

MIGLIORARE L'EFFICACIA DEGLI ANTIBIOTICI, RIDURRE LE RESISTENZE

Bilancio e raccomandazioni
del programma nazionale di ricerca
«Resistenza antimicrobica»

Indice

Premessa	3
Risultati e raccomandazioni del PNR 72	5
Contesto e base del presente rapporto	9
1 Situazione iniziale: le resistenze agli antibiotici aumentano, le misure adottate sinora per contrastarle non sono sufficienti	11
2 Per determinare misure efficaci occorre sapere che cosa succede	23
3 Frenare l'insorgere delle resistenze: prevenzione e utilizzo ottimizzato degli antibiotici	33
4 Superare le resistenze esistenti: nuovi antibiotici	46
Panoramica dei progetti di ricerca del PNR 72	55
Impressum	56

Premessa

Quando, nel 2017, abbiamo cominciato con i lavori di ricerca nel quadro del PNR 72, sapevo che la crescente resistenza agli antibiotici costituiva un grosso problema, ma non avrei mai immaginato che, appena tre anni più tardi, con la pandemia di coronavirus, avremmo sperimentato quali effetti devastanti anche una singola malattia infettiva può avere, contro la quale non esistono farmaci efficaci. Nel caso delle resistenze agli antibiotici, che insorgono in tutti i batteri, potremmo trovarci a dover combattere diverse pandemie contemporaneamente. Se la tendenza proseguirà al ritmo attuale, tra pochi anni ci troveremo confrontati a conseguenze molto gravi, perché gli antibiotici sono un pilastro portante della medicina moderna. Curano le infezioni che altrimenti avrebbero esiti mortali. Inoltre, impediscono che sopraggiungano infezioni in quasi tutte le operazioni, nelle terapie oncologiche e in innumerevoli altre applicazioni. Se perdono la loro efficacia a causa delle resistenze, ci priviamo della forse più importante scoperta medica di tutti i tempi.

Ma non dobbiamo arrivare a questo punto. Al contrario, dopo cinque anni di ricerche condotte nel quadro del PNR 72 sono moderatamente ottimista, perché qualcosa da fare c'è. La scienza insegna come possiamo ridurre e ottimizzare l'uso di antibiotici, monitorare meglio e contenere tempestivamente i focolai di agenti resistenti, perfezionare la diagnosi e le risposte terapeutiche. Non si può tuttavia negare che il problema delle antibiotico-resistenze diventerà sempre più pressante. E non sarà sufficiente che, almeno in Svizzera, l'uso degli antibiotici sia progressivamente ottimizzato. Abbiamo bisogno anche di nuovi antibiotici che superino le resistenze attuali e future. Purtroppo, su questo fronte non c'è motivo di essere fiduciosi. Sebbene dalla ricerca, anche da quella del PNR 72, giungano sempre nuove scoperte, esse non sfociano nell'attuazione pratica. Il problema non è di natura scientifica, bensì economica: sembra che non valga la pena di sviluppare nuovi farmaci antibiotici.

- 3 Per concludere, se ho fiducia che molti risultati del PNR 72 saranno ben presto messi in pratica, desidero nel contempo sottolineare la necessità che la Svizzera in particolare acceleri lo sviluppo di nuovi antibiotici. Dopo tutto, è tra i poli dell'innovazione più importanti al mondo nel settore farmaceutico. Ciò comporta l'assunzione di responsabilità, ma offre anche opportunità e nel futuro potrebbe

rivelarsi un investimento redditizio. Questo vale per tutti i campi d'intervento per i quali il PNR 72 prospetta soluzioni: se sapremo essere lungimiranti, non solo eviteremo una crisi generale, ma rafforzeremo anche tutti i settori coinvolti, dalla sanità alla produzione animale fino all'industria farmaceutica. I ricercatori che hanno lavorato al PNR 72 hanno fornito molte delle basi necessarie. Colgo l'occasione per esprimere loro il mio sentito grazie.

Joachim Frey

Presidente del gruppo direttivo PNR 72

Risultati e raccomandazioni del PNR 72

Scoperte e nuovi strumenti

Il programma nazionale di ricerca «Resistenza antimicrobica» (PNR 72) ha portato alla luce un numero elevato di scoperte e nuovi strumenti. Molti di essi consentono interventi rapidi e mirati. Ciò vale per le misure che possono contenere la diffusione delle resistenze agli antibiotici in importanti interfacce, ma anche per quelle che hanno dimostrato di ridurre e migliorare l'uso di antibiotici. Altre misure richiedono una pianificazione a più lungo termine, che coinvolge diversi attori. Tra queste si annovera la costruzione di un sistema di monitoraggio per le resistenze agli antibiotici basato sui dati genetici degli agenti patogeni batterici e sulla registrazione di questi dati nell'uomo, negli animali e nell'ambiente.

Molte misure possono essere attuate nell'ambito della strategia già messa a punto dalla Confederazione

Che si tratti di nuovi metodi diagnostici o di procedure operative orientate alla prevenzione, molte misure influenzano direttamente la pratica di realtà specifiche e singoli specialisti, per esempio nella produzione animale, negli ospedali e nelle cliniche veterinarie o negli studi medici. Anche le associazioni di categoria e le organizzazioni professionali svolgono un ruolo importante nella definizione di nuovi standard. È compito della politica e dell'amministrazione creare le condizioni quadro e stabilire le necessarie responsabilità. Le Conferenze dei direttori cantonali della sanità e dell'agricoltura hanno un ruolo particolarmente rilevante al riguardo. A livello nazionale, la Strategia resistenze agli antibiotici (StAR) costituisce un opportuno quadro di riferimento, all'interno del quale la Confederazione può attuare queste misure e coordinare i vari attori principali.

Appello per un'azione decisa nello sviluppo di antibiotici

Le ricerche condotte nel quadro del PNR 72 hanno messo in luce anche approcci molto promettenti per lo sviluppo di antibiotici innovative. Sfortunatamente, il mercato degli antibiotici non è attualmente redditizio e mancano partner industriali disposti a sfruttare la ricerca accademica finanziando il costoso compito di sviluppare farmaci utilizzabili. Questo fallimento del mercato non può essere risolto dalle innovazioni scientifiche. Spetta piuttosto al governo creare nuove condizioni quadro sul mercato degli antibiotici in modo che affrontare i rischi finanziari connessi allo sviluppo di nuovi farmaci siano economicamente interessante anche per gli antibiotici. In questo ambito la Svizzera, in quanto nazione leader nella farmaceutica e nella biotecnologia, ha la capacità di assumere un ruolo pionieristico a livello internazionale e agire con decisione.

Risultati e raccomandazioni nei tre ambiti d'intervento

1 Per trovare misure incisive occorre sapere che cosa succede

Con l'aiuto delle nuove tecnologie di sequenziamento dei geni, i ricercatori del PNR 72 hanno scoperto importanti interfacce e nessi nella diffusione delle resistenze agli antibiotici. Tra questi citiamo la trasmissione di problematici agenti multiresistenti dagli animali ai collaboratori delle cliniche veterinarie o la prova dell'esistenza di concentrazioni elevate di geni di resistenza nei corsi d'acqua a valle degli impianti di trattamento delle acque reflue. Molte delle scoperte consentono di adottare misure concrete contro la diffusione delle resistenze agli antibiotici.

Appare promettente in particolare la nuova tecnologia del sequenziamento dell'intero genoma: combinando i dati genetici degli agenti patogeni resistenti provenienti dalla medicina umana e veterinaria e dall'ambiente, sarebbe possibile tracciare le vie di trasmissione delle resistenze agli antibiotici in tutti questi ambiti. In un progetto del PNR 72 i ricercatori hanno creato una banca dati che permette di farlo: la Swiss Pathogen Surveillance Platform (SPSP) offre una base di monitoraggio delle resistenze agli antibiotici molto più ampia di quelle attuali.

Il PNR 72 raccomanda

- di adottare misure nelle interfacce identificate dal PNR 72 come responsabili della diffusione delle resistenze agli antibiotici che interrompano le catene di trasmissione;
- di integrare il monitoraggio delle resistenze agli antibiotici in tutti gli ambiti (essere umano, animale, ambiente) con i dati del sequenziamento dell'intero genoma e di analizzare insieme questi dati.

2 Frenare la comparsa e la diffusione delle resistenze: prevenzione e utilizzo ottimizzato degli antibiotici

I ricercatori del PNR 72 hanno messo a punto strumenti e interventi che supportino gli specialisti nella prescrizione degli antibiotici. Per esempio, il nuovo portale web *AntibioticScout* si è già affermato tra i veterinari. E un nuovo sistema di allevamento dei vitelli ha prodotto risultati considerevoli: grazie alle misure di prevenzione, il modello del «vitello all'aria aperta» impedisce le infezioni e, quindi, riduce l'impiego di antibiotici dell'80 per cento circa.

Nell'ambito della medicina umana, diversi studi medici dimostrano che un uso più mirato di antibiotici è possibile grazie a interventi opportuni. Sono stati identificati svariati fattori di successo, tra cui il monitoraggio degli antibiotici prescritti riveste un ruolo essenziale, sebbene non esista ancora nella medicina di base. Nel quadro di un progetto pilota alcuni ricercatori hanno sviluppato un metodo che lo renderebbe possibile con dati raccolti comunque di routine. E, grazie a una nuova procedura diagnostica messa a punto per uno studio, i medici di famiglia hanno prescritto antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie circa una volta in meno su tre.

Dal momento che una diagnosi rapida e precisa è fondamentale per una valida pratica di prescrizione, le ricerche di diversi progetti nel quadro del PNR 72 si sono concentrate su test innovativi che forniscono risultati più rapidi rispetto ai metodi attualmente in uso. Alcuni di essi vengono già impiegati nella pratica. Altri sono ancora lontani da questo obiettivo, ma dimostrano che, in linea di principio, la diagnosi può essere notevolmente accelerata.

Il PNR 72 raccomanda

- di seguire sistematicamente gli sforzi già in atto a livello federale per migliorare il benessere e la salute degli animali e, in questo ambito, di concentrarsi maggiormente sulla prevenzione delle infezioni nelle aziende;
- di continuare a sviluppare i protocolli terapeutici della medicina veterinaria e di integrarli nel portale web *AntibioticScout*;
- di attuare i programmi a lungo termine di «Antibiotic Stewardship» negli ospedali in base ai criteri definiti dal Centro nazionale per la prevenzione delle infezioni Swissnos e tenendo in considerazione le nuove scoperte del PNR 72;
- di sviluppare una strategia nazionale nelle cure di base della medicina umana per promuovere una valida pratica di prescrizione degli antibiotici;
- di accelerare le procedure di approvazione di nuovi metodi diagnostici e di indennizzare adeguatamente la loro applicazione pratica.

3 Superare le resistenze esistenti: nuovi antibiotici

I ricercatori del PNR 72 hanno scoperto e generato una serie di nuovi principi attivi antibiotici in grado di superare le resistenze esistenti. Tra queste si annoverano sostanze presenti in natura sinora sconosciute così come altre prodotte sintetiche. Inoltre, alcuni progetti hanno messo a punto nuovi metodi per la ricerca sistematica di altri principi attivi.

Sebbene i lavori condotti nel quadro del PNR 72 abbiano avuto esiti promettenti e riscosso una notevole considerazione a livello internazionale, sinora i risultati di un solo progetto sono stati utilizzati nello sviluppo di farmaci. Lo scarso interesse dell'industria farmaceutica per lo sviluppo di antibiotici di nuova generazione è la conseguenza del basso livello dei loro prezzi. Inoltre, gli antibiotici innovativi sono destinati a essere farmaci di riserva da utilizzare il meno possibile, il che limita i volumi di vendita. Questi motivi economici spiegano perché la maggior parte delle grandi industrie farmaceutiche e degli investitori si è ritirata dal settore.

Il PNR 72 raccomanda

- di fornire nuovi incentivi economici che rendano interessante per il settore mantenere programmi diversificati a lungo termine per la produzione di antibiotici;
- di assumere un ruolo attivo nelle iniziative internazionali che assicurano lo sviluppo di nuovi antibiotici e l'accesso ad essi;
- di assicurare il finanziamento di una ricerca di base di eccellenza e dello sviluppo clinico di antibiotici in Svizzera..

Contesto e base del presente rapporto

PNR 72: un ampio programma di ricerca sulla resistenza agli antibiotici

La resistenza agli antibiotici costituisce un problema sempre più grave. Per questo motivo il Fondo nazionale svizzero ha lanciato nel 2015, su mandato del Consiglio federale, il programma nazionale di ricerca «Resistenza antimicrobica» (PNR 72), pianificato in coordinamento con la Strategia resistenze agli antibiotici della Confederazione (StAR).

Nel quadro del PNR 72, gli scienziati hanno condotto ricerche nell'arco di cinque anni in 33 progetti presso università e scuole universitarie superiori e in 12 progetti internazionali nell'ambito dell'iniziativa europea «Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance» (JPIAMR) per individuare possibili soluzioni volte a

- limitare la diffusione di agenti patogeni antibiotico-resistenti;
- promuovere un uso più responsabile degli antibiotici;
- trovare trattamenti più efficaci delle infezioni causate da agenti antibiotico-resistenti.

Analisi e raccomandazioni in tre sintesi tematiche

I ricercatori del PNR 72 hanno sottoposto i risultati ottenuti a un'analisi congiunta e, in considerazione dei tre obiettivi principali del programma, li hanno discussi con rappresentanti di numerosi attori nazionali e internazionali del mondo scientifico e della politica. Da questi processi sono scaturite tre sintesi tematiche.

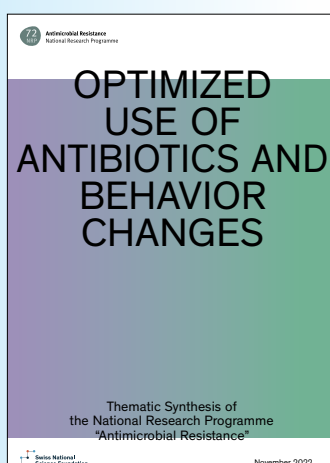
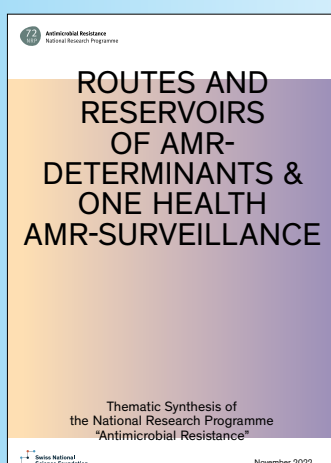
Ognuna di esse, redatta da un gruppo di lavoro composto di ricercatori del PNR 72, illustra i contesti in cui si inseriscono le diverse tematiche, approfondisce nuove scoperte del PNR 72 e formula raccomandazioni d'intervento orientate alla pratica. Sono disponibili in inglese e si rivolgono a esperti e a un pubblico interessato a contenuti scientifici.

- Origine, vie di trasmissione e monitoraggio delle resistenze agli antibiotici nel contesto One Health
(Routes and reservoirs of AMR-determinants & One Health AMR-surveillance)
- Ottimizzazione dell'uso degli antibiotici e modifiche del comportamento in medicina umana e veterinaria, in agricoltura e tra i consumatori
(Optimized use of antibiotics and behavior changes)
- Diagnosi più rapide e nuovi approcci terapeutici
(Faster diagnostics and new therapeutic approaches)

Riassunto del programma del PNR 72: un orientamento strategico

Il presente riassunto del programma si basa essenzialmente sulle tre sintesi tematiche e sui risultati di alcuni progetti di ricerca. Si rivolge ai decisori del mondo scientifico e della politica, ma anche al vasto pubblico. Nell'intento di fornire un orientamento strategico, il gruppo direttivo vi delinea i contesti, i campi d'intervento e le misure principali che, secondo il gruppo direttivo del PNR 72, risultano dai lavori svolti nell'ambito del programma.

Tutti i presupposti e i risultati del PNR 72 sono pubblicati su www.nfp72.ch.



1

Situazione iniziale:
le resistenze agli antibiotici
aumentano, le misure
adottate sinora per contrastarle
non sono sufficienti

Gli antibiotici sono un pilastro portante della medicina moderna

Gli antibiotici, che si annoverano tra i farmaci più utilizzati nella medicina umana e in quella veterinaria, agiscono contro le infezioni causate da batteri. La loro ampia disponibilità a partire dalla metà degli anni 1940 ha notevolmente innalzato l'aspettativa media di vita in gran parte del mondo. Da allora, molte delle malattie infettive gravi, che erano la più frequente causa di morte prima dell'avvento degli antibiotici, possono essere curate, basti pensare alla tubercolosi, alla sifilide, al tifo, alle polmoniti, ma persino alle setticemie causate da piccole ferite.

