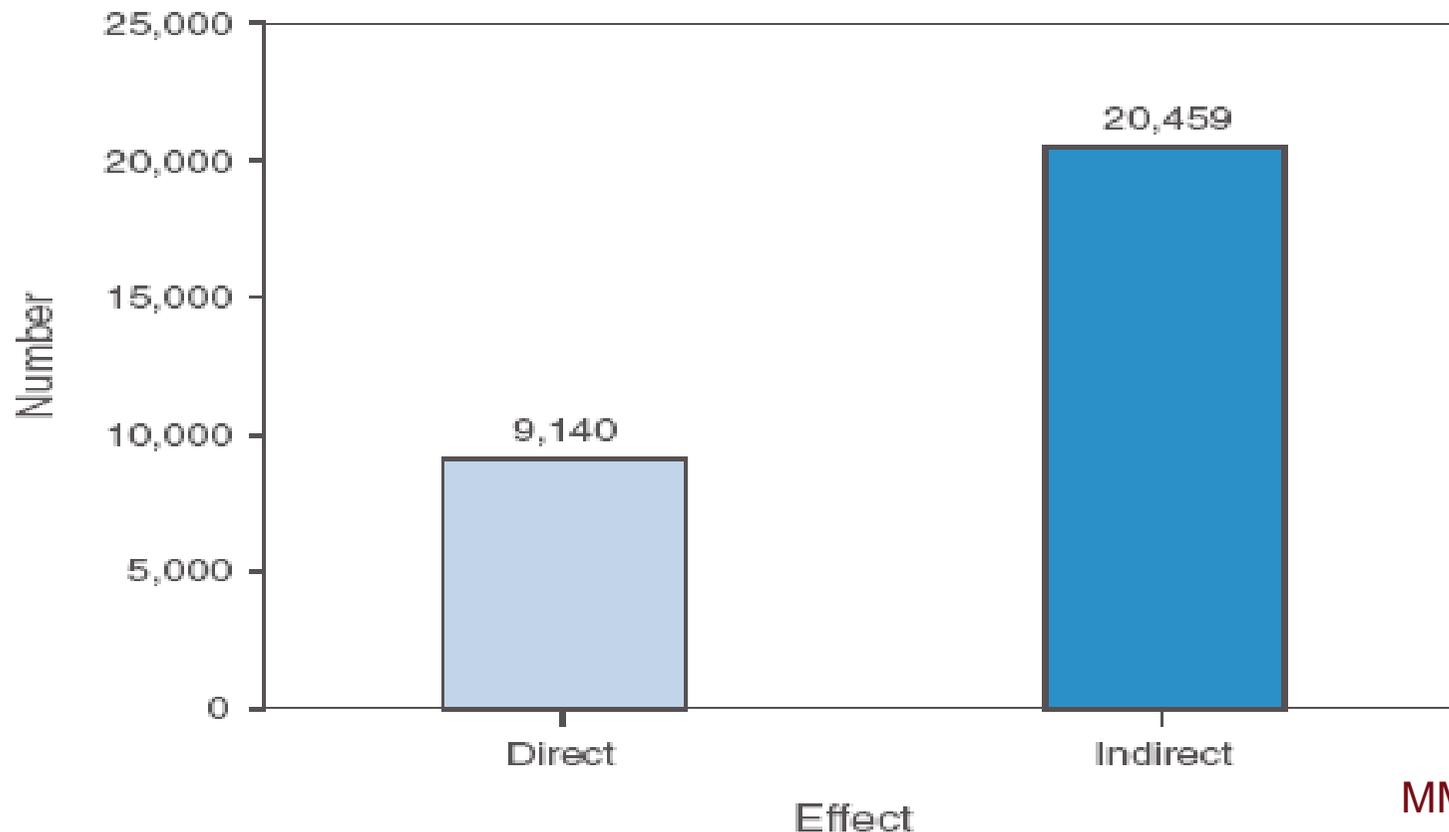


MMWR, 2005/54(36);893-897

* Per 100,000 population.

