

## ANTIMICROBICO-RESISTENZA E SICUREZZA ALIMENTARE IN UN’OTTICA “ONE HEALTH”: CENTRALITÀ E CRITICITÀ DEL RUOLO PROFESSIONALE VETERINARIO

**Sommario:** 1. *Introduzione.* – 2. *L’approccio “One Health”.* – 3. *Gli antimicrobici.* – 4. *Cos’è l’antimicrobico-resistenza.* – 5. *Le campagne per la lotta all’antibiotico resistenza.* – 6. *La normativa in arrivo.* – 7. *Regolamento (UE) 2019/6.* – 8. *Come operare in campo.* – 9. *Ci sono alternative agli antimicrobici?* – 10. *Conclusioni.*

### 1. **Introduzione.**

La recente pandemia da SARS-Covid 19 ha messo in secondo piano il problema dell’antimicrobico-resistenza (AMR) che, prima della comparsa della pandemia, era una delle priorità della sanità mondiale.

Il problema non è scomparso e non è, in termini di morbilità e mortalità totale, secondo alla pandemia, anzi quest’ultima ha un impatto anche sul problema dell’AMR<sup>1</sup>.

Per questo motivo è necessario continuare a considerare il problema nella sua reale importanza, conoscerne le caratteristiche e, soprattutto cercare di ridurre l’impatto per la salute umana e animale.

In quest’ultimo ambito dobbiamo anche considerare le ricadute sulle produzioni di alimenti di origine animale (carne, latte, uova...).

<sup>1</sup> Cfr. S. ANSARI, J.P. HAYS, A. KEMP, R. OKECHUKWU, J. MURUGAIYAN, M.D. EKWANZALA, M.J. RUIZ ALVAREZ, M. PAUL-SATYASEELA, C.D. IWU, C. BALLESTE-DELPYERRE *et al.* The potential impact of the COVID-19 pandemic on global antimicrobial and biocide resistance: an AMR Insights global perspective, in *JAC-Antimicrobial Resistance*, 2021, 3.

Infatti, non è insolito osservare come le informazioni relative al problema AMR arrivino al consumatore talvolta in modo distorto, ad esempio, suggerendo legami con i prodotti di origine animale che non trovano un riscontro scientifico.

Questo, da un lato, danneggia l'immagine di prodotti di qualità e sani, dall'altro induce strategie di mercato che possono a loro volta contribuire a dare un messaggio non corretto al consumatore.

Si pensi, ad esempio, al concetto di alimenti *antibiotic-free* che implica che utilizzare gli antimicrobici sia una cosa di per sé negativa, dimenticando che un loro uso corretto serve a ridurre le sofferenze degli animali ammalati.

Per dare un contributo ad affrontare il problema in modo oggettivo e concreto, in questo articolo vogliamo descrivere lo scenario attuale e futuro dalla prospettiva veterinaria, ma all'interno di un approccio "*One Health*", ovvero l'unico approccio efficace per combattere il problema AMR<sup>2</sup>.

## 2. L'approccio "*One Health*".

La "Dichiarazione di Manhattan", enunciata dai rappresentanti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), della Food and Agriculture Organization (FAO) e dell'Organizzazione Mondiale per la Salute Animale (OIE) alla Rockefeller University di New York nel 2004, ha rivoluzionato l'approccio alla prevenzione delle malattie riconoscendo che la salute umana, la salute degli animali e l'ecosistema sono indissolubilmente legati e che è necessario un approccio multidisciplinare per capire, per proteggere e promuovere la salute di tutte le specie ("*One Health*").

Il concetto di "*One Health*" rappresenta lo sforzo congiunto di più discipline professionali che operano a livello locale, nazionale e

<sup>2</sup> Cfr. il Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE in *GUUE* 07 gennaio 2019.

globale, per il raggiungimento di una condizione di benessere e salute di persone, animali e dell'ambiente stesso.