Oggi gli antibiotici sono utilizzati in quasi tutti gli ambiti della medicina. In Svizzera, ogni anno vengono prescritti antibiotici al 20 per cento della popolazione, addirittura alla metà dei pazienti in caso di ospedalizzazione. Oltre a trattare le infezioni nelle cure di base, gli antibiotici sono ormai diventati indispensabili in numerosi ambiti specialistici, dalla maggior parte degli interventi chirurgici alle terapie oncologiche.

A seconda del campo d'applicazione e dell'agente patogeno, vengono prescritti antibiotici diversi. Quelli ad ampio spettro agiscono contro numerose specie di agenti patogeni, mentre quelli a spettro ristretto mirano a contrastare determinati batteri. Attualmente esistono 14 classi di antibiotici, che si differenziano nella modalità di azione: alcuni uccidono i batteri direttamente, altri ne impediscono la moltiplicazione, in modo da fermare comunque l'infezione.

Gli antibiotici nella medicina umana

Gli antibiotici permettono di trattare le infezioni batteriche tra cui le setticemie, le infezioni delle vie urinarie e le polmoniti o la borreliosi trasmessa dalle zecche. Inoltre, il loro uso profilattico è indispensabile in numerosi ambiti della medicina, dagli interventi chirurgici ai trapianti di organi e alle operazioni al cuore, passando per la chemioterapia oncologica e l'odontoiatria.



Le resistenze agli antibiotici ne compromettono l'efficacia

Tuttavia, gli immensi benefici degli antibiotici per la salute individuale e pubblica sono fragili, poiché minacciati dalle resistenze: i batteri possono sviluppare resistenze agli antibiotici. Le infezioni causate da agenti antibiotico-resistenti sono difficili e, sempre più spesso, impossibili da curare.

In linea di principio, i batteri diventano resistenti a determinati antibiotici casualmente. Quando si verificano mutazioni genetiche, alcune loro componenti (p. es. le proteine) cambiano o spariscono. Se il processo interessa le strutture specifiche prese di mira da un antibiotico, questo perde il suo effetto.

Simili evoluzioni genetiche possono avvenire in due modi diversi:

- **mutazione:** per moltiplicarsi, i batteri raddoppiano il proprio patrimonio genetico. In questo processo si verificano sempre errori. La generazione successiva di batteri presenta caratteristiche leggermente diverse e, qualche volta, diventa così antibiotico-resistente;
- **trasferimento orizzontale di geni:** i batteri hanno la capacità di scambiarsi elementi genetici trasponibili e di integrarli nel proprio patrimonio genetico. Tra batteri si trasferiscono così nuovi tratti genetici, che talvolta portano a sviluppare una resistenza a un determinato antibiotico.

Anche se, inizialmente, solo alcuni batteri sviluppano una resistenza, ben presto intere popolazioni di batteri possono diventare resistenti agli antibiotici. Infatti, se una popolazione di batteri entra in contatto con un antibiotico, sopravvivono solo i più resistenti che, in mancanza di concorrenza, si moltiplicano indisturbati e il loro patrimonio genetico prevale nell'intera popolazione.

Questo processo di selezione, chiamato selezione naturale, ha luogo in natura da milioni di anni. Molti microrganismi producono sostanze antibiotiche per difendersi dai batteri nemici, ma quando gli antibiotici vengono utilizzati come farmaci, il processo si accelera: quanto più i batteri entrano in contatto con gli antibiotici, tanto più ha luogo la selezione e un numero maggiore di batteri sviluppa una resistenza proprio a questi antibiotici.

La resistenza agli antibiotici è un fenomeno globale che si diffonde tra persone, animali e ambiente

Gli agenti patogeni possono diventare resistenti agli antibiotici utilizzati sia nella medicina umana, sia in quella veterinaria e, una volta sviluppata, la resistenza agli antibiotici può diffondersi nell'intero biosistema uomo-animale-ambiente. Infatti, molti batteri colonizzano esseri umani e animali. Inoltre, mediante il trasferimento orizzontale di geni, i batteri possono trasmettere ad altre specie di batteri anche le origini genetiche di una resistenza agli antibiotici, ossia singoli geni di resistenza.

Questo genera catene di trasmissione multiple, che potenzialmente coinvolgono numerose specie di batteri in diversi ecosistemi. Inoltre, negli ultimi decenni le complesse vie di trasmissione della resistenza agli antibiotici hanno assunto una dimensione sempre più globale: il commercio internazionale e il turismo sono all'origine di una diffusione oggi molto più rapida delle resistenze agli antibiotici in tutto il mondo.

È opinione sempre più condivisa che il problema può essere contenuto solo con un approccio che tenga conto delle strette interdipendenze tra la salute umana, quella animale e l'ambiente. Si parla di una strategia «One Health».

La diffusione delle resistenze agli antibiotici

Gli agenti e i geni antibiotico-resistenti si diffondono tra esseri umani, animali e nell'ambiente localmente e su scala globale. Dal momento che la salute degli esseri umani e degli animali è strettamente correlata, si parla di un unico paradigma, «One Health».



I decessi e le complicanze causati dalle resistenze agli antibiotici aumentano in tutto il mondo

Da diversi anni le resistenze agli antibiotici registrano una forte crescita, tuttavia mancano dati precisi sulla situazione globale, perché in vaste aree del mondo non viene svolto un monitoraggio sistematico. Ciò riguarda, tra l'altro, anche Paesi e regioni considerati zone a rischio per la comparsa e la diffusione di nuove resistenze, tra cui l'Asia meridionale e parti del Sudamerica. Proprio in queste regioni emergono sempre più spesso agenti patogeni che sono resistenti a diversi o, addirittura, a tutti gli antibiotici in circolazione, i cosiddetti agenti multiresistenti.

Si calcola che, nel 2019, oltre 1,25 milioni di casi di decesso siano ascrivibili direttamente a batteri antibiotico-resistenti. La situazione è preoccupante anche in regioni con cifre relativamente basse: nel 2019 sono morte oltre 51 000 persone in Europa occidentale a causa di un'infezione batterica resistente. Molto più elevato è il numero dei casi che non hanno portato al decesso, ma hanno causato pesanti complicanze e gravi decorsi della malattia.¹

Per il futuro si prevede che le cifre continueranno a crescere. Gli specialisti concordano nell'affermare che, se l'evoluzione cui abbiamo assistito sinora dovesse continuare, a causa della sempre maggiore resistenza agli antibiotici le malattie infettive torneranno a essere una delle principali cause di morte entro la metà del secolo, con diversi milioni di decessi ogni anno. Ciò potrebbe avere conseguenze di vasta portata anche in altri ambiti della società e generare costi enormi dovuti all'aumento della spesa sanitaria e alle perdite di produttività.

La preoccupazione per la diminuzione dell'efficacia degli antibiotici riguarda in primo luogo la medicina e la salute umana, ma anche tra gli animali, soprattutto quelli da reddito, i germi antibiotico-resistenti aumentano notevolmente in tutto il mondo e mettono in pericolo il benessere degli animali. Le regioni più a rischio corrispondono in gran parte a quelle dove si registrano le principali resistenze nella medicina umana.²

Anche in Svizzera aumentano i decessi e le complicanze

Rispetto al resto del mondo, la Svizzera è ancora poco toccata dalla resistenza agli antibiotici, tuttavia anche qui i decessi tra il 2010 e il 2019 sono raddoppiati passando da 150 a 300 l'anno. Nello stesso periodo il totale delle infezioni batteriche antibiotico-resistenti che necessitano di cure mediche particolari è salito da 3000 a oltre 6000 l'anno.³

Tuttavia, non tutte le resistenze agli antibiotici aumentano in tutti gli agenti patogeni (cfr. pagina 17). Da quando, nel 2004, è stato introdotto in Svizzera un monitoraggio sistematico di selezionati agenti patogeni, sono emerse tendenze diverse: in alcuni di essi determinate resistenze sono aumentate in misura significativa, in altri la situazione delle resistenze rimane costante o si delinea addirittura una lieve regressione.⁴

Il quadro è analogo per gli animali da reddito, tuttavia i tassi di resistenza agli antibiotici si situano in parte su un livello nettamente superiore. Tuttavia si osservano anche tendenze diverse, da un lato in base alla specie di agente patogeno e al tipo di resistenze, dall'altro in base alla specie animale (cfr. pagina 18).

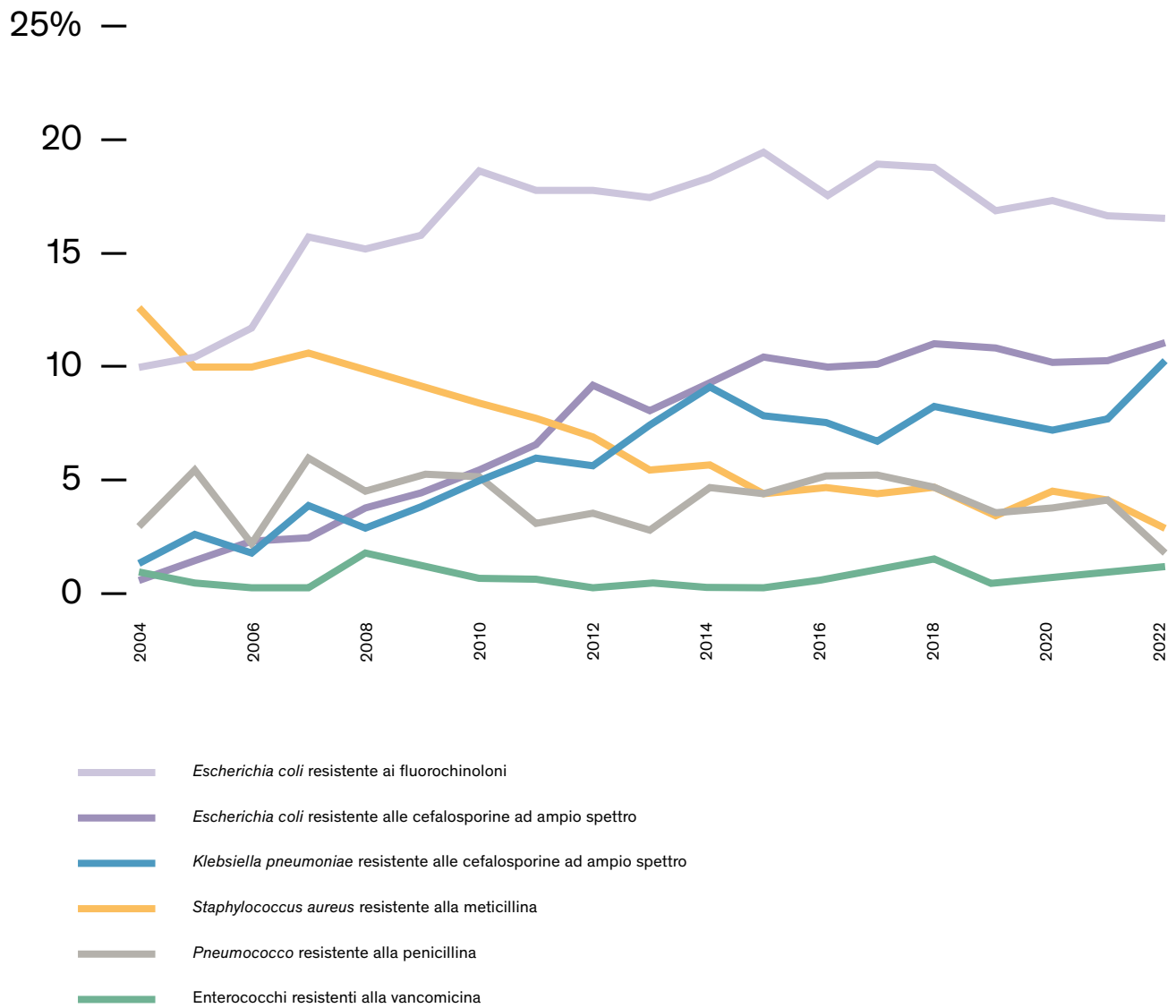
¹ Murray CJL et al.: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* (2022)

² Van Boeckel TP et al.: Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science* (2019)

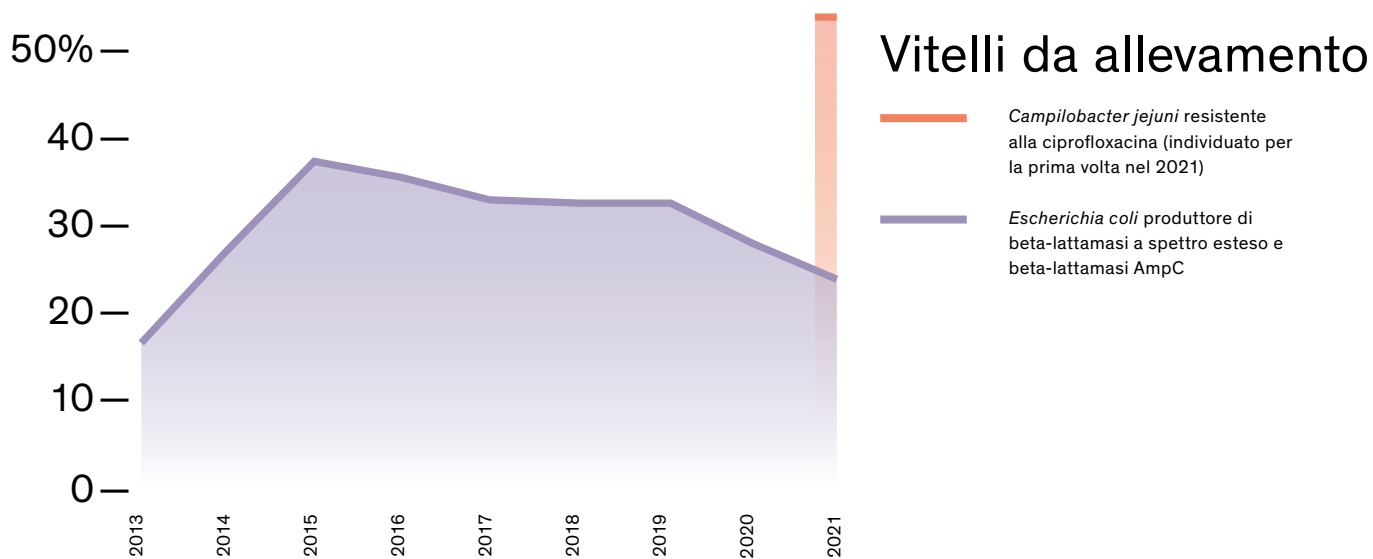
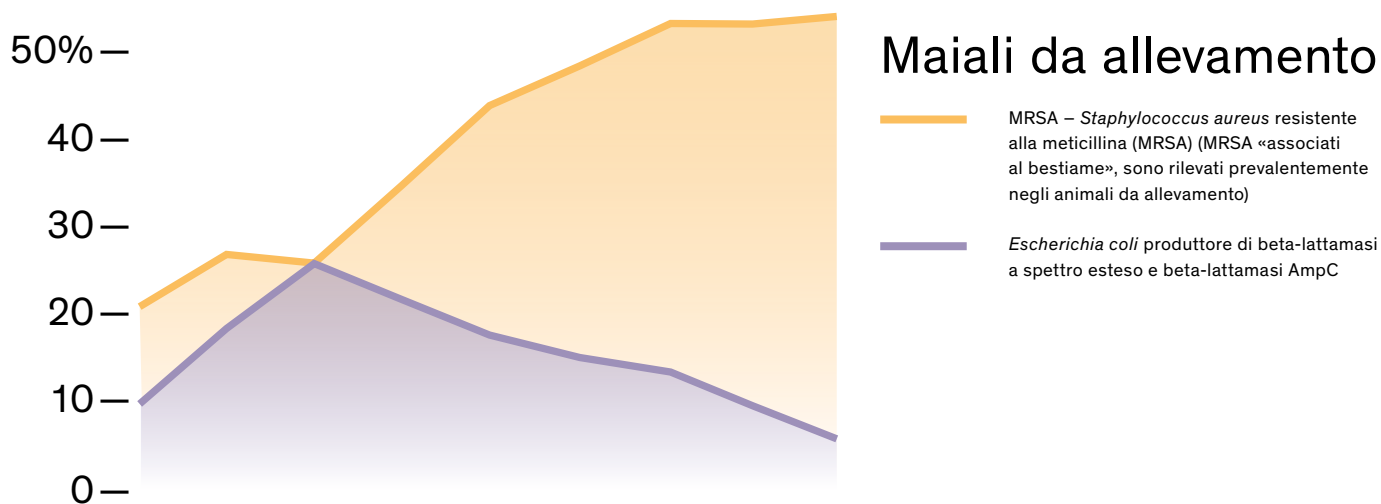
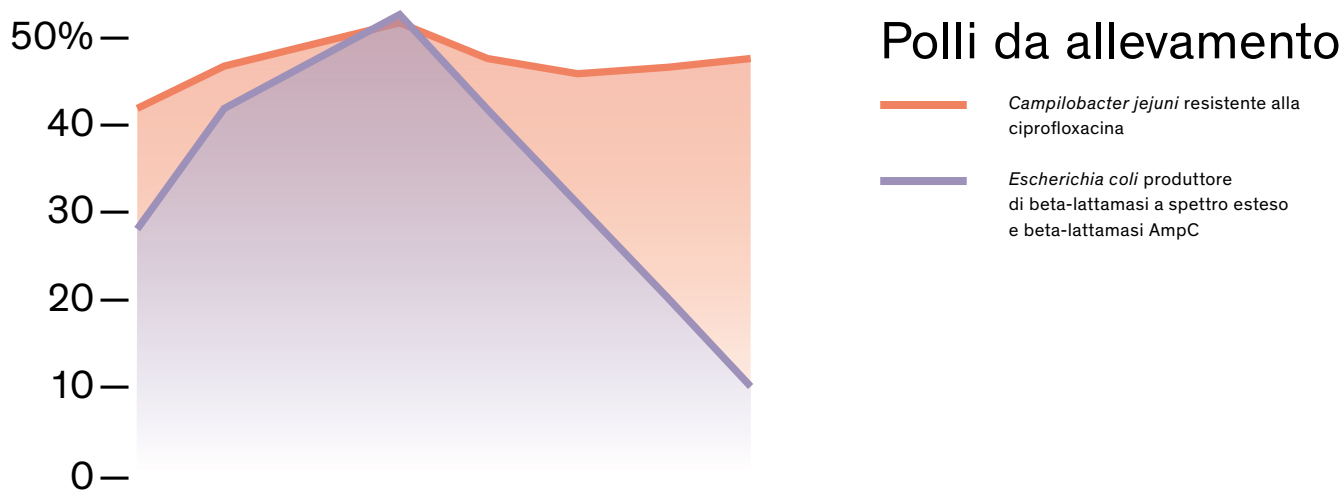
³ Gasser M, Kronenberg A, and the Swiss Centre for Antibiotic Resistance (ANRESIS): Attributable deaths and disability-adjusted life-years (DALYs) caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in Switzerland from 2010 to 2019. ECCMID – European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, online (2021)