† For each age group, the decrease in VT IPD rate for 2003 compared with the 1998–1999 baseline is statistically significant ($p < 0.05$).
MMWR, 2005/54(36);893-897

FIGURE 2. Estimated number of cases of vaccine-type (VT) invasive pneumococcal disease (IPD) prevented by direct* and indirect† effects of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) — Active Bacterial Core surveillance, United States, 2003



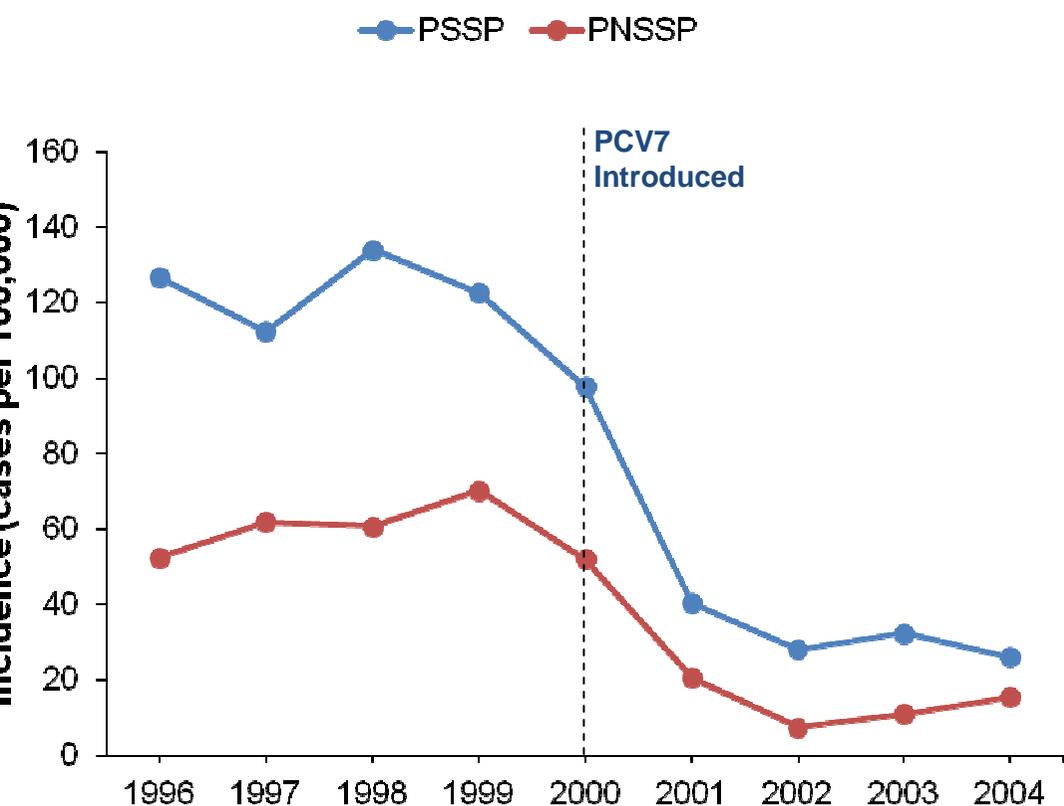
MMWR, 2005/54(36);893-897

* Direct VT IPD cases prevented in 2003 = 1998–1999 average number of VT IPD cases in children aged <5 years x 2003 PCV7 coverage with 3 doses (68.1%) x PCV7 effectiveness for VT IPD (93.9%).

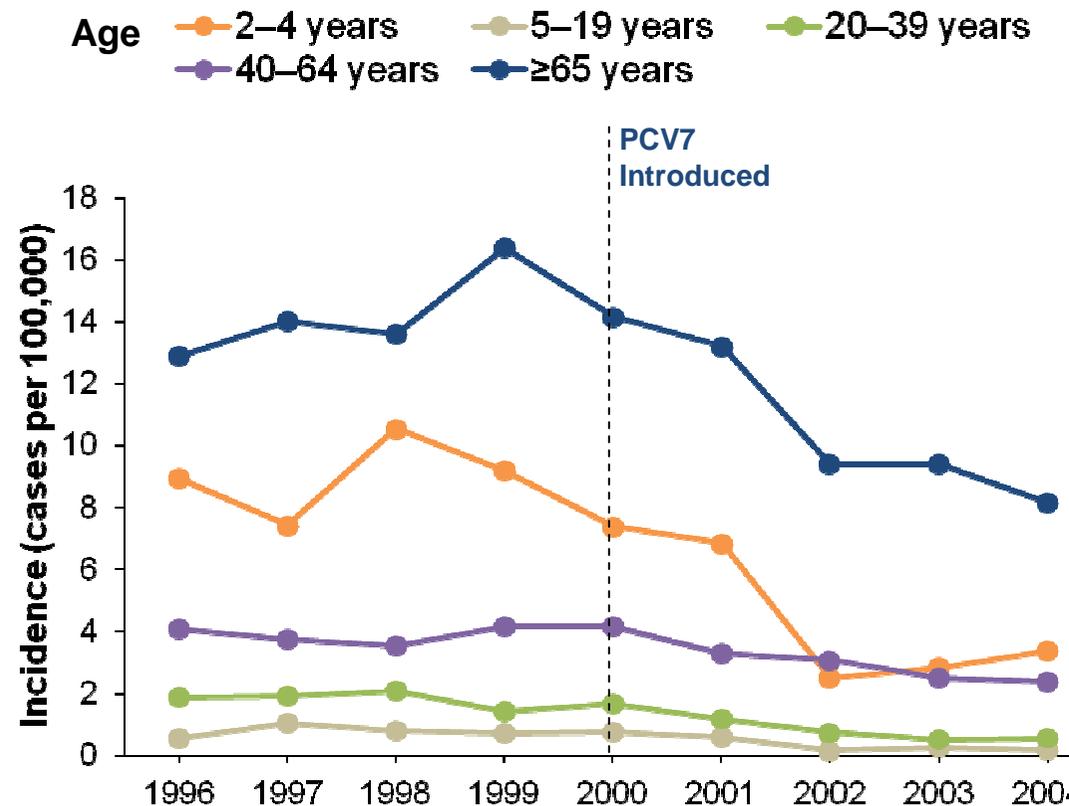
† Indirect VT IPD cases prevented in 2003 = (1998–1999 average number of VT IPD cases across all age groups – 2003 number of VT IPD cases across all age groups) – 2003 direct VT IPD cases prevented. Calculation of indirect cases prevented does not account for replacement disease.