Diviene quindi strategica l'applicazione del principio "*One Health*" per promuovere un approccio multidisciplinare nella ricerca scientifica e nella formazione con il preciso scopo di sviluppare politiche per la salute pubblica, realizzare la prevenzione delle malattie, assicurare la promozione della salute dell'uomo, degli animali e dell'ambiente.

La lotta all'AMR rientra pienamente in questo ambito poiché gli antimicrobici sono utilizzati in medicina sia umana sia veterinaria e le interazioni tra queste due aree sanitarie e l'ambiente, che rappresenta un punto di accumulo/modificazione/trasferimento, devono essere considerate ed indagate per poter affrontare il problema AMR in modo concreto ed efficiente.

### **3. Gli antimicrobici.**

Un antimicrobico viene definito come una sostanza chimica, naturale o di sintesi, che uccide i microorganismi, o ne inibisce la crescita.

Gli antimicrobici sono stati scoperti nel 1928, ma hanno trovato un impiego in medicina solo nel 1940 durante il secondo conflitto mondiale e sono stati quindi applicati in modo estensivo sia in medicina umana sia in medicina veterinaria.

Il consumo di antimicrobici è molto diverso tra Paesi e tra principi attivi, anche se grossolanamente possiamo considerarlo complessivamente simile tra ambito umano e veterinario<sup>3</sup>.

Gli sforzi per indurre un approccio prudente all'uso degli antimicrobici hanno ridotto il loro consumo soprattutto in Europa e

<sup>3</sup> Cfr. ECDC/EFSA/EMA *Second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals*, in *EFSA Journal* 2017, 15, e04872.

Nord America; tuttavia, in ambito zootecnico a livello mondiale il loro uso sta ancora crescendo, tanto che si prevede un incremento del 67% per il 2030, rispetto ai valori osservati nel 2010<sup>4</sup>.

Tale crescita vede come protagonisti soprattutto i paesi cosiddetti emergenti.

Infatti, si prevede che nel 2030 la Cina consumerà il 30% degli antimicrobici ad uso zootecnico venduti nel mondo, il Brasile l'8%, l'India il 4% e il Messico il 2%.

L'incremento o, quanto meno, la mancata riduzione del loro uso è legata allo sviluppo zootecnico di questi paesi e alla necessità di aumentare l'efficienza produttiva in tempi brevi.

Infatti, questa crescita per due terzi è dovuta all'aumento del numero di animali allevati e per un terzo al passaggio da allevamenti estensivi ad allevamenti intensivi.

Questa transizione in Nord America ed in Europa è avvenuta nel secondo dopoguerra e solo a distanza di cinquant'anni si è visto che tale approccio permetteva di raggiungere importanti risultati produttivi, ma al prezzo di aumentare significativamente i rischi sanitari.

L'approccio "One Health" in questo caso consiste anche nell'informare correttamente ed aiutare, soprattutto da un punto di vista tecnico, i paesi emergenti a produrre gli alimenti nel modo più efficiente possibile, senza ricorrere all'uso incontrollato di antimicrobici come soluzione più semplice e comoda per risolvere i problemi di natura igienico-sanitaria e di scarsa efficienza.

#### **4. Cos'è l'antimicrobico-resistenza.**

L'antimicrobico resistenza (AMR) è definita come la capacità dei microrganismi di resistere agli effetti dell'antibiotico.

<sup>4</sup> Cfr. T.P. VAN BOECKEL, C. BROWER, M. GILBERT, B. T. GRENFELL, S. A. LEVIN, T. P. ROBINSON, A. TEILLANT, and R. LAXMINARAYAN, Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals, in *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112, no. 18 (May 2015), pp. 5649-54.

In sostanza l'AMR rientra nei meccanismi evolutivi dei microrganismi che permettono loro di sopravvivere.

Lo sviluppo di una più o meno grande resistenza agli antimicrobici è inevitabile perché il trattamento antibiotico seleziona quei ceppi che hanno l'intrinseca capacità di resistere o che la sviluppano, attraverso meccanismi legati a modificazione genetica naturali o acquisite da altri batteri.