⁴ Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP): Swiss Antibiotic Resistance Report 2022. UFSP (2022)

L'antibiotico-resistenza negli esseri umani in Svizzera



L'antibiotico-resistenza negli animali da reddito in Svizzera



L'uso improprio di antibiotici e gli scambi internazionali aggravano il problema

L'uso inutile o scorretto di antibiotici nella medicina umana o animale favorisce l'insorgere di antibiotico-resistenze. Lo stesso vale per l'uso di antibiotici a scopi non medici, per esempio come stimolatori della crescita nella produzione animale (in Svizzera vietati dal 1999). Il motivo è che i dosaggi sub-ottimali uccidono spesso numerosi batteri, ma non quelli che hanno già deboli resistenze. Il ripetersi di questo processo comporta una progressiva selezione dei ceppi batterici più resistenti. E una volta che si sono sviluppate, le resistenze agli antibiotici possono diffondersi su scala regionale e in tutto il mondo grazie agli scambi commerciali internazionali e al turismo.

Aumento massiccio del consumo di antibiotici in tutto il mondo

Solo negli ultimi 20 anni il consumo di antibiotici nella medicina umana è aumentato del 50 per cento circa nel mondo⁵, in particolare nei Paesi in cui l'accesso agli antibiotici è ora più facile. Nello stesso periodo, anche le quantità di antibiotici utilizzati nella produzione animale hanno registrato un'impennata e la tendenza non accenna a diminuire, soprattutto a causa dell'intensificarsi della produzione e del consumo di carne nei Paesi emergenti, quali l'India, il Brasile, la Cina e la Russia. Negli ultimi anni la maggior parte dei Paesi europei è invece riuscita a ridurre l'uso di antibiotici nella produzione animale.

Consumo di antibiotici in Svizzera: da stabile a leggermente in calo nella medicina umana, in flessione nella produzione animale

In Svizzera il consumo di antibiotici negli ospedali è rimasto stabile negli scorsi anni, mentre è leggermente diminuito nella medicina ambulatoriale. In generale si colloca comunque su livelli piuttosto bassi nel raffronto europeo.

Nella produzione animale i quantitativi di antibiotici venduti sono nettamente in calo da diversi anni. Ciò riguarda anche classi di antibiotici che hanno un ruolo critico nella medicina umana e, quindi, il loro uso dovrebbe essere limitato il più possibile in veterinaria per evitare lo sviluppo di resistenze a questi importanti farmaci. Tuttavia, così come nell'evoluzione delle resistenze, anche nel consumo si delineano tendenze differenti per i diversi antibiotici e le specie animali.

Notevole fabbisogno di nuovi antibiotici, manca però un loro adeguato sviluppo

Sono sempre più numerose le infezioni causate da agenti patogeni multiresistenti il cui trattamento è molto difficile o, addirittura, impossibile. Cresce dunque in tutto il mondo il fabbisogno di nuovi antibiotici che superino le attuali resistenze, ma in questo ambito lo sviluppo di nuovi farmaci è praticamente fermo da anni. Gran parte degli antibiotici oggi in uso in campo medico risale all'«epoca d'oro degli antibiotici», tra il 1940 e il 1960.

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), i nuovi antibiotici messi a punto attualmente sono di gran lunga insufficienti. Infatti, ormai quasi tutte le grandi industrie farmaceutiche hanno sospeso la ricerca sugli antibiotici. Il motivo è semplice: con gli antibiotici si guadagna poco o niente. Generalmente sono utilizzati nei trattamenti medici solo per brevi periodi e hanno un prezzo molto basso. Inoltre, il ricorso ad antibiotici di nuova generazione sarebbe limitato fin dall'inizio della loro introduzione, poiché devono rimanere efficaci il più a lungo possibile come antibiotici di riserva per i casi in cui tutti gli altri falliscono a causa delle resistenze.

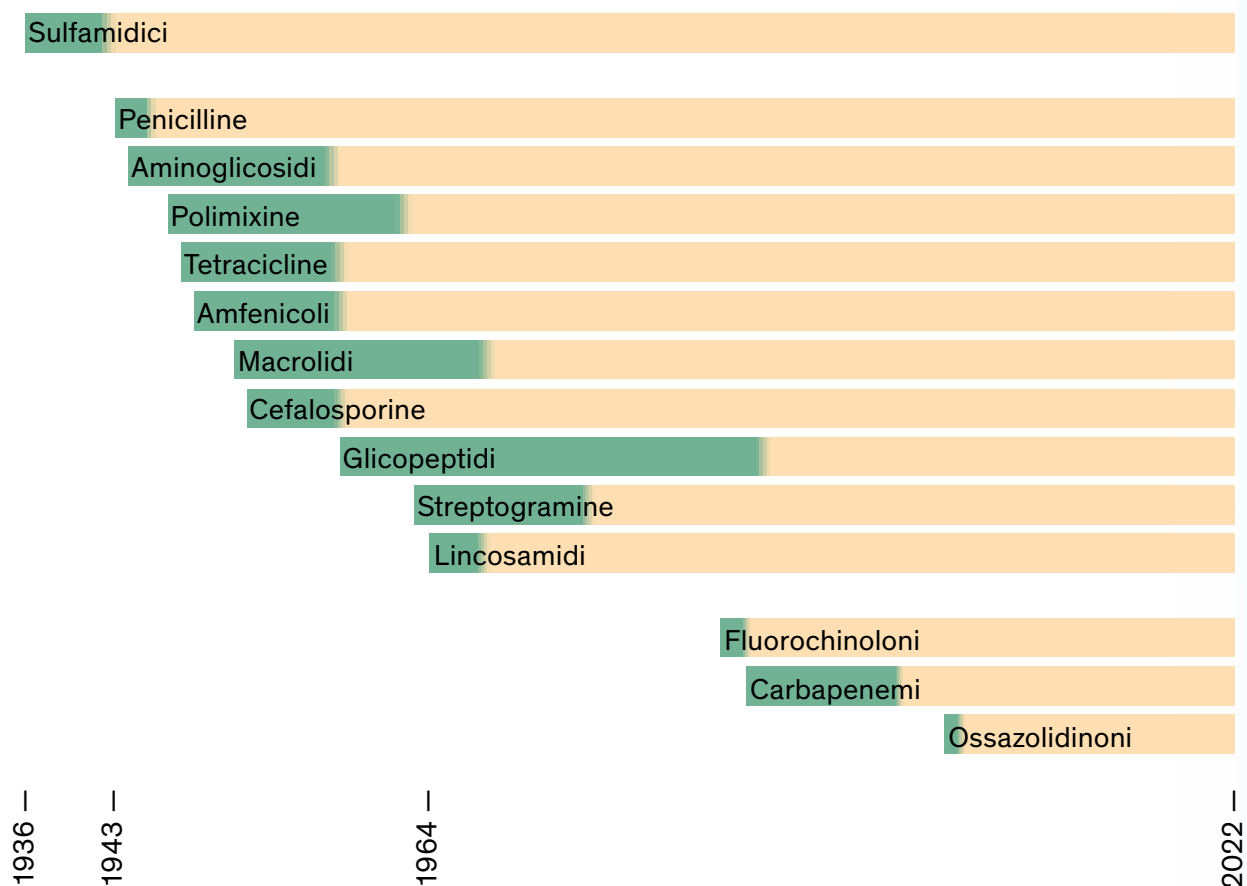
Nel 2021 erano meno di 30 nel mondo i principi attivi antibiotici in fase di sviluppo clinico che potrebbero essere efficaci contro importanti ceppi patogeni resistenti.⁶ Nello stesso anno si contavano più di 6000 principi attivi antitumorali, molto più interessanti in termini economici.⁷

⁶ WHO: 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. WHO (2022)

⁷ Ratner M: Oncology Market Trends: Predictive Biomarkers, New IO Targets And Tougher Competition. Su [invivo.pharmaintelligence.informa.com](https://www.invivopharmaintelligence.informa.com), online (2022)

Immissione sul mercato delle principali classi di antibiotici

Le classi di antibiotici oggi utilizzate sono state scoperte prevalentemente tra il 1940 e il 1960, quindi introdotte come farmaci. Per tutte si sono sviluppate resistenze (indicato dal cambiamento di colore nel grafico). Il fabbisogno di nuovi antibiotici è dunque enorme, ma dagli anni Settanta non ne vengono praticamente immessi sul mercato.



Conclusione: il problema si fa sempre più pressante e le misure sinora adottate non hanno interrotto il trend

Le resistenze agli antibiotici sono ormai diventate un problema di salute pubblica in tutto il mondo. Rispetto ad altri paesi, la Svizzera è meno toccata per il momento: I rischi individuali di fallimento terapeutico imputabile ad agenti patogeni resistenti sono bassi e la minaccia per il sistema sanitario non è acuta. Tuttavia, la tendenza in atto in Svizzera e nel mondo non lascia adito a dubbi: il problema si inasprisce.

L'OMS ha riconosciuto il rischio rappresentato dalle resistenze agli antibiotici e nel 2014 ha dato vita a un piano d'azione globale, nell'ambito del quale numerosi Paesi hanno adottato apposite misure. Il cosiddetto approccio «One Health» è un caposaldo della maggior parte dei programmi nazionali e internazionali. È anche alla base della Strategia resistenze agli antibiotici (StAR), che la Confederazione ha lanciato nel 2015 e all'interno della quale diversi Uffici federali coordinano ampi sforzi nel campo della medicina umana, della veterinaria, dell'agricoltura e dell'ambiente.

Tuttavia, i trend in atto in tutto il mondo per quanto riguarda le resistenze agli antibiotici, il loro utilizzo e la disponibilità di nuovi principi attivi dimostrano che le misure sinora adottate non sono sufficienti.

2

Per determinare misure
efficaci occorre
sapere che cosa succede

Le misure si devono basare sul monitoraggio delle resistenze agli antibiotici e sull'uso di questi farmaci

Le misure ad hoc contro la diffusione delle resistenze agli antibiotici non possono prescindere dalla conoscenza dei fatti. Sono quindi importanti dati aggiornati sui nuovi ceppi resistenti, ma anche sull'uso degli antibiotici. Costituiscono infatti la base per

- identificare e contenere i focolai di infezioni antibiotico-resistenti all'interno delle strutture sanitarie (p. es. negli ospedali), ma anche a livello regionale e globale;
- adeguare costantemente la prassi clinica della diagnosi e del trattamento alla situazione in atto, da un lato per il bene dei pazienti, ma dall'altro anche per contenere lo sviluppo di nuove resistenze;
- orientare lo sviluppo di nuove terapie specifiche sui germi antibiotico-resistenti, rilevanti per la salute pubblica;
- prendere decisioni politiche a medio e lungo termine a livello nazionale basandosi su evidenze scientifiche;
- verificare l'efficacia delle misure adottate.

Sempre più Paesi e organizzazioni internazionali raccolgono sistematicamente dati sulle resistenze e l'uso degli antibiotici. Tra le principali reti internazionali di monitoraggio si annoverano il Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) dell'OMS e la European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) dell'UE. Entrambe ricevono i dati dai Paesi partecipanti e li raggruppano per avere un quadro più ampio. A queste reti fornisce dati anche la Svizzera.

In Svizzera l'attività di monitoraggio è buona, ma presenta alcune lacune

In Svizzera, il Centro svizzero per le antibiotico-resistenze (ANRESIS) documenta e analizza i rapporti sugli agenti patogeni resistenti agli antibiotici e sul consumo di antibiotici negli ospedali. Nella medicina veterinaria e nel settore alimentare viene svolto un monitoraggio continuo delle resistenze negli animali da reddito, nella carne e nei prodotti lattiero-caseari. È competente il Centro per le zoonosi, le malattie animali di origine batterica e la resistenza agli antibiotici (ZOBA). Inoltre, dal 2019 i veterinari segnalano in una banca dati centralizzata (SI AMV) tutti gli antibiotici prescritti. Un altro tassello importante dell'attività di monitoraggio è costituito dal Centre national de référence pour la détection précoce et la surveillance de nouvelles résistances aux antibiotiques (NARA), che è in grado di identificare e caratterizzare nuove e sinora sconosciute resistenze agli antibiotici.

Fino ad oggi, il consumo di antibiotici nel settore ambulatoriale non era stato oggetto di un rilevamento sistematico, ma è proprio negli studi medici che vengono utilizzati più antibiotici nella medicina umana.

Nell'ambito di un progetto del PNR 72, i ricercatori dell'Università di Basilea hanno sviluppato una soluzione pragmatica per rilevare i dati sulle prescrizioni dei medici di famiglia. Dai dati dei conteggi delle casse malati sono riusciti a risalire, per i singoli pazienti, all'ambulatorio che ha prescritto un antibiotico e per quale patologia. Analizzando un numero sufficiente di dati di pazienti, è stato possibile farsi un quadro delle pratiche di prescrizione dei medici. I ricercatori hanno sviluppato processi automatizzati che raggruppano tutte le necessarie informazioni attinte dai diversi formati e strutture di dati dei vari assicuratori. In questo modo, hanno potuto registrare l'uso di antibiotici nelle cure di base in forma completamente automatizzata e anonimizzata, senza gravare di ulteriore lavoro i medici di famiglia. Il metodo potrebbe diventare un sistema di monitoraggio su scala nazionale se tutti gli assicuratori malattie forniranno i dati e saranno sviluppate le soluzioni informatiche per raggrupparli.

Per avere un quadro complessivo sarebbe necessario integrare l'ambiente e instaurare collegamenti tra la medicina umana e quella veterinaria

Le resistenze agli antibiotici possono svilupparsi nella medicina umana e veterinaria e trasmettersi tra gli esseri umani, gli animali e l'ambiente. Tuttavia, con il monitoraggio attuale, le vie di trasmissione tra questi ambiti sono tracciabili solo limitatamente e l'ambiente non è contemplato, anche perché sinora si conoscono poco le interfacce determinanti nelle quali si verifica il trasferimento delle resistenze. Poco si sa, ad esempio, su quanto e in quali circostanze la resistenza sviluppata negli animali influenzi gli agenti patogeni nell'uomo.

Con una maggiore comprensione e un migliore monitoraggio di queste interfacce sarebbe tuttavia possibile adottare misure più mirate che riducono la trasmissione di resistenze tra i diversi ambiti. Ciò sarebbe importante anche per stabilire le priorità e verificare l'efficacia delle misure, per esempio se nell'ambito della produzione animale dovranno essere attuate misure di altro tipo, probabilmente incisive in termini economici.