Impact of PCV7 on AMR IPD in Children and Adults, United States, 1996–2004

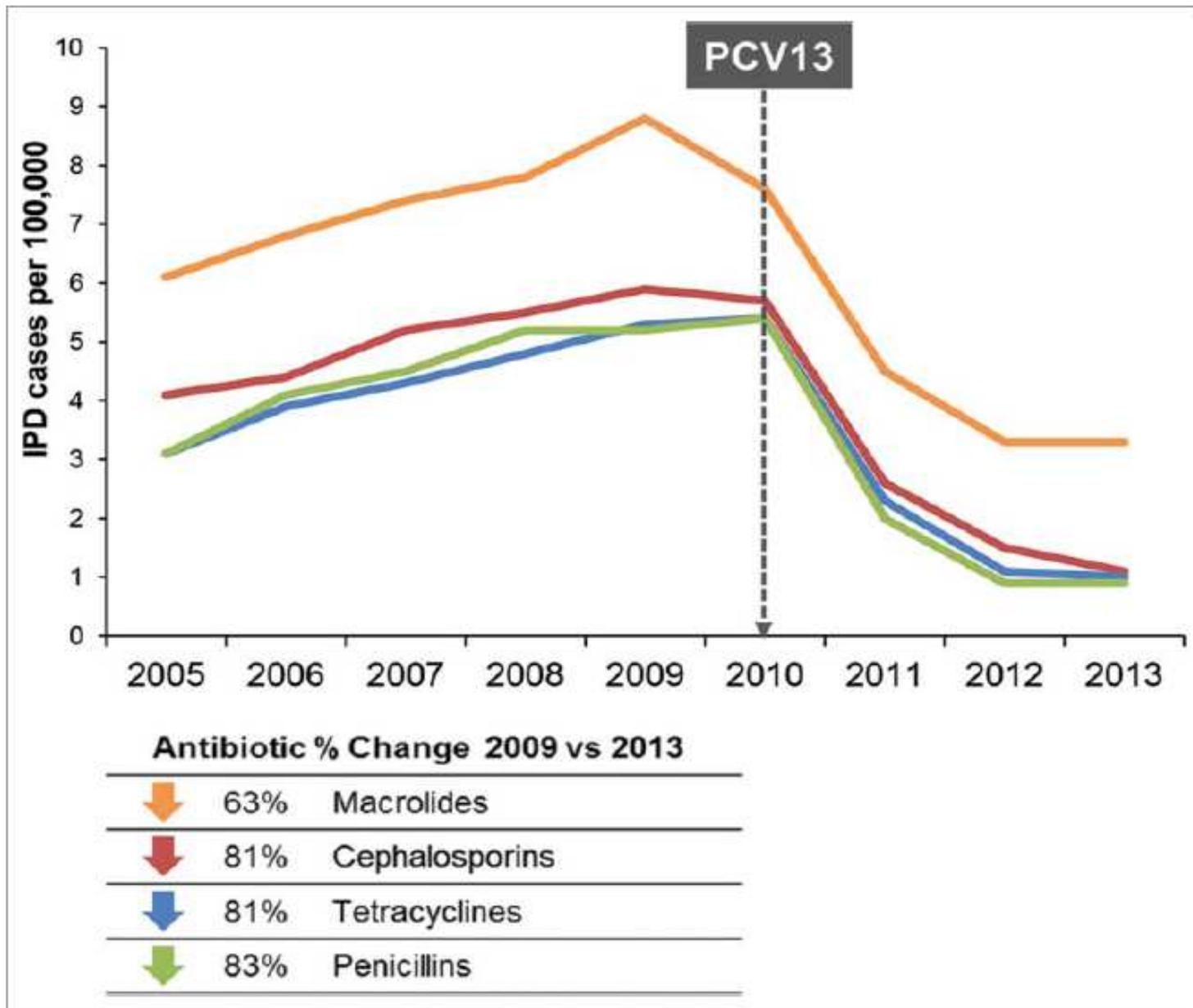
IPD Caused by PSSP and PNSSP Among Children <2 Years of Age