Già negli anni '50 è risultato chiaro che al crescere dell'uso degli antimicrobici aumentava anche la frequenza della comparsa di forme di resistenza. L'uso terapeutico degli antimicrobici, anche se fatto correttamente, esercita, infatti, un ruolo nella comparsa della resistenza acquisita, ruolo che diviene maggiore quando l'approccio terapeutico non è corretto.

Infatti, poiché gli antimicrobici selezionano le popolazioni batteriche uccidendo o limitando le specie sensibili, aumentano la proporzione di specie resistenti e soprattutto, nel caso della resistenza acquisita per via extracromosomiale, aumentano la probabilità che gli elementi genetici che conferiscono la resistenza possano trasmettersi ad altre specie non resistenti. Da sottolineare, inoltre, che la comparsa di modificazioni genetiche può essere accompagnata anche da un aumento della patogenicità del ceppo mutato che diviene quindi particolarmente virulento.

Il problema dell'AMR è stato inizialmente arginato dalla continua introduzione di nuove molecole.

Tuttavia, questo processo non poteva durare all'infinito e, già dall'inizio di questo secolo, l'introduzione di nuove molecole è risultata fortemente rallentata in campo umano per annullarsi del tutto in campo veterinario.

Questo rallentamento è dovuto soprattutto agli ingenti costi di sviluppo delle nuove molecole, con conseguenti alti rischi per il ritorno economico delle case farmaceutiche.

Oggi, quindi, ci viene chiesto uno sforzo coordinato e globale per utilizzare al meglio gli antimicrobici in ambito sia umano sia animale, attraverso una razionalizzazione dei protocolli terapeutici

e, soprattutto, basando tali protocolli su diagnosi microbiologiche corrette e su un'altrettanta corretta valutazione dell'antimicrobico più adatto alla terapia di ogni specifico caso.

## 5. Le campagne per la lotta all'antibiotico resistenza.

Per indurre comportamenti corretti, sia da parte della popolazione, evitando trattamenti auto-prescritti o comunque inutili, sia da parte dei medici umani e veterinari, sono da tempo in atto numerose campagne informative.

Le campagne organizzate dai diversi enti (WHO, CSC, EMA, EFSA, Enti governativi) non sempre riportano le informazioni nel giusto contesto.

Ad esempio, una recente *review*, a cura di O'Neill, sull'antibiotico-resistenza promossa dal Governo inglese<sup>5</sup>, indica che nel 2050 si prevedono almeno 10 milioni di morti dovuti a patogeni resistenti agli antimicrobici, dato che deriva da una valutazione matematica che non tiene conto degli aspetti biologici, degli interventi correttivi in atto e del diverso peso del problema in relazione alle aree geografiche e alle diverse situazioni epidemiologiche.

Tuttavia, tale notizia si ritrova spesso su giornali, siti *web*, *blog* e viene riportata in conferenze e dibattiti.

Purtroppo, la responsabilità di questa situazione critica viene spesso associata all'uso degli antimicrobici in zootecnia, da cui il sillogismo del tutto errato che buona parte di tali morti siano dovute agli antimicrobici usati negli allevamenti. In realtà, la maggior parte di queste morti sono da attribuire a patogeni resistenti che nulla hanno a che vedere con la zootecnia.

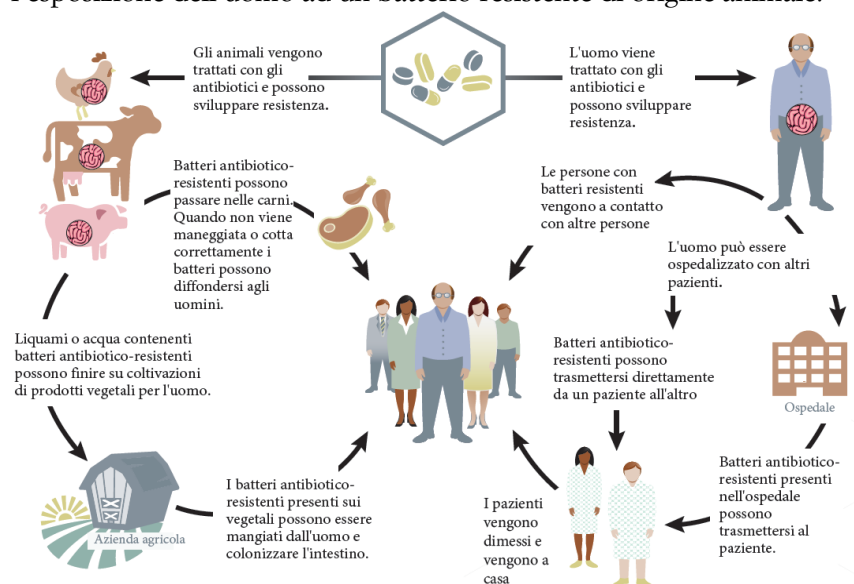
Ad esempio, la tubercolosi umana da sola rappresenta il 30% delle cause di mortalità per ceppi batterici resistenti, ma l'AMR del