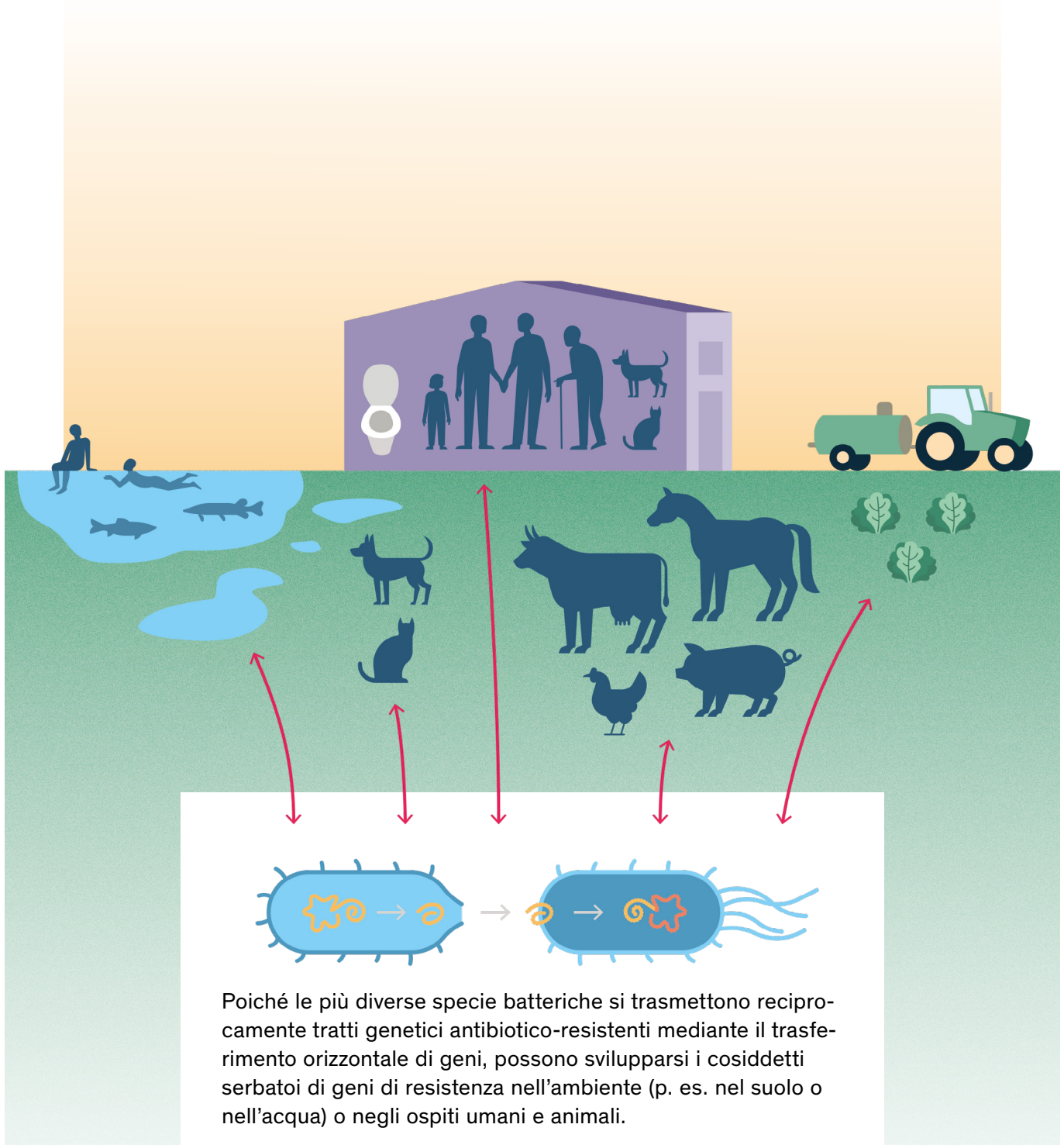
Il problema: le vie di trasmissione delle resistenze agli antibiotici sono difficilmente tracciabili

Numerosi batteri antibiotico-resistenti possono colonizzare gli esseri umani e gli animali. Tuttavia, ciò che rende particolarmente difficile da tracciare la trasmissione delle resistenze agli antibiotici, a differenza, per esempio, del virus SARS-CoV-2, è il fatto che si diffondono non solo con il moltiplicarsi dei batteri coinvolti, ma anche mediante geni di resistenza trasponibili che vengono scambiati tra batteri. Questo significa che le resistenze e le multiresistenze, una volta sviluppatesi, possono trasmettersi da un batterio all'altro di una stessa specie, ma anche tra diverse specie di batteri.

Di conseguenza, pure i batteri non patogeni sono coinvolti nella trasmissione di antibiotico-resistenze problematiche dal punto di vista sanitario. Dal momento che i batteri colonizzano diversi siti, possono formarsi i cosiddetti serbatoi di geni antibiotico-resistenti nell'ambiente, per esempio nel suolo o nell'acqua, oppure nell'intestino umano o animale. Da lì possono poi raggiungere agenti patogeni, che incorporano nel proprio patrimonio genetico e che sviluppano così una resistenza agli antibiotici.

Diffusione complessa mediante il trasferimento orizzontale di geni

Le resistenze agli antibiotici si trasmettono tra persone, animali e ambiente. Molti di questi processi sono difficilmente tracciabili, poiché diverse specie di batteri possono trasmettersi tra loro i geni antibiotico-resistenti. Anche batteri non patogeni sono quindi coinvolti nella trasmissione di problematiche resistenze agli antibiotici.



Sequenziamento dell'intero genoma: una nuova tecnologia scopre i nessi esistenti

Soltanto da pochi anni è possibile studiare in modo sistematico le vie di trasmissione delle resistenze agli antibiotici nell'intero biosistema uomo-animale-ambiente. Per farlo, occorrono analisi genetiche complete dei batteri che, oltre all'intero patrimonio genetico, comprendono i geni di resistenza trasponibili. Possono essere così seguiti attraverso diverse fasi, anche se i singoli portatori si limitano a trasmettere i geni senza diventare essi stessi antibiotico-resistenti.

Il sequenziamento dell'intero genoma (in inglese: Whole Genome Sequencing, WGS) si è affermato come tecnologia di riferimento e consente, in breve tempo, di determinare la totalità, o quasi, delle sequenze di DNA di un organismo.

Ricerca PNR 72: nuove prospettive sui punti di controllo chiave

I ricercatori del PNR 72 hanno studiato interfacce critiche nella trasmissione di resistenze agli antibiotici applicando le recenti tecnologie del sequenziamento del genoma. In molti casi i risultati ottenuti forniscono le basi per adottare misure concrete, che interrompono o limitano le catene di trasmissione.

L'essere umano come propagatore di resistenze: viaggi internazionali e cure domiciliari

Progetto «Whole Genome and Plasmid Sequencing for MDR Enterobacteriaceae Simultaneously Isolated from Multiple Human and Non-Human Settings: Deciphering Impact, Risks, and Dynamics for Resistance Transmission and Spread», Andrea Endimiani, Università di Berna

Dopo i loro soggiorni all'estero, i turisti svizzeri portano nuove resistenze agli antibiotici nel loro Paese, come hanno dimostrato i ricercatori dell'Università di Berna in uno studio su persone che si erano recate a Zanzibar. Al rientro, un terzo di loro presentava nell'intestino batteri multiresistenti sinora mai osservati in Svizzera. Inizialmente assunti attraverso il cibo a Zanzibar, i geni antibiotico-resistenti si sono trasmessi ad altri batteri della flora intestinale mediante il trasferimento orizzontale di geni.

Progetto «Understanding and modelling reservoirs, vehicles and transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae in the community and long-term care facilities», Stephan Jürgen Harbarth, Università di Ginevra

I pazienti nei quali sono stati individuati enterobatteri multiresistenti in ospedale possono trasmetterli ad altre persone una volta dimessi. Uno studio internazionale cui ha partecipato l'Ospedale universitario di Ginevra ha rilevato che, soprattutto nei primi due mesi successivi alle dimissioni dall'ospedale, si verificano spesso trasmissioni ai familiari che curano i pazienti a casa.

Trasmissioni da animali a esseri umani nel contesto della medicina veterinaria

Progetto «Whole Genome and Plasmid Sequencing for MDR Enterobacteriaceae Simultaneously Isolated from Multiple Human and Non-Human Settings: Deciphering Impact, Risks, and Dynamics for Resistance Transmission and Spread», Andrea Endimiani, Università di Berna

I batteri antibiotico-resistenti nella medicina umana sono diffusi nelle cliniche veterinarie per piccoli animali, come dimostrato da un progetto del PNR 72 condotto dall'Università di Berna. I ricercatori hanno inoltre dimostrato per la prima volta la trasmissione di batteri multiresistenti *Escherichia coli* da animali ricoverati a dipendenti delle cliniche veterinarie e, nel recinto dei cani di una clinica veterinaria, hanno scoperto cloni ad alto rischio di *Klebsiella pneumoniae*, resistente a quasi tutti gli antibiotici disponibili. Dall'analisi genetica è risultata una vicina parentela con i batteri trovati negli animali della stessa clinica.

Serbatoio al di fuori del contesto medico: acque di scarico, alimenti, liquami

Esistono serbatoi di geni antibiotico-resistenti al di fuori dei contesti medici, come emerge da diversi progetti. I ricercatori dell'Università di Basilea hanno dimostrato che le cosiddette beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL, enzimi che permettono ai batteri che li producono di inattivare numerosi antibiotici) sono ampiamente presenti nelle acque di scarico della città di Basilea. I ricercatori hanno trovato batteri con ESBL molto simili anche nei pazienti dell'Ospedale universitario di Basilea e, in numero limitato, nei generi alimentari dei negozi al dettaglio della città.

Progetto «Transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae and their mobile genetic elements – identification of sources by whole genome sequencing», Sarah Tschudin-Sutter, Università di Basilea

I ricercatori dell'Istituto di ricerca acquatica EAWAG hanno misurato livelli elevati di geni e di batteri antibiotico-resistenti in prossimità dello scarico nei fiumi delle acque reflue trattate dagli impianti di depurazione. Tuttavia, risultano già notevolmente ridotti rispetto alle acque di scarico non trattate e, in generale, diminuiscono rapidamente a valle. Ma i ricercatori hanno anche trovato concentrazioni particolarmente elevate in singoli punti di un fiume molto al di sotto di un impianto di trattamento delle acque reflue. Inoltre, hanno osservato che quando i bacini di raccolta degli impianti di trattamento delle acque reflue straripano durante le piogge intense, alte concentrazioni di batteri e di geni antibiotico-resistenti nelle acque reflue non trattate entrano brevemente nei fiumi.

Progetto «Swiss River Resistome – identity, fate, and exposure», Helmut Bürgmann, EAWAG

Nella coltivazione degli ortaggi, i batteri antibiotico-resistenti possono passare alle piante dai liquami. I ricercatori del Centro di competenza della Confederazione per la ricerca agronomica Agroscope lo hanno dimostrato con l'esempio dei batteri antibiotico-resistenti *Escherichia coli*. I batteri stessi erano rilevabili sull'insalata solo per pochi giorni durante la fase di crescita, ma i loro geni antibiotico-resistenti, che hanno la massima importanza dal punto di vista medico, vi si trovavano ancora fino a quattro settimane più tardi.

Progetto «Tracking antibiotic resistance from environmental reservoirs to the food chain», Jörg Hummerjohann, Agroscope

È possibile delineare un quadro d'insieme delle vie di trasmissione delle resistenze agli antibiotici

I progetti di ricerca suesposti sono riusciti a scoprire le interfacce nella trasmissione delle resistenze agli antibiotici nei dettagli, grazie a tecnologie innovative. Forniscono quindi la base per adottare misure mirate. Tuttavia, per ottenere un quadro d'insieme delle vie di trasmissione delle resistenze agli antibiotici e monitorare continuamente le interfacce critiche, i risultati ottenuti devono essere integrati in un approccio sistematico.

A tal fine è necessario collegare tra loro il maggior numero possibile di dati genetici generati dal sequenziamento dell'intero genoma (WGS) attingendo dalla medicina umana, dalla veterinaria e dall'ambiente e analizzarli insieme. In realtà numerosi laboratori di medicina umana, veterinaria e per l'ambiente producono regolarmente numerosi dati WGS, ma raccogliarli e valutarli richiede un'onerosa infrastruttura tecnica ed elevate competenze in materia di banche dati e bioinformatica.

Inoltre, i modelli di trasmissione delle resistenze agli antibiotici possono essere tracciati solo se ciò che accade a livello genetico viene contestualizzato con importanti informazioni epidemiologiche, per esempio la data di isolamento, il luogo dell'identificazione, il tipo di infezione e altro ancora. Ciò pone problemi anche di carattere giuridico, poiché per questi campioni nell'ambito della medicina umana devono essere considerati i dati dei pazienti, che tuttavia sono particolarmente sensibili e soggiacciono a specifiche disposizioni legali.

Ricerca PNR 72: tutto centralizzato nella Swiss Pathogen Surveillance Platform

Progetto «Development of a Swiss surveillance database for molecular epidemiology of multi-drug resistant pathogens», Adrian Egli, Università di Basilea

Nel quadro di un progetto del PNR 72, alcuni ricercatori delle Università di Basilea, Losanna, Berna e Ginevra, insieme all'Istituto Svizzero di Bioinformatica SIB, hanno sviluppato una banca dati con la quale analizzare sia i dati del sequenziamento dell'intero genoma sia i dati epidemiologici degli ambiti più disparati. La Swiss Pathogen Surveillance Platform (SPSP – www.spsp.ch) è stata creata gradualmente in stretta collaborazione con le autorità sanitarie e i potenziali fornitori e utilizzatori di dati. Nel frattempo consente la raccolta e la valutazione di informazioni genetiche epidemiologiche su batteri multiresistenti, virus e funghi provenienti da tutte le università, gli ospedali universitari e i centri di medicina veterinaria della Svizzera.

L'efficacia della SPSP si è dimostrata durante la pandemia di COVID-19: viene intensamente utilizzata per lo scambio di oltre 140 000 genomi SARS-CoV-2 e fornisce rapidamente all'UFSP rapporti automatizzati per l'analisi delle diverse varianti del virus e la loro evoluzione. Per il monitoraggio delle resistenze agli antibiotici, l'SPSP potrebbe essere collegata anche a dati su campioni provenienti da alimenti, agricoltura e ambiente per individuare e monitorare i modelli di trasmissione delle resistenze agli antibiotici nell'intero biosistema uomo-animale-ambiente. La piattaforma, che utilizza standard di dati consolidati a livello internazionale, consente anche il collegamento a reti internazionali di sorveglianza, che comprendono sempre più dati WGS.

Il sequenziamento dell'intero genoma collega monitoraggio, diagnostica e sviluppo di nuovi antibiotici

Il sequenziamento dell'intero genoma si afferma sempre di più anche nella diagnostica medica. Questa tecnologia è utilizzata per caratterizzare con precisione i germi infettivi e stabilire il loro profilo di resistenza agli antibiotici. Ciò aiuta i medici a scegliere la terapia più indicata. I dati così ottenuti potrebbero essere utilizzati in un monitoraggio delle resistenze agli antibiotici basato sul sequenziamento dell'intero genoma, in tempo reale. D'altro canto, i dati genetici attuali ricavati dal monitoraggio, per esempio su un nuovo gene di resistenza, sono preziosi per valutare correttamente i test diagnostici.

Anche lo sviluppo di nuovi antibiotici o vaccini può avvalersi dei dati del sequenziamento dell'intero genoma ricavati dal monitoraggio e dalla diagnostica, poiché mostrano esattamente in base a quali geni e caratteristiche molecolari i batteri sono antibiotico-resistenti. Queste informazioni consentono di modificare i principi attivi per superare in modo mirato le resistenze.

La Swiss Pathogen Surveillance Platform

Nella Swiss Pathogen Surveillance Platform (SPSP) tutte le università, gli ospedali universitari e i centri di medicina veterinaria della Svizzera possono analizzare dati genetici ed epidemiologici sui batteri antibiotico-resistenti provenienti dalle fonti più disparate. La SPSP consente così di monitorare la diffusione delle resistenze nell'uomo, negli animali e nell'ambiente in modo molto più dettagliato e completo rispetto al passato.



Bilancio e raccomandazioni

Grazie ai recenti progressi tecnologici nel sequenziamento dei geni, oggi la diffusione delle resistenze agli antibiotici può essere studiata in modo molto più dettagliato e, contemporaneamente, più completo. Il sequenziamento dell'intero genoma si è affermato come tecnologia di riferimento. Diversi progetti del PNR 72 hanno scoperto interfacce e nessi importanti nella diffusione delle resistenze agli antibiotici grazie all'applicazione del sequenziamento dell'intero genoma. Forniscono così le basi per attuare misure concrete che interrompano questi processi.