IPD Caused by PNSSP Among Individuals ≥2 Years of Age



AMR=antimicrobial resistance; IPD=invasive pneumococcal disease; PNSSP=penicillin non-susceptible *S pneumoniae*; PSSP=penicillin susceptible *S pneumoniae*.
 Adapted from: Kyaw MH, et al. N Engl J Med. 2006;354(14):1455-63.



Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, Holtzman C, Zansky SM, Thomas A, Baumbach J, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1119–25. doi:10.1093/cid/ciw067. PMID:26908787.

Figure 2. Rates of antibiotic non-susceptible invasive pneumococcal disease (5 years) 2005–2013.²⁸

RCT: Effect of PCV7 on Antibiotic Use in Children ≤ 3.5 Years of Age in the US

PCV7 Vaccination in US Children
(Followed From Age of Dose 1 to 3.5 Years of Age):



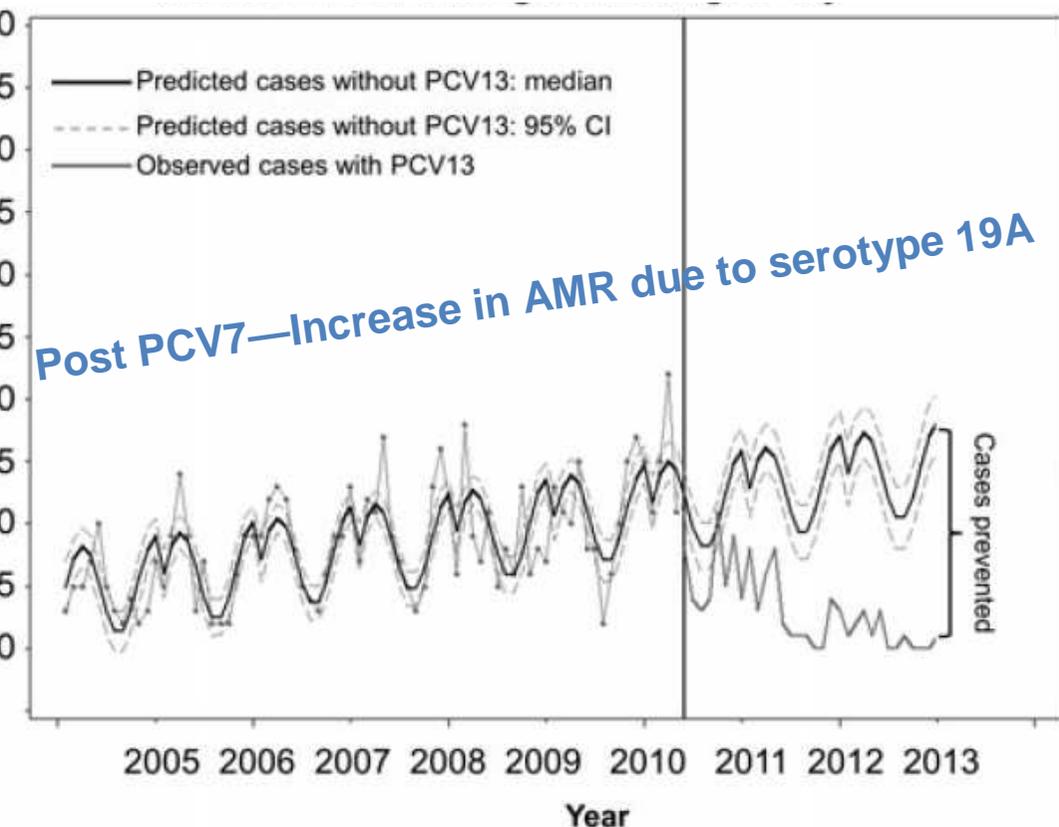
5.4% reduction in antibiotic prescriptions
12.6% reduction in second-line antibiotics