<sup>5</sup> Cfr. J. O'NEILL, Tackling drug-resistant infection globally, London, 2016, *online* [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf).

micobatterio non è sicuramente dovuta all'uso degli antimicrobici in zootecnia, visto che l'uso di farmaci antitubercolari in medicina veterinaria è proibito da almeno 70 anni.

D'altra parte, le stesse organizzazioni presentano talvolta immagini fuorvianti come quella che riproduciamo nella figura 1.

In questa immagine, che è tratta dal sito web del CDC americano, si vede che l'antibiotico resistenza è ritenuta essere la diretta conseguenza dell'uso di antimicrobici in ambito umano e zootecnico, senza tener conto innanzitutto dei diversi passaggi necessari per avere l'esposizione dell'uomo ad un batterio resistente di origine animale.



**Figura 1:** schema sulla potenziale diffusione di AMR in ambito umano e animale (fonte CDC tradotto dagli Autori)

I due cicli (umano e animali) riportati nello schema hanno la stessa dimensione e distanze dal problema AMR, mentre nella realtà possiamo schematizzare il processo in questo modo:

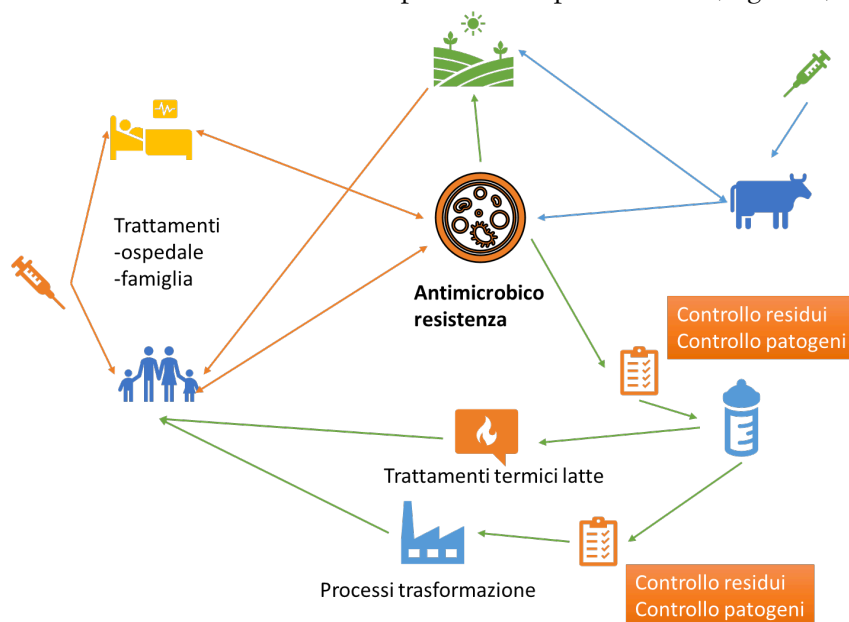
- Uomo ammalato → assunzione antimicrobici → sviluppo di resistenza → contagio/contatto con altro uomo → infezione da batterio resistente.