I metodi e le tecnologie che sono stati utilizzati con successo hanno anche il potenziale per ottenere una visione globale, sinora mai raggiunta, delle vie di trasmissione delle resistenze agli antibiotici, che consideri l'intero biosistema uomo-animale-ambiente. Per questo, tuttavia, devono essere strategicamente sviluppati e impiegati al di là della ricerca pura, con l'obiettivo di un monitoraggio sistemico della resistenza agli antibiotici. Dal momento che soprattutto il sequenziamento dell'intero genoma è utilizzato sempre più spesso anche nella diagnostica medica, il monitoraggio e la diagnostica delle resistenze agli antibiotici potrebbero interagire in modo molto proficuo. La Swiss Pathogen Surveillance Platform (SPSP) sviluppata in un progetto del PNR 72 crea le necessarie premesse.

Il PNR 72 raccomanda

- di adottare misure nelle interfacce identificate dal PNR 72 come responsabili della diffusione delle resistenze agli antibiotici che interrompano le catene di trasmissione.

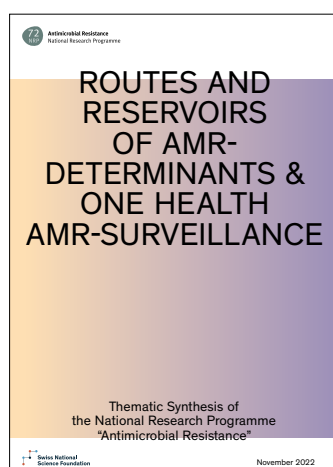
Tra queste si annoverano l'adeguamento dei programmi per il controllo e la prevenzione delle infezioni nelle cliniche veterinarie, la dotazione degli impianti di trattamento delle acque reflue di bacini di raccolta, l'informazione e la sensibilizzazione dei pazienti dimessi dagli ospedali nei quali è stata rilevata la presenza di batteri antibiotico-resistenti durante il ricovero.

Le misure riguardanti le strutture sanitarie della medicina umana e veterinaria competono in primo luogo alle singole strutture, quelle concernenti il trattamento delle acque reflue ai Cantoni.

- di integrare il monitoraggio delle resistenze agli antibiotici in tutti gli ambiti (essere umano, animale, ambiente) con i dati del sequenziamento dell'intero genoma e di analizzare insieme questi dati.

La Swiss Pathogen Surveillance Platform, in quanto strumento fondamentale, dovrà essere ampliata e dotata di un esplicito mandato, poiché soddisfa già i più importanti requisiti tecnici, legali e organizzativi. Per quanto riguarda l'ambiente, occorre prima di tutto definire punti di controllo adeguati; sembra opportuno un monitoraggio delle acque reflue come quello introdotto per il SARS-CoV-2. L'attuazione di queste misure compete in primo luogo alla Confederazione.

La Strategia resistenze agli antibiotici (StAR) costituisce un opportuno quadro di riferimento, all'interno del quale la Confederazione può attuare queste misure e talora delegarle ai vari attori principali coordinandoli tra loro. Molte misure possono concretizzarsi in tempi brevi e presso i singoli attori. La creazione di un monitoraggio delle resistenze agli antibiotici completo, basato sul sequenziamento dell'intero genoma, richiede invece una pianificazione strategica a lungo termine, nella quale devono essere coinvolti numerosi attori.



La sintesi tematica «Routes and reservoirs of AMR-determinants & One Health AMR-surveillance» riassume i risultati della ricerca sull'origine e la trasmissione delle resistenze svolta nel quadro del PNR 72 e in questo ambito formula dettagliate conclusioni e raccomandazioni, frutto della collaborazione di ricercatori e numerosi stakeholder.

Cfr. www.nfp72.ch

3

Frenare l'insorgere delle
resistenze:
prevenzione e utilizzo
ottimizzato degli antibiotici

Uso più mirato degli antibiotici per frenare l'insorgere di resistenze

L'uso di antibiotici porterà sempre a sviluppare resistenze, tuttavia è determinante la velocità con cui ciò avviene, quante resistenze diverse si sviluppano contemporaneamente e quanto in fretta si trasmettono. Se il ritmo di questi sviluppi non è troppo elevato, alcune infezioni causate da germi resistenti possono essere trattate con antibiotici alternativi. L'insorgere di resistenze agli antibiotici può essere frenato se la pressione selettiva viene ridotta dall'antibiotico adatto.

In un progetto del PNR 72, alcuni ricercatori dell'Università di Friburgo hanno dimostrato che, evitando completamente di somministrare l'antibiotico colistina in diverse fattorie, la presenza prima numerosa di batteri problematici *Escherichia coli* resistenti alla colistina si è molto ridimensionata nell'arco di pochi mesi.

Progetto «Dynamics of transmission of polymyxin resistance genes in Enterobacteriaceae; from the environmental source to the patient», Laurent Poirel, Università di Friburgo

Tuttavia l'utilizzo da anni elevato, sempre più diffuso nel mondo e spesso inappropriato di antibiotici genera continuamente nuove resistenze agli antibiotici, che si combinano fra loro con frequenza maggiore e si diffondono velocemente con il commercio globale e i flussi di persone. Questi sviluppi possono essere frenati solo se l'uso degli antibiotici viene sistematicamente ottimizzato in tutti i campi di applicazione e, ove possibile, ridotto.

Prevenzione: impedire le infezioni evita l'uso degli antibiotici

L'effetto maggiore sul consumo di antibiotici deriva dalla prevenzione: dove non ci sono infezioni, non servono farmaci. Le misure di prevenzione contro le resistenze agli antibiotici mirano dunque a evitare in generale le trasmissioni di batteri patogeni. Dal momento che negli ospedali è presente un numero particolarmente elevato di agenti patogeni resistenti, nelle strutture ospedaliere di medicina umana e veterinaria in Svizzera si sono imposte direttive rigorose sul controllo e la prevenzione delle infezioni. Esse comprendono, tra l'altro, norme chiare per l'igiene delle mani o l'isolamento di pazienti infetti.

Tuttavia, tra le persone si collocano sempre più in primo piano vie di trasmissione al di fuori del contesto medico, per le quali i comportamenti attenti del singolo possono evitare infezioni. Tra questi si annoverano la preparazione in sicurezza di determinati alimenti, tra cui la carne di pollame, o le misure da adottare quando si entra in contatto con persone infette, come evitare di stringere la mano. Per gli animali, l'attenzione si concentra ancora una volta su quelli da reddito, dove la trasmissione delle infezioni è favorita, per esempio, dalle cattive condizioni di allevamento e di igiene. In questo ambito sono particolarmente importanti le misure di prevenzione che cominciano dai processi operativi.

Un elemento centrale della prevenzione è inoltre costituito dai vaccini, che impediscono l'insorgere di un'infezione. Diverse malattie causate da agenti batterici hanno potuto essere quasi o completamente eradiccate nei Paesi con un tasso di vaccinazione sufficientemente elevato. Tra queste figurano il tetano, la difterite e la pertosse. Alcune infezioni batteriche potrebbero essere controllate meglio se i tassi di immunizzazione con i vaccini oggi disponibili fossero più elevati. Basti citare le infezioni da pneumococco, che causano tra l'altro meningiti e setticemie.

Prevenzione della trasmissione agli esseri umani al di fuori del contesto medico: determinanti la conoscenza dei rischi e una comunicazione appropriata

Al di fuori dell'ambito medico, la prevenzione della trasmissione di agenti batterici dipende in primo luogo dal comportamento prudente dei singoli individui. È importante che le persone siano adeguatamente informate e sensibilizzate in materia. Con la pandemia di COVID-19 è stata data una grande attenzione alla prevenzione delle infezioni (virali e batteriche). Tuttavia, esistono altri rischi specifici per i germi antibiotico-resistenti di cui si sono occupati diversi progetti di ricerca del PNR 72 (cfr. pagina 27/28). Tra questi si annoverano, per esempio, la cura dei pazienti dimessi dall'ospedale nei quali è stata rilevata la presenza di agenti patogeni antibiotico-resistenti. Ma anche tali rischi possono essere limitati adottando opportuni comportamenti.

Progetto «Developing an evidence-based intervention for consumers to reduce the risk of multiple antimicrobial resistance transmission pathways», Vivianne Visschers, FHNW

La disponibilità a modificare il proprio comportamento dipende tuttavia da diversi fattori psicologici. In un progetto del PNR 72, i ricercatori della Scuola universitaria professionale della Svizzera nordoccidentale (FHNW) hanno individuato, tra l'altro, i fattori che determinano il modo in cui i consumatori manipolano la carne cruda, dove possono essere presenti agenti patogeni antibiotico-resistenti. Su questa base hanno sviluppato e testato diversi interventi di informazione e sensibilizzazione. È emerso che gli interventi adeguati a fattori psicologici individuali motivano di più a modificare il proprio comportamento rispetto alla semplice informazione.

Prevenzione nella produzione animale: enormi potenzialità nell'adeguamento dei processi operativi

L'utilizzo degli antibiotici nella produzione animale in Svizzera è notevolmente diminuito negli ultimi anni. I maggiori progressi sono ascrivibili alle misure di prevenzione, che impediscono la diffusione di malattie infettive e migliorano nel complesso lo stato di salute degli animali. I grandi produttori di pollame, per esempio, hanno adottato i sistemi cosiddetti «all in all out»: tutti gli animali entrano contemporaneamente nelle stalle, prima pulite e disinfettate, e vi rimangono fino alla macellazione, senza che in questo ciclo si aggiungano altri animali dall'esterno.

Progetto «Resistome in the pig farms: Comparison of the breeding and fattening units with a One Health approach», Markus Hilty, Università di Berna

Un progetto del PNR 72 condotto all'Università di Berna ha dimostrato che il minor numero di germi antibiotico-resistenti si rileva negli allevamenti di suini dove è stato adottato il sistema «all in all out».

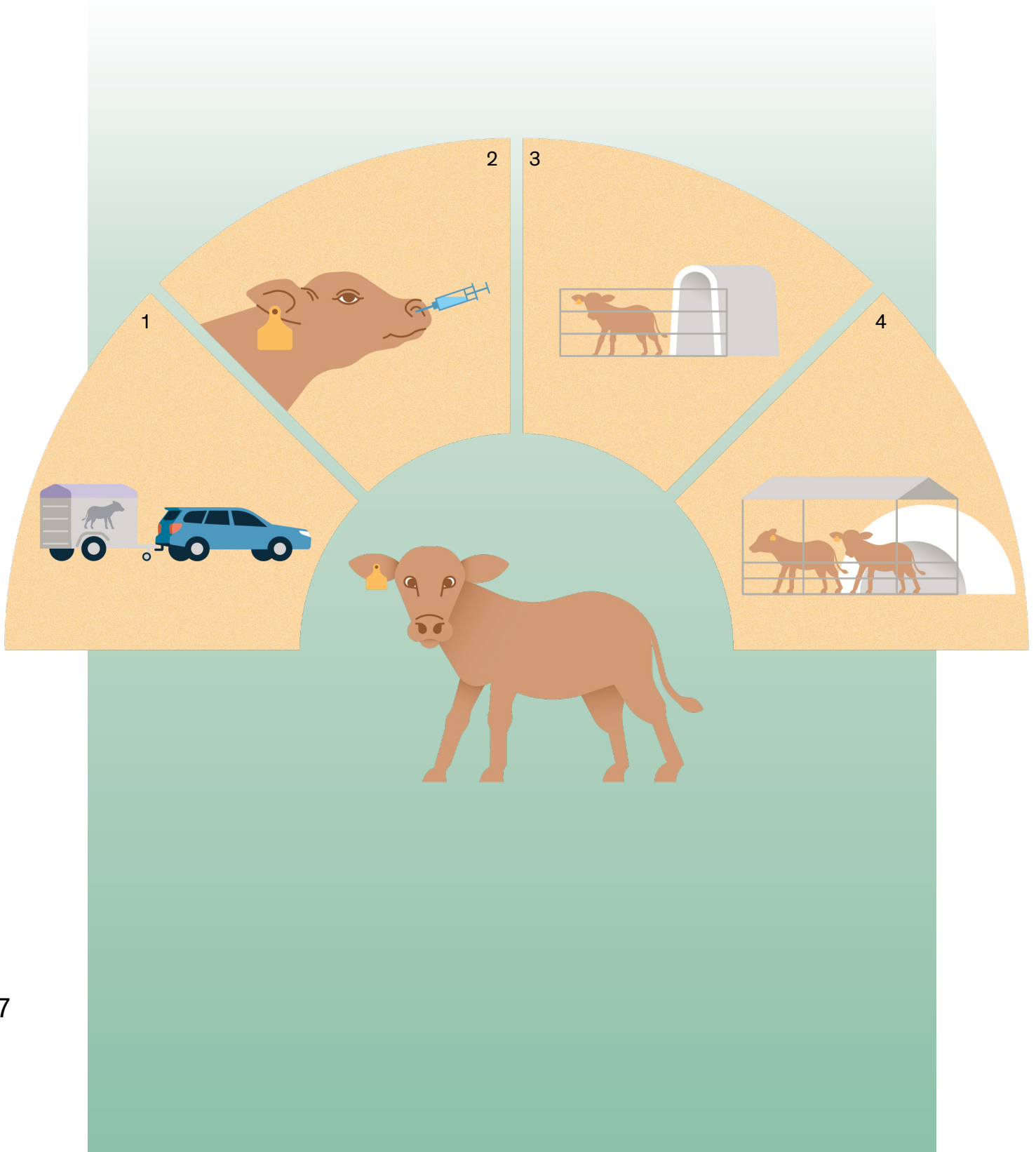
Progetto «A novel concept for veal calf production: 'the outdoor veal calf'», Mireille Meylan, Università di Berna

L'allevamento dei vitelli è uno dei settori zootecnici con il maggior consumo di antibiotici, eppure ne basterebbero molti meno. Nell'ambito del PNR 72 i ricercatori dell'Università di Berna hanno quindi sviluppato un nuovo modello di allevamento, chiamato «vitello all'aria aperta». In uno studio pratico l'utilizzo di antibiotici è diminuito dell'80 per cento. Il modello del «vitello all'aria aperta» combina diverse misure mirate soprattutto a evitare le infezioni polmonari (cfr. grafico alla pagina 38). Queste patologie sono infatti

la ragione principale per cui vengono prescritti antibiotici nell'allevamento di vitelli. Oltre a una drastica riduzione dell'uso di antibiotici, i ricercatori hanno inoltre constatato una minore resistenza agli antibiotici delle aziende sottoposte al test al termine dell'allevamento. Tutto ciò ha migliorato lo stato di salute e il benessere degli animali. Il passaggio al modello del «vitello all'aria aperta» non ha invece avuto alcun impatto sull'economicità.

Il vitello all'aria aperta: minor uso di antibiotici nell'allevamento di vitelli

Il modello del «vitello all'aria aperta» riduce l'uso di antibiotici grazie a misure mirate a prevenire le infezioni: 1) i vitelli appena acquistati non vengono mescolati con i vitelli di altri produttori durante il trasporto; 2) quando arrivano nell'allevamento vengono vaccinati contro gli agenti patogeni della polmonite; 3) nelle prime tre settimane rimangono in quarantena in capannine singole; 4) per la restante durata dell'allevamento rimangono in piccoli gruppi, in un'area esterna coperta con stalle di gruppo e un recinto con lettiera.



Uso più mirato degli antibiotici in presenza di infezioni: miglioramenti possibili nella medicina umana e veterinaria

Abolire gli antibiotici è un'utopia. È tuttavia innegabile che debbano essere utilizzati in modo molto mirato, ossia in presenza di infezioni batteriche che necessitano di un trattamento. Questo riguarda in pari misura gli esseri umani e gli animali. Gli antibiotici somministrati inutilmente o erroneamente non solo accelerano lo sviluppo di resistenze, ma peggiorano anche i risultati dei trattamenti, che non ottengono gli effetti sperati.

Diversi fattori possono essere all'origine di una prescrizione non ottimale di antibiotici, tra cui il fatto che frequentemente i medici devono decidere la terapia prima di conoscere l'agente patogeno responsabile dell'infezione e le eventuali resistenze. Tuttavia, spesso non dispongono neppure di protocolli terapeutici aggiornati, che tengano conto delle attuali resistenze. Dagli studi condotti in medicina umana emerge che, nelle cure ospedaliere e ambulatoriali, una parte delle prescrizioni di antibiotici è sempre inappropriata. Lo stesso vale per la medicina veterinaria.

I programmi di «Antibiotic Stewardship» aiutano a ottimizzare la somministrazione di antibiotici

Per ottimizzare l'uso degli antibiotici sono stati messi a punto i programmi di «Antibiotic Stewardship», una serie di misure attuate all'interno di un'unica struttura sanitaria oppure a livello regionale o nazionale. In questi programmi sono importanti la misurazione continua della terapia somministrata e il monitoraggio delle resistenze, il feedback ai professionisti che prescrivono gli antibiotici, nonché gli strumenti che li aiutano a decidere, nei casi concreti, se occorre somministrare un antibiotico ed eventualmente quale e come.