35 antibiotic prescriptions prevented
per 100 children vaccinated

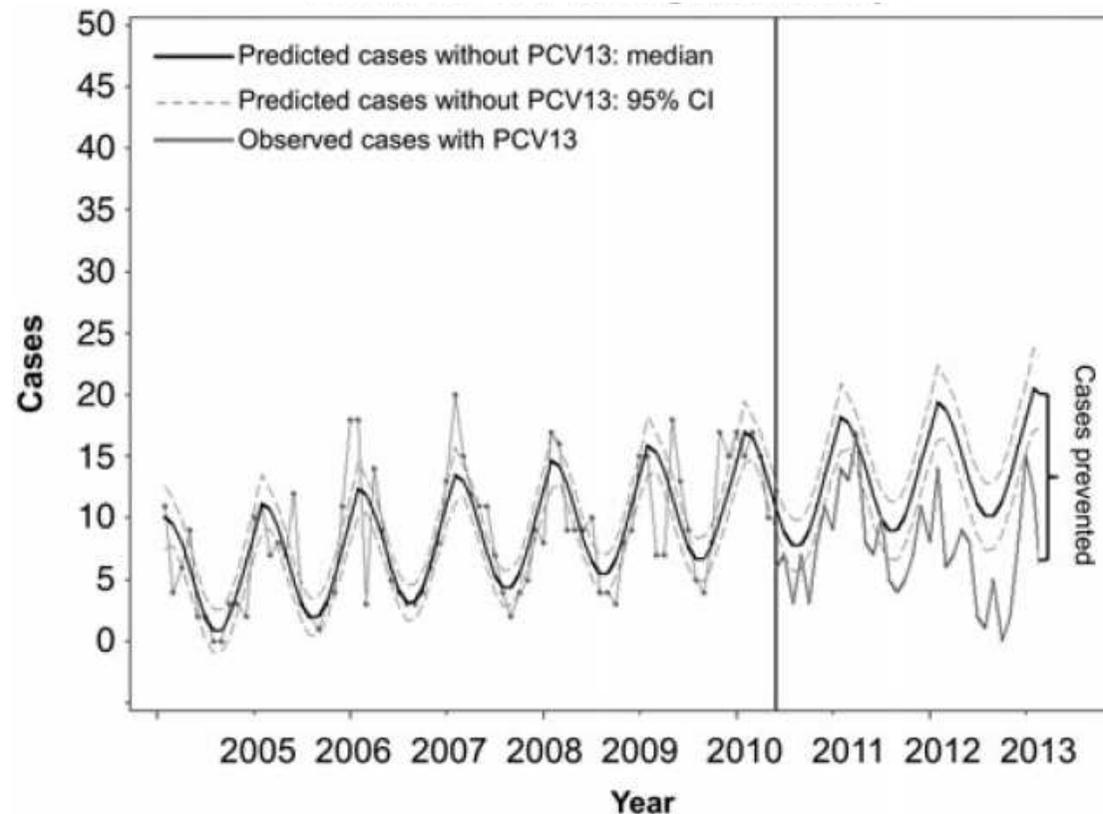
This would amount to the prevention of a projected 1.4 million antibiotic prescriptions by vaccination with PCV7 annually in the United States

Direct and Indirect Impact of PCV13 on Incidence of AMR IPD in Children and Adults, United States

Antibiotic Nonsusceptibility Caused By Serotypes Included In PCV13, (Not In PCV7), Children <5 Years of Age