- Animale ammalato → assunzione antimicrobici → sviluppo di resistenza → materia prima contaminata → miscela con altra materia prima (effetto diluzione) → produzione alimento (azione antibatterica: cottura, fermentazione) → ingestione da parte dell'uomo (azione antibatterica: meccanismi di difesa) → infezione da batterio resistente per i batteri che superano tutti i passaggi.

Tale processo non tiene inoltre conto di un altro importante fattore di prevenzione rappresentato dai controlli ufficiali che vengono effettuati anche in USA.

Infatti, nello schema si dimenticano tutti quei controlli che vengono effettuati sulle materie prime per la presenza di residui di antibiotici o la presenza di patogeni (indipendentemente che siano resistenti o meno).

In pratica quello che viene definito un passaggio diretto in realtà è tutt'altro che diretto e vi sono più livelli di prevenzione (Figura 2).



**Figura 2:** Quadro epidemiologico di sviluppo antibiotico-resistenza in cui vengono rappresentati i numerosi punti critici di controllo a livello di produzione di latte



Infine, se è vero che vi sono delle dimostrazioni scientifiche che l'uso degli antimicrobici ad uso auxinico, banditi da ormai due decenni in EU, sia collegato alla comparsa di AMR, in molti altri casi le dimostrazioni scientifiche sono carenti<sup>6</sup>.

Per quanto riguarda, ad esempio, le bovine da latte, non vi sono dimostrazioni che l'utilizzo di antimicrobici in asciutta e in lattazione abbia indotto l'aumento delle forme di resistenza dei patogeni<sup>7,8</sup>, malgrado questa associazione venga spesso riportata nei media.

## 6. La normativa.

A partire dal 2015 con la pubblicazione delle Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria<sup>9</sup> si sono susseguite numerose iniziative a livello europeo, nazionale e regionale (in Italia) volte a ridurre e razionalizzare l'uso degli antimicrobici.

Le iniziative rilevanti a livello nazionale sono il Piano nazionale per il contrasto all'antimicrobico resistenza lanciato nel 2017<sup>10</sup>.

<sup>6</sup> Cfr. K. L. TANG, P. C. NIAMH, D. B. NÓBREGA, S. C. CORK, P. E. RONKSLEY, H. W. BARKEMA, A. J. POLACHEK, *et al.*, Restricting the Use of Antibiotics in Food-Producing Animals and Its Associations with Antibiotic Resistance in Food-Producing Animals and Human Beings: A Systematic Review and Meta-Analysis, in *The Lancet Planetary Health* 1, no. 8 (2017/11/01/ 2017): pp. 316-327.

<sup>7</sup> Cfr. R. ERSKINE, J. CULLOR, M. SCHALLIBAUM, B. YANCEY, and A. ZECCONI, Bovine Mastitis Pathogens and Trends in Resistance to Antibacterial Drugs, Paper presented at the *NMC Annual Meeting*, 2004.

<sup>8</sup> Cfr. S.A. METZGER, J. S. HOGAN, Short Communication: Antimicrobial Susceptibility and Frequency of Resistance Genes in Escherichia Coli Isolated from Bovine Mastitis, in *Journal of Dairy Science*, 96, no. 5 (May 2013), pp. 3044-49.

<sup>9</sup> Cfr. le *Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria* della Commissione europea, in *GUUE* n. C-299 del 11 settembre 2015, pp. 7 ss.

<sup>10</sup> Cfr. Ministero della Salute - *Piano Nazionale di Contrasto dell'antimicrobico-resistenza (PNCAR) 2017-2020*, disp. *on line*.

Mentre per quanto riguarda il settore veterinario le iniziative rilevanti sono l'introduzione della ricetta elettronica (<https://www.ricettaveterinariaelettronica.it/index.html>) divenuta pienamente operativa nel 2020 e, soprattutto la definizione degli antimicrobici critici nel settore veterinario<sup>11</sup> che classifica i principi attivi in quattro categorie:

A - Evitare: principi attivi non autorizzati come farmaci veterinari, vietati negli animali da reddito e utilizzabili in deroga in animali da compagnia, ma solo in casi eccezionali e in cui non vi siano alternative nelle altre categorie;

B - Limitare: antibiotici da utilizzare solo nel caso in cui non ci siano alternative nelle categorie C e D, e possibilmente previo test di sensibilità antimicrobica;

C - Attenzione: sono farmaci indispensabili per alcune indicazioni veterinarie e che non hanno alternative nella categoria D;

D - Prudenza: farmaci da utilizzare come prima opzione terapeutica, sempre solo se necessari e in modo prudente.