Nella medicina umana in Svizzera esistono programmi di «Antibiotic Stewardship» soprattutto nei maggiori ospedali. Dal 2017 il Centro nazionale per la prevenzione delle infezioni Swissnoso valuta questi programmi, elabora linee guida per le singole strutture sanitarie e per il coordinamento di tali sforzi su scala nazionale. Per il momento, nella medicina ambulatoriale non esistono programmi di «Antibiotic Stewardship» di rilievo. Nella medicina veterinaria si è affermato AntibioticScout, un portale web sviluppato in un progetto del PNR 72 che aiuta i veterinari a prescrivere gli antibiotici sulla base di generali linee guida di trattamento e dell'attuale situazione delle resistenze.

PNR 72: interventi per ottimizzare la prescrizione di antibiotici nella medicina umana e veterinaria

In diversi progetti del PNR 72 i ricercatori hanno sviluppato e testato interventi per ridurre e ottimizzare l'uso di antibiotici nella medicina umana e veterinaria.

Portale web per i veterinari

I ricercatori dell'Università di Zurigo hanno sviluppato, nel quadro del PNR 72, il portale AntibioticScout per i veterinari, che contiene raccomandazioni aggiornate sulla scelta, il dosaggio, l'applicazione e la durata della terapia antibiotica. AntibioticScout è accessibile a tutti i veterinari dal 2016. Uno studio ha dimostrato che, in un periodo di osservazione di due anni, l'utilizzo di antibiotici è diminuito su tutte le specie di animali dall'introduzione di AntibioticScout. Il portale era inizialmente limitato alla terapia degli animali da reddito, poi il suo campo di applicazione è stato ampliato agli animali dome-

Progetto «AntibioticScout: Online tool for antimicrobial stewardship in veterinary medicine», Hanspeter Naegeli, Università di Zurigo

stici, a quelli esotici e ai cavalli. Ormai è uno strumento consolidato che è entrato a far parte anche della formazione e dell'aggiornamento dei veterinari.

Feedback sulla prescrizione di antibiotici negli ospedali

Progetto «Implementation of routine audit and feedback on the use of protected anti-Gram-negative antibiotics: a multicenter, randomized trial using segmented regression analysis of interrupted time series», Laurence Senn, Università di Losanna

Per coadiuvare i medici nell'uso nosocomiale di antibiotici, i ricercatori dell'Università di Losanna hanno sviluppato e testato un programma in cui alcuni infettivologi hanno offerto corsi, esaminato con cadenza settimanale le pratiche di prescrizione dei medici e fornito loro un feedback diretto. Un sito web ha inoltre fornito informazioni ai medici prescrittori. L'intervento, durato sei mesi, ha portato a una leggera diminuzione dell'uso degli antibiotici critici. L'effetto limitato in termini di cifre è dovuto in parte alla sostanziale appropriatezza degli antibiotici prescritti: tre quarti di tutte le prescrizioni sono state giudicate corrette nello studio.

Assistenza digitale ai medici ospedalieri

Progetto «COMPASS study (COMPUterized Antibiotic Stewardship Study)», Benedikt Huttner, Università di Ginevra

In un progetto condotto dai ricercatori dell'Università di Ginevra è stato testato un metodo che fornisse supporto immediato ai medici ospedalieri nella prescrizione di antibiotici durante i consulti, grazie alla visualizzazione delle linee guida per il trattamento direttamente nelle cartelle dei pazienti dell'ospedale in questione. L'eventuale scostamento da queste linee guida doveva essere motivato nella cartella clinica. In tre ospedali oggetto dello studio questo intervento non ha portato a una riduzione, ma comunque a una migliore qualità delle prescrizioni di antibiotici. I ricercatori imputano la mancata riduzione, oltre che all'utilizzo già piuttosto limitato di antibiotici, anche alla scarsa facilità d'uso dell'applicazione, che vogliono migliorare. In un altro studio è stata testata un'applicazione per smartphone che serve a ottimizzare l'uso di antibiotici. Le prime esperienze (stato: novembre 2022) hanno dimostrato che questa pratica applicazione riscuote un notevole successo, soprattutto tra i medici più giovani.

Feedback sulla prescrizione di antibiotici nelle cure mediche di base

Progetto «Routine antibiotic prescription and resistance monitoring in primary care physicians: A nationwide pragmatic randomized controlled trial», Heiner C. Bucher, Università di Basilea

In un progetto del PNR 72, i ricercatori dell'Università di Basilea hanno condotto uno studio di controllo randomizzato con l'obiettivo di ridurre la prescrizione di antibiotici da parte dei medici di base ad alta o media prescrizione di antibiotici. A tal fine, hanno inviato ogni tre mesi un feedback a più di 1500 medici di famiglia. I dati erano anonimizzati, quindi i ricercatori non conoscevano i nomi dei medici che, all'inizio dello studio, sono stati informati, sempre in forma anonima, dell'attuale situazione delle resistenze e del consumo medio di antibiotici in altri studi medici della loro regione. Altri 1500 medici randomizzati al gruppo di controllo non sono stati informati dello studio, ma la loro prescrizione di antibiotici è stata registrata. Nel periodo di studio di due anni, tuttavia, l'intervento non ha portato miglioramenti nella pratica di prescrizione. Nell'ambito del progetto, i ricercatori hanno tuttavia sviluppato le basi per monitorare le prescrizioni di antibiotici nelle cure mediche di base (cfr. pagina 25). Ciò costituisce un requisito imprescindibile per attuare programmi di Stewardship mirati.

Diagnosi migliore grazie a test rapidi

Un altro intervento ha fatto sì che i medici di famiglia prescrivano antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie circa una volta in meno su tre: i ricercatori dell'Università di Losanna hanno sviluppato una procedura diagnostica che combina un'ecografia ai polmoni con un test rapido della procalcitonina, utilizzato per distinguere le infezioni batteriche da quelle virali. Tuttavia, dato che i risultati forniti separatamente dai due metodi sono troppo incerti, li hanno combinati in un algoritmo per renderli più precisi. In uno studio condotto sugli ambulatori, si è quindi riusciti a ridurre notevolmente le prescrizioni di antibiotici mantenendo invariata la qualità del trattamento. Si è poi scoperto inaspettatamente che il solo test della procalcitonina sarebbe stato sufficiente per ottenere una diminuzione degli antibiotici prescritti. Sulla scorta di questi risultati, la Società svizzera di infettivologia (SSI) ha introdotto i test della procalcitonina nelle sue linee guida per il trattamento delle infezioni polmonari. In un altro studio i ricercatori hanno inoltre dimostrato che il metodo ha un'incidenza favorevole sui costi, un aspetto importante, poiché il suo uso su vasta scala dipende dalla copertura da parte delle casse malati.

Progetto «Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to decide on antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection at primary care level: pragmatic cluster randomized trial», Noémie Boillat Blanco, Università di Losanna

La diagnosi, alla base delle decisioni terapeutiche

Le migliori basi per un uso mirato degli antibiotici possono essere fornite dalla diagnosi: i medici scelgono la terapia antibiotica appropriata se conoscono il tipo di agente patogeno e il suo profilo di resistenza. Anche il suo successo può essere controllato con una procedura diagnostica idonea, in modo da non somministrare un antibiotico più a lungo del necessario oppure sostituirlo in tempo utile con un altro.

Tuttavia, con la maggior parte dei test in uso, occorrono circa 36-48 ore per determinare e caratterizzare in modo attendibile un agente patogeno. Molto spesso i medici non possono attendere così a lungo. Devono cominciare la terapia ancora prima di avere un'informazione precisa sull'agente patogeno, quindi molto spesso rinunciano all'indagine diagnostica. Vengono così prescritti antibiotici non appropriati, talvolta perché non può essere considerato l'eventuale profilo di resistenza di un batterio, ma anche perché spesso non si tratta affatto di un batterio. La mancanza di test rapidi induce anche a prescrivere antibiotici a largo spettro per aumentare le possibilità di successo della terapia. Anche questo è controproducente nello sviluppo delle resistenze agli antibiotici.

Nuovi test: rapidità e informazioni dettagliate

In questo contesto, lo sviluppo di test diagnostici ha assunto una maggiore importanza. Due aspetti sono essenziali: i test devono essere rapidi, tuttavia devono fornire anche informazioni il più possibile dettagliate sul profilo di resistenza. Per questo secondo aspetto occorre conoscere non solo a quale o quali antibiotici un agente patogeno è resistente, ma anche quali sono i geni responsabili. La tecnologia del sequenziamento dell'intero genoma, illustrata nel capitolo 2, riveste un'importanza crescente in tale ambito. Parallelamente esistono diversi approcci consolidati e nuovi che consentono di effettuare test rapidi su specifici agenti patogeni e sulle resistenze. Nell'attività clinica quotidiana l'esigenza è forte.

PNR 72: metodi consolidati e nuove tecnologie per diagnosi più rapide

Diversi progetti PNR 72 si sono occupati di nuovi test diagnostici in grado di fornire risultati più rapidi di quelli correnti. Nella diagnosi clinica hanno in parte utilizzato metodi convalidati, in parte lavorato con tecnologie ancora poco conosciute in questo ambito.

Ulteriore sviluppo di metodi diagnostici convalidati

Progetto «Rapid diagnostic tests for detection of antibiotic resistance in clinically-significant Gram-negative bacteria», Patrice Nordmann, Università di Friburgo

Nel quadro di un progetto del PNR 72, i ricercatori dell'Università di Friburgo hanno sviluppato convalidati metodi microbiologici portandoli a fornire risultati già dopo 30 minuti e fino a un massimo di tre ore. Vi sono riusciti, tra l'altro, scegliendo di volta in volta il metodo più promettente per rilevare diversi agenti patogeni, se possibile anche ottimizzandolo. È il caso, per esempio, dei metodi basati sulle colture, in cui i batteri vengono prima isolati dai campioni prelevati e poi inoculati in terreni nutritizi in cui si moltiplicano. Di recente è stato possibile accelerare notevolmente la moltiplicazione di diverse specie di batteri utilizzando terreni nutritizi appositamente adattati e i ricercatori se ne sono serviti per mettere a punto nuovi test. Alcuni di questi sono già in uso.

Esami diagnostici con fibre ottiche

Progetto «A new rapid and reliable bacterial phenotypic diagnostic technique detecting bacterial susceptibility to antibiotics using optical fibers», Sandor Kasas, Politecnico di Losanna

I ricercatori del Politecnico di Losanna hanno sviluppato un test del tutto innovativo per misurare la sensibilità agli antibiotici degli agenti patogeni, molto più rapido di quelli utilizzati sinora. Nel processo che hanno messo a punto, singoli batteri vengono isolati dai campioni prelevati dai pazienti e fissati ancora vivi su fibre ottiche estremamente sottili. I movimenti dei batteri si trasmettono alle fibre le cui vibrazioni sono registrate da un laser e visualizzate su un monitor. Se l'antibiotico fa effetto, il batterio muore e la fibra ottica cessa di muoversi. Se, invece, la fibra continua a vibrare, il batterio è resistente all'antibiotico somministrato. Per proseguire lo sviluppo di questo metodo, i ricercatori hanno fondato una startup che propone un dispositivo diagnostico di facile utilizzo.

Esami diagnostici con i microchip

Progetto «Microfluidic device for ultrarapid phenotypic susceptibility testing of pathogenic microbes», Petra Dittrich, Politecnico di Zurigo

In un nuovo metodo di indagine diagnostica messo a punto da ricercatori del Politecnico di Zurigo, minime quantità di germi vengono fissate su un microchip che contiene centinaia di piccole celle riempite con sensori di ossigeno a base di nanoparticelle e con antibiotici. Se i batteri sono sensibili all'antibiotico utilizzato muoiono, se sono resistenti sopravvivono. È possibile determinarlo al microscopio osservando il consumo di ossigeno dei batteri. Nei test condotti con le diverse specie di batteri, i ricercatori sono stati così in grado di distinguere chiaramente i batteri sensibili da quelli resistenti. Il metodo basato su microchip è adatto per diagnosticare rapidamente le resistenze agli antibiotici e riveste una particolare rilevanza nel caso di batteri a crescita lenta.

Esami diagnostici con i nanosensori

Avvalendosi di una tecnologia innovativa nell'ambito della diagnostica, i ricercatori dell'Università di Basilea hanno ottenuto risultati dei test molto precisi e in tempi molto rapidi. Nella loro procedura hanno utilizzato sensori microscopici (biosensori a cantilever nanomeccanici) ricoperti di diversi biomarcatori che hanno esattamente le forme alle quali si lega ognuna delle singole, specifiche sequenze genetiche di un batterio. Possono quindi essere progettati per legarsi a sequenze precise, responsabili delle diverse resistenze. Mettendo in contatto con un nanosensore un campione batterico nel quale è presente la sequenza in questione, il cambiamento prodotto sulla tensione della superficie si converte in un segnale misurabile. Ciò significa che si può rilevare un agente patogeno se presenta una determinata resistenza. Dopo i successi ottenuti nei primi test, i ricercatori vogliono concentrare il metodo diagnostico sulle setticemie, stati infettivi nei quali conoscere rapidamente una resistenza agli antibiotici è particolarmente importante e può diventare una questione di vita o di morte.

Progetto «Fast Assessment of antibiotic resistance in bacteria by using nanomechanical arrays», Ernst Meyer, Università di Basilea

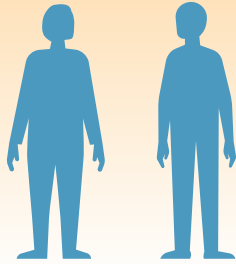
Rilevamento di agenti patogeni mediante piccoli anticorpi

Un metodo per accelerare la procedura diagnostica consiste nell'utilizzo di anticorpi per rilevare la presenza di alcune tipologie di batteri direttamente in un campione di sangue. Tuttavia i classici anticorpi non sono adatti a questo scopo, poiché di norma riconoscono strutture glucidiche altamente variabili che differiscono tra i diversi ceppi della stessa specie batterica. Un team dell'Università di Zurigo ha quindi puntato su strutture proteiche conservate, i cui siti di legame sono difficilmente accessibili agli anticorpi interi, ma possono essere facilmente localizzati con frammenti di anticorpi molto più piccoli, i cosiddetti nanocorpi. I ricercatori hanno dunque sviluppato diversi nanocorpi per individuare e catturare il batterio *Escherichia coli*, che ha una notevole rilevanza dal punto di vista medico. I test di laboratorio sono riusciti. In una fase successiva i ricercatori hanno iniziato a sviluppare ulteriori nanocorpi per scoprire una gamma più ampia di agenti patogeni. Nel contempo stanno semplificando i processi necessari per poter utilizzare questo metodo nella diagnostica di routine.

Progetto «Rapid diagnostics of blood stream infections using synthetic nanobodies», Markus Seeger, Università di Zurigo

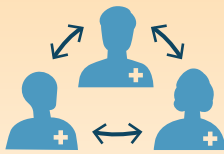
Antibiotic Stewardship nella medicina umana

I programmi di «Antibiotic Stewardship» aiutano i medici a un utilizzo razionale e responsabile degli antibiotici. Comprendono corsi e misure concrete tra cui feedback periodici, ma anche opportuni strumenti diagnostici. Creano inoltre un contesto in cui l'utilizzo responsabile degli antibiotici acquisisce una maggiore importanza. Per diversi di questi aspetti i progetti del PNR 72 hanno elaborato e testato soluzioni che contribuiscono a mettere a punto programmi efficaci di «Antibiotic Stewardship».



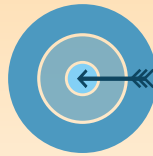
Management e competenze

- Le autorità sanitarie e le direzioni degli ospedali devono impiegare sufficienti risorse in termini di personale e finanziarie nell'«Antibiotic Stewardship».
- Ai responsabili dei programmi di «Antibiotic Stewardship» competono l'attuazione e i risultati.



Professionalità

Gli infettivologi assicurano che l'«Antibiotic Stewardship» sia attuata in modo accurato dal punto di vista professionale.



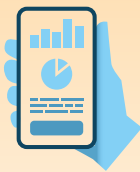
Interventi mirati

Grazie a interventi chiaramente definiti, la prescrizione degli antibiotici deve essere ottimizzata in modo quantificabile.



Monitoraggio

Un quadro esatto degli antibiotici prescritti all'interno di una struttura consente interventi mirati e la misurazione dei risultati.



Reporting e comunicazione

I medici hanno la possibilità di ottenere in modo semplice feedback periodici sulle loro prescrizioni nonché informazioni sulle linee guida aggiornate di trattamento e sulla situazione delle resistenze.



Formazione

La formazione continua in materia di trattamento e diagnosi ottimizza le pratiche di prescrizione dei medici.



Diagnostica

Opportuni metodi diagnostici e processi semplici e rapidi nelle interfacce con la diagnostica di laboratorio facilitano la scelta della terapia.