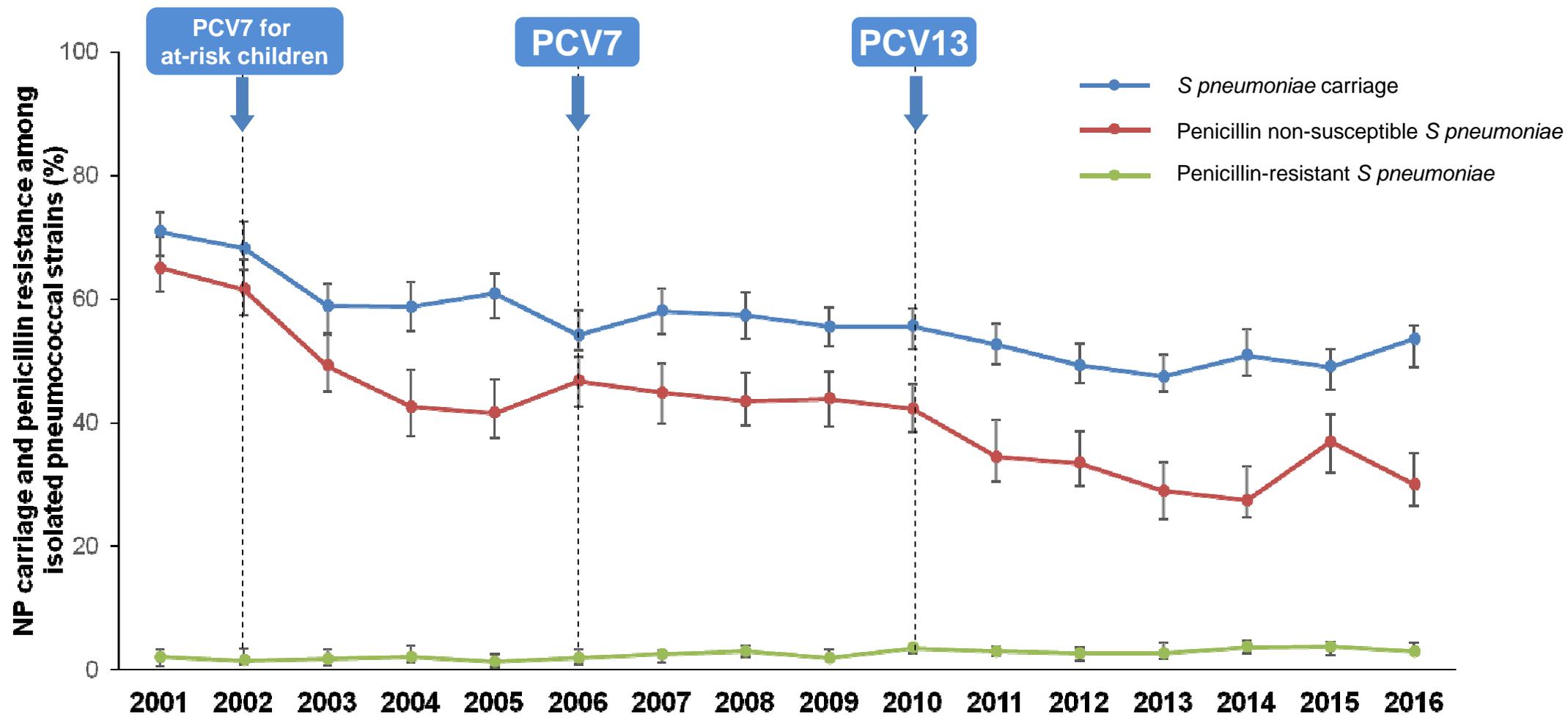


Antibiotic Nonsusceptibility Caused By Serotypes Included In PCV13, (Not In PCV7), Adults ≥65 Years of Age



AMR=antimicrobial resistant; IPD=invasive pneumococcal disease; PCV7=7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13=13-valent pneumococcal conjugate vaccine.
 Mczysk S, et al. Clin Infect Dis. 2016;62:1119-25.

Indirect Impact of PCV7/13 on AMR Carriage in Children in France



AMR=antimicrobial resistance; IR=intermediate resistance; NP=nasopharyngeal carriage; PCV7=7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13=13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Adapted from: Rybak A, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(3):e72-8.

Il Calendario per la Vita contribuisce alla lotta contro l'AMR attraverso (2):

La conferma della raccomandazione di utilizzo esclusivo del vaccino anti-pneumococcico di maggiore efficacia nei confronti dei ceppi epidemiologicamente più rilevanti, i quali peraltro sono anche quelli che manifestano la più elevata antimicrobico-resistenza

Infatti, sia nei Paesi che hanno visto una ri-emergenza dei ceppi esclusivamente presenti in PCV13 dopo passaggio ad un vaccino a meno valenze (Belgio), sia in quelli in cui l'impatto globale sulle IPD sembra simile (Svezia), si conferma in ogni caso la recrudescenza dei casi da 19A, uno dei più aggressivi ed anti-microbico resistenti

Vaccini in sviluppo per la prevenzione dell'anti-microbico resistenza (

Grande interesse in vaccini contro microrganismi che causano infezioni correlate all'assistenza, frequentemente resistenti agli antibiotici