Bilancio e raccomandazioni

In considerazione dei nessi a lungo termine tra essere umano, animale e ambiente che intervengono nella comparsa e nella diffusione delle resistenze, l'impiego degli antibiotici deve essere ridotto e ottimizzato ove possibile. Ciò riguarda la medicina umana ma, in pari misura, quella veterinaria. La prevenzione riveste un ruolo di rilievo al riguardo, ma è importante anche fornire supporto ai professionisti nella loro pratica di prescrizione.

In Svizzera la Strategia resistenze agli antibiotici (StAR) della Confederazione opera da anni sui due fronti, ossia nella medicina umana e in quella veterinaria. La ricerca condotta nel quadro del PNR 72 dimostra tuttavia che esiste ancora un notevole potenziale di ottimizzazione e riduzione dell'uso degli antibiotici e fornisce al riguardo interventi nuovi e sperimentati.

Il PNR 72 raccomanda

- di seguire sistematicamente gli sforzi già in atto a livello federale per migliorare il benessere e la salute degli animali e, in questo ambito, di concentrarsi sulla prevenzione delle infezioni nelle aziende.

In questo ambito il modello del «vitello all'aria aperta» deve essere sostenuto attivamente dalla Confederazione, tra l'altro promuovendolo attraverso pagamenti diretti.

L'attuazione di queste misure compete in primo luogo alla Confederazione e ai produttori di animali.

- di continuare a sviluppare i protocolli terapeutici della medicina veterinaria e di integrarli nel portale web Antibiotic.Scout.ch.

Questa misura è già attuata in collaborazione tra la Confederazione e le organizzazioni di medici veterinari.

- di attuare i programmi a lungo termine di «Antibiotic Stewardship» negli ospedali in base ai criteri definiti dal Centro nazionale per la prevenzione delle infezioni Swissnoso e tenendo in considerazione le nuove scoperte del PNR 72.

L'attuazione dei programmi di «Antibiotic Stewardship» a livello ospedaliero esige soprattutto il coinvolgimento delle direzioni delle varie strutture e dei direttori dei Dipartimenti cantonali della sanità. I risultati delle ricerche e i lavori di sintesi del PNR 72 evidenziano che in questo ambito è più che mai necessario attribuire chiare responsabilità.

- di sviluppare una strategia nazionale nelle cure di base della medicina umana per promuovere una valida pratica di prescrizione degli antibiotici.

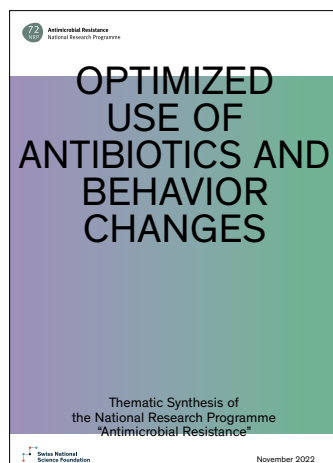
Questa strategia deve basarsi su un monitoraggio continuo delle prescrizioni di antibiotici, come già esiste nella medicina veterinaria. Al riguardo deve essere esaminata la possibilità di attuare il metodo sviluppato nel PNR 72 con i dati delle casse malati.

La pianificazione e l'attuazione di questa misura competono in primo luogo alla Confederazione e ai Cantoni.

- di accelerare le procedure di approvazione di nuovi metodi diagnostici e di indennizzare adeguatamente la loro applicazione pratica.

Gli schemi di rimborso dovrebbero incentivare i medici, i laboratori diagnostici e gli ospedali a utilizzare in modo adeguato e a migliorare costantemente i test diagnostici.

La Strategia resistenze agli antibiotici (StAR) costituisce un opportuno quadro di riferimento, all'interno del quale la Confederazione può attuare queste misure e talora delegarle ai vari attori principali coordinandoli tra loro. Tuttavia, soprattutto nell'ambito della produzione animale, sono essenziali anche altri sviluppi a livello federale, soprattutto l'evoluzione della politica agricola, attualmente discussa in Parlamento. Nella medicina umana, invece, l'attuazione concreta di numerose misure dipende in modo decisivo dai Cantoni.



La sintesi tematica «Optimized use of antibiotics and behavior changes» riassume le ricerche condotte nell'ambito del PNR 72, che hanno sviluppato e testato interventi per ridurre e ottimizzare l'uso di antibiotici. Formula conclusioni e raccomandazioni dettagliate in questo ambito che sono state elaborate in collaborazione tra ricercatori e numerosi stakeholder.

Le ricerche condotte nell'ambito del PNR 72 su nuovi metodi diagnostici sono presentate nella sintesi tematica «Faster diagnostics and new therapeutic approaches».

Cfr. www.nfp72.ch

4

Superare
le resistenze esistenti:
nuovi antibiotici

Occorrono sempre nuove terapie

Nel mondo si rilevano sempre più agenti patogeni che non sono trattabili con gli antibiotici attualmente disponibili. Queste resistenze continueranno a diffondersi e se ne aggiungeranno di nuove. Di conseguenza, la necessità di disporre di nuovi principi attivi è sempre più impellente. In proposito sono particolarmente importanti i farmaci basati su nuove modalità di azione, che eludano le resistenze esistenti e possano essere quindi utilizzati per combattere i batteri multiresistenti. Tuttavia, già da tempo non vengono più sviluppate nuove classi di antibiotici (cfr. pagina 21).

In questo momento lo sviluppo di nuovi antibiotici è in forte ritardo rispetto a quello delle resistenze. Anche se si riuscisse a frenare l'insorgere di resistenze, servirebbero sempre nuovi antibiotici o altre terapie.

PNR 72: grosse potenzialità per nuovi antibiotici e approcci terapeutici alternativi

Nell'ambito del PNR 72, diversi progetti hanno incentrato l'attività di ricerca su nuove terapie antibiotiche seguendo diversi metodi. Questi progetti dimostrano che la resistenza agli antibiotici può essere superata con nuovi meccanismi d'azione.

Ulteriore sviluppo degli antibiotici esistenti

Oggi è sempre più possibile instaurare un nesso tra la struttura molecolare di un principio attivo e la sua modalità di azione. Questo vale anche per la classe di antibiotici degli aminoglicosidi, che agiscono contro importanti germi patogeni, pertanto hanno una forte rilevanza. Eppure, anche qui compaiono sempre nuove resistenze, che potrebbero essere superate modificando in modo mirato la struttura degli aminoglicosidi. Ciò richiede tuttavia una profonda comprensione dei nessi tra struttura e azione. In un progetto condotto dall'Università di Zurigo, i ricercatori hanno chiarito questi nessi, in modo da riuscire a creare aminoglicosidi che, grazie a modifiche minime, mostrano un'efficacia promettente contro i batteri antibiotico-resistenti della specie *Pseudomonas aeruginosa*. Su queste basi, sarà possibile un ulteriore sviluppo mirato degli aminoglicosidi.

Progetto «Aminoglycoside Drug Development», Erik Christian Böttger, Università di Zurigo

Ricerca sistematica in natura di nuovi antibiotici

Progetto «Ecosystem- and genome-guided antibiotic discovery», Jörn Piel, Politecnico di Zurigo

I ricercatori del Politecnico di Zurigo hanno sviluppato una piattaforma bioinformatica con la quale cercare sistematicamente i principi attivi antibiotici presenti in natura e sinora sconosciuti. I nuovi metodi determinano direttamente, a partire dalle informazioni genetiche, se un microrganismo può produrre sostanze con un effetto antibiotico anche se nel suo ambiente naturale non avviene. I ricercatori hanno così scoperto sulla superficie delle foglie, nelle radici delle piante e nelle spugne marine una serie di sostanze antibiotiche con strutture chimiche sinora sconosciute. Alcune di queste sono ora seguite da altri gruppi di ricerca per testarne la loro idoneità all'utilizzo in campo medico e svilupparle ulteriormente. Grazie ai metodi sviluppati nel progetto, nei prossimi anni dovrebbero rendersi disponibili molte altre sostanze antibiotiche innovative e promettenti scoperte nei più diversi ecosistemi.

Studio della struttura dei nuovi principi attivi scoperti

Progetto «The molecular mechanism of outer membrane protein insertion by BamA and its role as a target for novel antibiotics», Sebastian Hiller, Università di Basilea

La darobactina, un principio attivo naturale scoperto alcuni anni fa, prodotto dai vermi nematodi per difendersi dai batteri, desta grandi speranze in vista di una nuova classe di antibiotici: nei test condotti in laboratorio agisce contro quasi tutti gli agenti patogeni antibiotico-resistenti più difficili da combattere. I ricercatori dell'Università di Basilea hanno spiegato la particolare modalità di azione della darobactina riscuotendo l'attenzione degli specialisti di tutto il mondo. La scoperta che la particolare struttura tri-dimensionale della darobactina è determinante consente un'ottimizzazione mirata della sostanza e lo sviluppo di un farmaco efficace. Le fasi di sviluppo precliniche sono in corso in collaborazione con un'industria di biotecnologie di medie dimensioni.

Elaborare nuove strutture chimiche

Progetto «Antimicrobial peptide dendrimers (AMPD) and bicyclic peptides (ABMP) as therapeutic agents against multidrug resistant bacteria», Jean-Louis Reymond, Università di Berna

I ricercatori dell'Università di Berna hanno cercato un'alternativa alla colistina, un antibiotico impiegato oggi come «ultima spiaggia» contro numerosi batteri multiresistenti, in quanto può provocare importanti effetti collaterali e, nel frattempo, sono stati individuati batteri resistenti anche alla colistina. Basandosi sulla sua struttura chimica, i ricercatori hanno studiato strutture chimiche il più possibile simili, non in natura bensì nel cosiddetto «spazio chimico», dove possono essere raffigurate tutte le molecole teoricamente ipotizzabili. Sono riusciti a identificare e produrre artificialmente diverse sostanze che nei test di laboratorio agiscono contro numerosi germi problematici. Una di queste si è dimostrata idonea alle successive fasi di sviluppo di nuovi farmaci.

Fagi: virus contro la resistenza agli antibiotici

I batteri hanno nemici naturali, che sono i batteriofagi, ossia virus che si insediano come parassiti nei batteri per moltiplicarsi. Quando lasciano i batteri, rompono la parete cellulare mediante enzimi specifici, le endolisine, e ne provocano la morte. In un progetto condotto dal Politecnico di Zurigo, i ricercatori hanno individuato diversi tipi di endolisine che uccidono i batteri *Staphylococcus aureus* antibiotico-resistenti, spesso all'origine di malattie nell'essere umano. Per portare le endolisine nei siti infetti all'interno del corpo umano, i ricercatori le hanno inserite in specifici composti proteici che si accumulano in determinati luoghi del corpo, ma non si trovano altrove. Negli esperimenti si è così riusciti a trattare in modo mirato le infezioni del tessuto osseo. Si prospetta uno sviluppo per quasi tutte le terapie praticabili, tuttavia è estremamente difficile poiché si tratta di approcci terapeutici assolutamente nuovi, per i quali non sono stati ancora definiti in modo chiaro, per esempio, i criteri di autorizzazione.

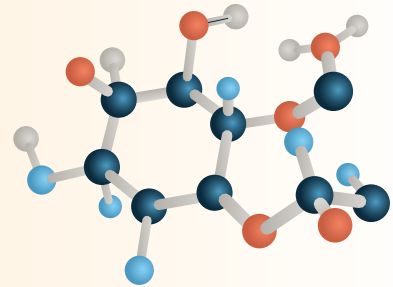
Progetto «Novel targeted bacteriophage endolysin-based approach for treatment of drug-resistant *Staphylococcus aureus* infections», Martin Loessner, Politecnico di Zurigo

Scoprire e generare sistematicamente nuovi antibiotici

I ricercatori del PNR 72 hanno scoperto e generato una serie di nuovi principi attivi antibiotici in grado di superare le resistenze esistenti. I metodi utilizzati nei progetti hanno dimostrato di essere strumenti consolidati, con i quali la ricerca accademica può continuare a sviluppare altri principi attivi in futuro.

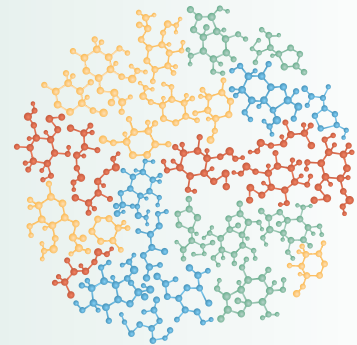
Migliorare i principi attivi esistenti e i più recenti

Scoprire i nessi tra la struttura molecolare dei principi attivi e la loro modalità di azione per migliorarne l'efficacia e gli effetti collaterali.



Nuove molecole (artificiali) nello spazio chimico

Partendo dalla struttura chimica di antibiotici consolidati, esplorare tutti i legami simili teoricamente possibili, produrre sinteticamente e testare le sostanze promettenti.



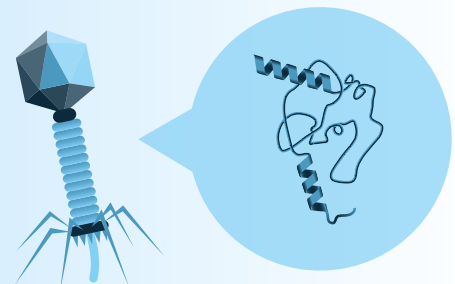
«Mining del genoma» nella natura

Sequenziare il genoma dei microrganismi presenti negli habitat più disparati e, sulla base delle sequenze geniche, valutare se possono produrre sostanze antibiotiche sinora sconosciute.



Batteriofagi

Modificare gli enzimi con cui i virus batterici (batteriofagi) uccidono i loro ospiti batterici in modo da poterli convogliare sui focolai infettivi dove agiscono contro specifici agenti patogeni.



Successo nella ricerca, ma poche possibilità di applicazione pratica

Le ricerche condotte nel quadro del PNR 72 hanno portato alla luce approcci molto promettenti per lo sviluppo di nuovi antibiotici. Un progetto è stato condotto in collaborazione con un'industria di biotecnologia di medie dimensioni e i risultati ottenuti sono ora utilizzati nella ricerca preclinica. Ciò rappresenta tuttavia una notevole eccezione e non garantisce un ulteriore sviluppo. Molto raramente i nuovi antibiotici passano dalle primissime fasi di sviluppo a quella successiva, di solito appannaggio dei grandi gruppi industriali. I costi di sviluppo sono infatti troppo elevati rispetto ai profitti attesi. Il problema dello sviluppo degli antibiotici non è più di natura scientifica, ma soprattutto economica.

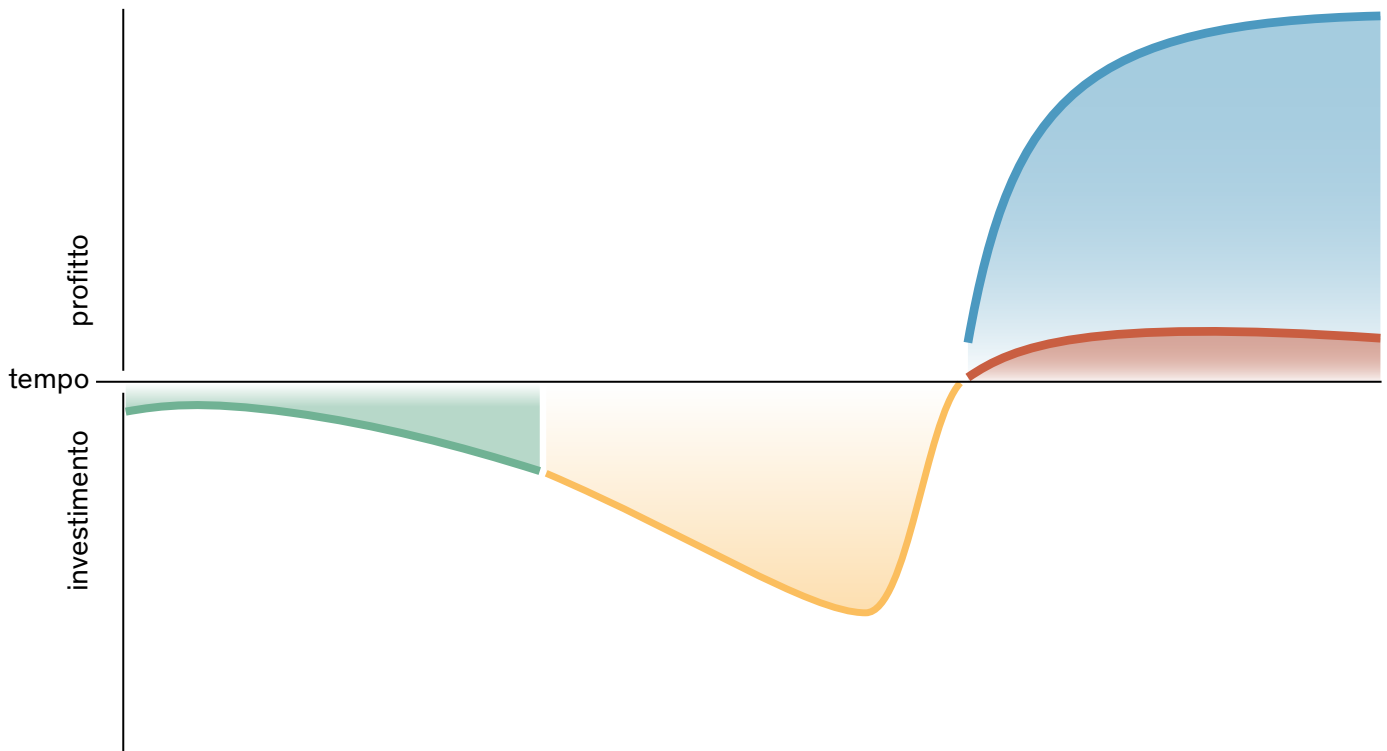
Oltre al supporto della ricerca innovativa, occorrono incentivi da parte del mercato

Per promuovere la scoperta di nuovi antibiotici, negli ultimi anni i Governi e altri sostenitori della ricerca in tutto il mondo hanno investito somme considerevoli nella ricerca accademica. Ciò ha consentito anche la realizzazione dei progetti del PNR 72. Con il polo di ricerca nazionale NCCR AntiResist, la Svizzera continuerà a disporre di una solida base di ricerca accademica per nuovi approcci terapeutici nei prossimi anni. Anche a livello internazionale, sotto l'egida di alleanze come il CARB-X e il Novo Holdings Repair Impact Fund, sono stati recentemente messi a disposizione ingenti fondi per specifici progetti molto promettenti di piccole e medie industrie biotecnologiche e farmaceutiche; grazie alla loro ricerca innovativa, le imprese svizzere ricevono regolarmente contributi.

Tutte queste attività si concentrano sulla fase iniziale dello sviluppo di farmaci. Pur essendo importanti, sinora hanno prodotto pochi nuovi farmaci. Non si è ancora riusciti a colmare il divario tra le prime fasi e lo sviluppo clinico, poiché è tuttora irrisolto il problema di fondo della mancanza di incentivi di mercato. Per questo motivo si stanno discutendo e attuando in alcuni Paesi, tra cui Svezia e Regno Unito, i cosiddetti «incentivi pull», ossia meccanismi che rendono il mercato più attraente, per esempio sotto forma di premi sostanziali riconosciuti alla società che sviluppa un nuovo antibiotico quando ottiene l'omologazione. Uno dei principi basilari di questi modelli per gli antibiotici è sganciare gli utili da conseguire dalla quantità di antibiotici venduti.

Per gli antibiotici mancano gli incentivi di mercato

Nello sviluppo di nuovi farmaci, la ricerca accademica contribuisce a realizzare i primi passi, ma persino gli approcci più promettenti vengono seguiti solo raramente. Il rischio di un insuccesso è elevato e le tappe necessarie dagli studi preclinici in laboratorio alla sperimentazione sui pazienti prima dell'omologazione sono sempre più costose. Ciò accomuna tutti i farmaci, ma per gli antibiotici il guadagno atteso è molto basso, tra l'altro perché l'impiego degli antibiotici di nuova generazione dovrebbe essere il più possibile restrittivo, pertanto i consueti incentivi di mercato non funzionano e pochissimi nuovi principi attivi raggiungono la maturità come farmaco.



Ricerca di base, per esempio la ricerca accademica come nel PNR 72
Sviluppo preclinico (soprattutto piccole e medie imprese)

Sviluppo clinico, nella fase iniziale soprattutto piccole e medie imprese,
in quelle successive grandi industrie farmaceutiche

Utile atteso dopo l'omologazione:
mercato funzionante, per esempio farmaci antipertensivi, terapie oncologiche ecc.

Utile atteso dopo l'omologazione:
mercato per gli antibiotici, poiché la vendita di farmaci di nuova generazione
dovrebbe essere limitata il più possibile per tenerli come antibiotici di riserva e
i prezzi sono fissati su un livello basso

Bilancio e raccomandazioni

Il fabbisogno di nuovi antibiotici è molto sentito e continuerà a crescere. Le ricerche condotte nel quadro del PNR 72 lasciano ben sperare, poiché dimostrano che è possibile superare le resistenze agli antibiotici con principi attivi di nuova generazione. Tuttavia, le condizioni di mercato sono sfavorevoli per il loro ulteriore sviluppo clinico in nuovi farmaci.

In realtà, sono soprattutto economiche le ragioni per cui, da anni, un numero troppo esiguo di principi attivi antibiotici raggiunge la maturità come farmaco. Si è concordi nell'affermare che, in questo ambito, il mercato non funziona. Attualmente vengono discusse diverse strade percorribili per superare l'impasse. Le accomuna il fatto che i governi devono stabilire nuove condizioni quadro per il mercato degli antibiotici affinché lo sviluppo di farmaci antibiotici pronti per il mercato possa essere redditizio.

La Svizzera si trova in una posizione unica: ha una solida ricerca di base, numerose startup nonché piccole e medie imprese di biotecnologia e un'industria farmaceutica leader mondiale. Ha dunque tutte le carte in regola per fornire un contributo essenziale e urgente allo sviluppo di antibiotici efficaci, su scala nazionale e globale. A tal fine occorre tuttavia combinare sistematicamente la promozione della ricerca precoce con opportuni incentivi di mercato. Sarà così possibile creare un ambiente sostenibile di sviluppo in cui coltivare un portafoglio di nuovi approcci terapeutici.

Se la Svizzera assume un ruolo guida in questo campo, potrebbe riservarsi grosse opportunità non solo nella cura con nuovi antibiotici, ma anche in termini economici, poiché questo impegno rafforza il suo ruolo di polo dell'innovazione.

Il PNR 72 raccomanda

- di fornire nuovi incentivi economici che rendano interessante per il settore mantenere programmi diversificati a lungo termine per la produzione di antibiotici;

Le misure legali e finanziarie da adottare in questo ambito richiedono l'impegno dei governi a livello nazionale che devono dare un chiaro mandato e definire le competenze.

- di assumere un ruolo attivo nelle iniziative internazionali che assicurano lo sviluppo di nuovi antibiotici e l'accesso ad essi;

Il Governo svizzero deve destinare i fondi necessari e definire le competenze all'interno degli Uffici federali.

— di assicurare il finanziamento di una ricerca di base di eccellenza e dello sviluppo clinico di antibiotici in Svizzera.

Le organizzazioni che finanziano la ricerca dovrebbero creare strutture in grado di garantire che la ricerca di base in Svizzera si focalizzi sugli antibiotici di nuova generazione in un'ottica di lungo periodo. Inoltre, dovrebbero essere attuati programmi che sostengono lo sviluppo preclinico e clinico degli antibiotici.



La sintesi tematica «Faster diagnostics and new therapeutic approaches» riassume i risultati della ricerca su nuovi approcci terapeutici svolta nel quadro del PNR 72 e, in questo ambito, formula dettagliate conclusioni e raccomandazioni, frutto della collaborazione di ricercatori e numerosi stakeholder.

Cfr. www.nfp72.ch

Panoramica dei progetti di ricerca del PNR 72

Contribution of natural transformation to the transmission of resistance genes in hospital-acquired pathogens

Direzione del progetto: Melanie Blokesch | PF Losanna

Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to decide on antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection at primary care level: pragmatic cluster randomized trial

Direzione del progetto: Noémie Boillat Blanco | Università di Losanna

Towards quantification of the contribution of plasmids to the spread of antibiotic resistance

Direzione del progetto: Sebastian Bonhoeffer | PF Zurigo

Aminoglycoside Drug Development

Direzione del progetto: Erik Christian Böttger | Università di Zurigo

Development of novel ribosome-targeting antibiotics

Direzione del progetto: Erik Christian Böttger | Università di Zurigo

Routine antibiotic prescription and resistance monitoring in primary care physicians: A nationwide pragmatic randomized controlled trial

Direzione del progetto: Heiner C. Bucher | Università di Basilea

ESBL-MS: Early diagnosis of ESBL Enterobacteriaceae in patient samples

Direzione del progetto: Dirk Bumann | Università di Basilea

Swiss River Resistome – identity, fate, and exposure

Direzione del progetto: Helmut Bürgmann | EAWAG

Microfluidic device for ultrarapid phenotypic susceptibility testing of pathogenic microbes

Direzione del progetto: Petra Dittrich | PF Zurigo

Development of a Swiss surveillance database for molecular epidemiology of multi-drug resistant pathogens

Direzione del progetto: Adrian Egli | Università di Basilea

Whole Genome and Plasmid Sequencing for MDR Enterobacteriaceae Simultaneously Isolated from Multiple Human and Non-Human Settings: Deciphering Impact, Risks, and Dynamics for Resistance Transmission and Spread

Direzione del progetto: Andrea Endimiani | Università di Berna

Insights into the role of phages on the bacterial resistome

Direzione del progetto: Elena Gomez-Sanz | PF Zurigo

An interventional study to evaluate the impact of a rapid screening strategy in improving nosocomial ESBL and CPE control in critically ill patients

Direzione del progetto: Stephan Jürgen Harbarth | Università di Ginevra

Understanding and modelling reservoirs, vehicles and transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae in the community and long-term care facilities

Direzione del progetto: Stephan Jürgen Harbarth | Università di Ginevra

Aligning industry incentives with AMR control goals: Exploring the feasibility of an antibiotic susceptibility bonus for drugs to treat Gram-negative infection

Direzione del progetto: Stephan Jürgen Harbarth | Università di Ginevra

The molecular mechanism of outer membrane protein insertion by BamA and its role as a target for novel antibiotics

Direzione del progetto: Sebastian Hiller | Università di Basilea

Resistome in the pig farms: Comparison of the breeding and fattening units with a One Health approach

Direzione del progetto: Markus Hilty | Università di Berna

Tracking antibiotic resistance from environmental reservoirs to the food chain

Direzione del progetto: Jörg Hummerjohann | Agroscope

COMPASS study (COMPUterized Antibiotic Stewardship Study)

Direzione del progetto: Benedikt Huttner | Università di Ginevra

A digital antimicrobial stewardship smartphone application to combat AMR: the AB-assistant

Direzione del progetto: Benedikt Huttner | Università di Ginevra

Tolerance as a potential reservoir for the development of antibiotic resistance

Direzione del progetto: Urs Jenal | Università di Basilea

A new rapid and reliable bacterial phenotypic diagnostic technique detecting bacterial susceptibility to antibiotics using optical fibers

Direzione del progetto: Sandor Kasas | PF Losanna

Modelling the spread of antibiotic resistance genes between chicken and human

Direzione del progetto: Christophe Lacroix | PF Zurigo

Novel targeted bacteriophage endolysin-based approach for treatment of drug-resistant Staphylococcus aureus infections

Direzione del progetto: Martin Loessner | PF Zurigo

Potentials of incentive-based instruments to an animal-friendly reduction of antibiotics usage

Direzione del progetto: Stefan Mann | Agroscope

Fast Assessment of antibiotic resistance in bacteria by using nanomechanical arrays

Direzione del progetto: Ernst Meyer | Università di Basilea

A novel concept for veal calf production: «the outdoor veal calf»

Direzione del progetto: Mireille Meylan | Università di Berna

Antibiofilm therapy using Local Application of Bacteriophages

Direzione del progetto: Thomas Moriarty | AO Research Institute

AntibioticScout: Online tool for antimicrobial stewardship in veterinary medicine

Direzione del progetto: Hanspeter Naegeli | Università di Zurigo

Rapid diagnostic tests for detection of antibiotic resistance in clinically-significant Gram-negative bacteria

Direzione del progetto: Patrice Nordmann | Università di Friburgo

Risk of companion animal to human transmission of antimicrobial resistance during different types of animal infection

Direzione del progetto: Vincent Perreten | Università di Berna

Ecosystem- and genome-guided antibiotic discovery

Direzione del progetto: Jörn Piel | PF Zurigo

Dynamics of transmission of polymyxin resistance genes in Enterobacteriaceae; from the environmental source to the patient

Direzione del progetto: Laurent Poirel | Università di Friburgo

Escherichia coli ST131: a model for high-risk transmission dynamics of antimicrobial resistance

Direzione del progetto: Laurent Poirel | Università di Friburgo

Partnership against Biofilm-associated Expression, Acquisition and Transmission of AMR

Direzione del progetto: Qun Ren | EMPA

Antimicrobial peptide dendrimers (AMPD) and bicyclic peptides (AMBP) as therapeutic agents against multidrug resistant bacteria

Direzione del progetto: Jean-Louis Reymond | Università di Berna

Rapid diagnostics of blood stream infections using synthetic nanobodies

Direzione del progetto: Markus Seeger | Università di Zurigo

Single-Dose Versus 3-Day Cotrimoxazole Prophylaxis in Transurethral Resection or Greenlight Laser Vaporisation of the Prostate: A Pragmatic, Multicentre Randomised Placebo Controlled Non-Inferiority Trial

Direzione del progetto: Hans-Helge Seifert | Università di Basilea

Implementation of routine audit and feedback on the use of protected anti-Gram-negative antibiotics: a multicenter, randomized trial using segmented regression analysis of interrupted time series

Direzione del progetto: Laurence Senn | Università di Losanna

Intervention of antimicrobial resistance transfer into the food chain

Direzione del progetto: Xaver Sidler | Università di Zurigo

Transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae and their mobile genetic elements – identification of sources by whole genome sequencing

Direzione del progetto: Sarah Tschudin-Sutter | Università di Basilea

Piloting on-site interventions for reducing antimicrobial use in livestock farming in emerging economies

Direzione del progetto: Thomas Van Boeckel | PF Zurigo

Fighting antimicrobial resistant infections by high-throughput discovery of biofilm-disrupting agents and mechanisms

Direzione del progetto: Jan-Willem Veening | Università di Losanna

Developing an evidence-based intervention for consumers to reduce the risk of multiple antimicrobial resistance transmission pathways

Direzione del progetto: Vivianne Visschers | FHNW

Comparative assessment of social-ecological resilience and transformability to limit AMR in one health systems

Direzione del progetto: Didier Wernli | Università di Ginevra

Impressum

Redazione

Joachim Frey, presidente del gruppo direttivo PNR 72
Stéphane Praz, responsabile del transfer delle conoscenze
PNR 72 / Leporis Communication, Zurigo
In collaborazione con il gruppo direttivo PNR 72

Citazione raccomandata

Gruppo direttivo PNR 72 (2022): riassunto del programma nazionale di ricerca «Resistenza antimicrobica» (PNR 72), Fondo nazionale svizzero per la ricerca scientifica, Berna



Resistenza antimicrobica
Programma nazionale di ricerca



Design e layout

Binkert Partnerinnen AG, Zurigo

Illustrazioni

Vaudeville Studios, Zurigo

Dei risultati menzionati della ricerca sono responsabili i rispettivi team di ricerca, delle sintesi tematiche e delle raccomandazioni i team degli autori, del riassunto del programma il gruppo direttivo, la cui opinione non corrisponde necessariamente a quella del Fondo nazionale svizzero per la ricerca scientifica.

Gruppo direttivo

Prof. Joachim Frey, Istituto di batteriologia veterinaria, Facoltà di veterinaria dell'Università di Berna, Berna (presidente)
Prof. Peter Frey, Istituto di bioingegneria, Politecnico di Losanna, Losanna
Prof. Petra Gastmeier, Istituto di igiene e medicina ambientale, Ospedale universitario della Charité di Berlino, Germania
Prof. Herman Goossens, Laboratorio di microbiologia clinica e medica, Università di Anversa, Belgio
Prof. Susanne Häußler, Divisione di batteriologia molecolare, Centro Helmholtz per la ricerca sulle infezioni, Braunschweig, Germania
Dr. Jean-Yves Madec, Agenzia nazionale per la sicurezza alimentare, ambientale e del lavoro (ANSES), Lyon, Francia
Prof. José L. Martínez, Dipartimento di biotecnologia microbica, Centro nazionale di biotecnologia, Madrid, Spagna
Prof. Dik Mevius, Facoltà di medicina veterinaria, Università di Utrecht, Wageningen Bioveterinary Research Lelystad, Olanda
Dr. Malcolm G. P. Page, Malcolm Page GmbH, Basilea
Prof. Mathias Pletz, Centro di medicina infettiva e igiene ospedaliera, Clinica universitaria di Jena, Germania

Delegato della Divisione IV del Consiglio nazionale di ricerca

Prof. Dr. Nicolas Rodondi, Istituto di medicina di base, Università di Berna

Rappresentante della Confederazione

PD Dr. Dagmar Heim, caposettore Medicamenti veterinari e One Health, Ufficio federale della sicurezza alimentare e di veterinaria USAV, Berna

Responsabile del programma

Dr. Barbara Flückiger Schwarzenbach, FNS, Berna

Responsabile del transfer delle conoscenze

Stéphane Praz, Leporis Communication, Zurigo

ISBN 978-3-907087-56-5