Enterobacteriaceae, *S.aureus*, *Cl.difficile*, *Candida*, *S.agalactiae*, sono tra gli obiettivi più interessanti delle attuali ricerche su nuovi vaccini

Vaccini indirizzati contro i fattori di resistenza o contro i ceppi più resistenti all'interno di una specie microbica possono controbilanciare la pressione selettiva degli antibiotici

D'altro canto, si può verificare il fenomeno del *replacement*, che può favorire ceppi originariamente poco rappresentati, che possono parzialmente erodere i benefici

Vaccini diretti contro tossine clonali associate alla resistenza o contro i determinanti di resistenza, soprattutto se gli anticorpi fossero presenti a livello delle mucose, potrebbero essere di grande utilità (Es. *S.aureus*, *N.meningitidis*, *Ps.aeruginosa*)

Lipsitch, M, Siber GR. mBio 2016; 7 (3): e00428-16

Vaccini in sviluppo per la prevenzione dell'anti-microbico resistenza (

S.aureus: due vaccini hanno fallito durante studi di efficacia di fase 2/3. Attuali tentativi di utilizzare più target con due vaccini a 4 antigeni (polisaccaridi capsulari e proteine associate alla virulenza), di cui uno adiuvato con un ligando di TLR-7

Cl.difficile: due vaccini in fase 3, basati su tossine A e B, ma uno terminato per risultati inconsistenti (*“Several constituents of the spore surface show promising potential for potential targets for diagnostics and vaccination in combination with canonical C. difficile antigens, including the exosporium collagen-like BclA glycoproteins, the cysteine-rich proteins and some spore coat proteins”*)

Ps.aeruginosa: basato su proteine conservate della membrana esterna F/I di fusione, in trial di fase 2/3 in pazienti ventilati in terapia intensiva

Streptococco di gruppo B: vaccini polisaccaridici coniugati in sviluppo, potenziale produzione anche mediante *reverse vaccinology*. Da somministrare durante la gravidanza

Il Calendario per la Vita contribuisce alla lotta contro l'AMR attraverso (3):

la pronta disponibilità a valutare l'impatto clinico, epidemiologico, di sanità pubblica, il rilievo per la lotta all'AMR e il profilo di HTA dei nuovi accini batterici attualmente in sviluppo, che dovrebbero essere resi disponibili nel medio termine (*C.difficile*, *S.aureus*, etc.)

REVIEW

Open Access



Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: challenges and needs

Karin Hoelzer^{1*}, Lisa Bielke², Damer P. Blake³, Eric Cox⁴, Simon M. Cutting⁵, Bert Devriendt⁴, Elisabeth Erlacher-Vindel⁶, Evy Goossens⁷, Kemal Karaca⁸, Stephane Lemiere⁹, Martin Metzner¹⁰, Maroot Raicek⁹, Miquel Collell Suriñach¹¹, Nora M. Wono¹, Cyril Gay¹² and Filip Van Immerseel⁷

Abstract

Vaccines and other alternative products can help minimize the need for antibiotics by preventing and controlling infectious diseases in animal populations, and are central to the future success of animal agriculture. To assess scientific advancements related to alternatives to antibiotics and provide actionable strategies to support their development, the United States Department of Agriculture, with support from the World Organisation for Animal Health, organized the second International Symposium on Alternatives to Antibiotics. It focused on six key areas: vaccines; microbial-derived products; non-nutritive phytochemicals; immune-related products; chemicals, enzymes, and innovative drugs; and regulatory pathways to enable the development and licensure of alternatives to antibiotics. This article, part of a two-part series, synthesizes and expands on the expert panel discussions regarding opportunities, challenges and needs for the development of vaccines that may reduce the need for use of antibiotics in animals; new approaches and potential solutions will be discussed in part 2 of this series. Vaccines are widely used to prevent infections in food animals. Various studies have demonstrated that their animal agricultural use can lead to significant reductions in antibiotic consumption, making them promising alternatives to antibiotics. To be widely used in food producing animals, vaccines have to be safe, effective, easy to use, and cost-effective. Many current vaccines fall short in one or more of these respects. Scientific advancements may allow many of these limitations to be overcome, but progress is funding-dependent. Research will have to be prioritized to ensure scarce public resources are dedicated to areas of potentially greatest impact first, and private investments into vaccine development constantly compete with other investment opportunities. Although vaccines have the potential to improve animal health, safeguard agricultural productivity, and reduce antibiotic consumption and resulting resistance risks, targeted research and development investments and concerted efforts by all affected are needed to realize that potential.

REVIEW

Open Access



Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 2: new approaches and potential solutions

Karin Hoelzer^{1*}, Lisa Bielke², Damer P. Blake³, Eric Cox⁴, Simon M. Cutting⁵, Bert Devriendt⁴, Elisabeth Erlacher-Vindel⁶, Evy Goossens⁷, Kemal Karaca⁸, Stephane Lemiere⁹, Martin Metzner¹⁰, Margot Raicek⁶, Miquel Collell Suriñach¹¹, Nora M. Wong¹, Cyril Gay¹² and Filip Van Immerseel⁷

Abstract

Vaccines and other alternative products are central to the future success of animal agriculture because they can help minimize the need for antibiotics by preventing and controlling infectious diseases in animal populations. To assess scientific advancements related to alternatives to antibiotics and provide actionable strategies to support their development, the United States Department of Agriculture, with support from the World Organisation for Animal Health, organized the second International Symposium on Alternatives to Antibiotics. It focused on six key areas: vaccines; microbial-derived products; non-nutritive phytochemicals; immune-related products; chemicals, enzymes, and innovative drugs; and regulatory pathways to enable the development and licensure of alternatives to antibiotics. This article, the second part in a two-part series, highlights new approaches and potential solutions for the development of vaccines as alternatives to antibiotics in food producing animals; opportunities, challenges and needs for the development of such vaccines are discussed in the first part of this series. As discussed in part 1 of this manuscript, many current vaccines fall short of ideal vaccines in one or more respects. Promising breakthroughs to overcome these limitations include new biotechnology techniques, new oral vaccine approaches, novel adjuvants, new delivery strategies based on bacterial spores, and live recombinant vectors; they also include new vaccination strategies in-ovo, and strategies that simultaneously protect against multiple pathogens. However, translating this research into commercial vaccines that effectively reduce the need for antibiotics will require close collaboration among stakeholders, for instance through public–private partnerships. Targeted research and development investments and concerted efforts by all affected are needed to realize the potential of vaccines to improve animal health, safeguard agricultural productivity, and reduce antibiotic consumption and resulting resistance risks.

I passi necessari per investire nello sviluppo di vaccini come strumento di contrasto all'AMR

Per persuadere i governi e le aziende farmaceutiche a investire in vaccini, gli economisti sanitari dovrebbero modellizzare i costi incrementali dell'AMR e considerare i risparmi di questi costi come beneficio dello sviluppo ed uso di un vaccino

La maggior parte delle istituzioni considerano l'AMR come problema che necessita principalmente di governo e sviluppo di nuovi antibiotici. Per cambiare tale concetto, gli epidemiologi devono dimostrare l'impatto che i vaccini esistenti hanno già sull'AMR, lavorando di concerto con gli economisti per comunicare ai decisori e al pubblico il valore di una strategia integrata

Decisori, finanziatori e produttori devono concordare a quali ceppi di batteri resistenti dare priorità per lo sviluppo di vaccini, in base alla minaccia che rappresentano, e alla fattibilità dello sviluppo di un vaccino

Inoltre lo sviluppo di nuovi vaccini veterinari come alternativa all'utilizzo degli antibiotici in campo zootecnico rappresenta un importante obiettivo da perseguire

Le Organizzazioni Internazionali devono integrare le richieste ai ricercatori di scoprire nuovi antibiotici con quella di mettere in campo una strategia su più piani, che renda prioritario lo sviluppo di vaccini

Conclusioni

Le vaccinazioni, sia anti-batteriche direttamente, sia anti-virali indirettamente (ed entrambe indirettamente attraverso l'immunità di gregge) contribuiscono notevolmente a limitare il fenomeno dell'anti-microbico resistenza

Il profilo di convenienza clinica ed economica delle vaccinazioni, già impareggiabile, è ulteriormente incrementato dal loro impatto sull'AMR, quasi mai computato in tali analisi

Il PNPV 2017-19, che per la prima volta, in accordo anche con le indicazioni del calendario per la Vita, ha restituito all'offerta vaccinale un'equità 'in alto' prima impensabile, ha messo le premesse perché in Italia le politiche vaccinali siano ideali per contrastare l'anti-microbico resistenza. Si tratta ora di moltiplicare gli sforzi per incrementare le coperture vaccinali, specie in età adulta ed anziana

Il calendario per la Vita propone oggi ulteriori misure (come l'abbassamento dell'età di offerta dell'anti-influenzale a 50 anni e la vaccinazione pediatrica, e la conferma dell'uso esclusivo di PCV13) capaci di incrementare tali effetti

È pronto a valutare l'impatto anche sulla AMR dei nuovi vaccini batterici in studio