Tale categorizzazione rende particolarmente difficile l'utilizzo nel settore veterinario di cefalosporine di III e IV generazione e dei fluorchinoloni e indica la necessità di utilizzare i principi attivi in categoria D come prima scelta terapeutica. Queste restrizioni hanno lo scopo di salvaguardare queste molecole per un uso in medicina umana, seguendo appieno un approccio "One Health".

La novità più rilevante in tutti i sensi è però la già citata normativa sul farmaco veterinario che entrerà in vigore il 28/01/2022<sup>1</sup> e di cui ci occuperemo nella successiva sezione.

A livello regionale le iniziative sono state numerose, ma come spesso accade poco coordinate tra loro; tuttavia hanno come denominatore comune la riduzione dell'uso degli antimicrobici nel settore zootecnico e la riduzione significativa dell'utilizzo dei principi attivi in categoria B. Accanto a queste iniziative da parte dell'Autorità sanita-

<sup>11</sup> Cfr. EMA - *Rapporto AMEG Categorizzazione degli antibiotici destinati all'impiego negli animali per un uso prudente e responsabile* - 2019. <https://bit.ly/30ZEUrI>.

ria, vi sono quelle promosse dagli operatori della varie filiere (latte, carne, avicoli, suini) in risposta alle istanze dei consumatori e, soprattutto, delle GDO (Grande Distribuzione Organizzata).

L'insieme di tutte queste iniziative a livello nazionale ha sicuramente portato ad una riduzione dell'uso degli antimicrobici, anche se mancano dati certi sulla sua consistenza, ma dal punto di vista "One Health", è mancato un vero e proprio coordinamento con la medicina umana, se si esclude la sporadica presenza di medici veterinari ai tavoli istituzionali a livello ministeriale e regionale.

Questo mancato coordinamento, da un lato non ha permesso di valorizzare appieno le attività svolte e i risultati raggiunti, dall'altro non ha contribuito a dare un'informazione corretta, sia in ambito sanitario, che, ancora più importante, a livello di consumatori, su quanto sia stato fatto a livello di filiere di produzioni animali per arginare il problema AMR.

## **7. Il Regolamento (UE) 2019/61.**

La nuova normativa, come già accennato, prevede esplicitamente che il problema AMR sia affrontato con un approccio "One Health" e nelle lunghe premesse descrive molti aspetti che mettono in relazione le interazioni uomo/animale/ambiente nell'ambito dell'AMR.

Più in dettaglio nelle premesse viene affermato che: «La resistenza antimicrobica ai medicinali per uso umano e veterinario è un problema sanitario crescente nell'Unione e in tutto il mondo. L'impatto del problema, a causa della sua complessità, della sua dimensione transfrontaliera e dell'elevato onere economico che comporta, si estende al di là delle sue gravi conseguenze per la salute pubblica e la sanità animale fino a diventare un problema di salute pubblica su scala mondiale, che interessa la società nel suo complesso e richiede un'azione intersettoriale urgente e coordinata in conformità dell'approccio «One Health». Tale azione comprende il rafforzamento dell'uso prudente degli antimicrobici, evi-

tando il loro uso metafilattico e profilattico di routine, le azioni volte a limitare l'uso negli animali di antimicrobici che sono di importanza fondamentale per prevenire o trattare infezioni potenzialmente letali negli esseri umani nonché gli incoraggiamenti e gli incentivi allo sviluppo di nuovi antimicrobici (...)»<sup>12</sup>.

Ancora: «La somministrazione o l'impiego scorretti di un antimicrobico rappresentano un rischio per la salute pubblica o la sanità animale. I medicinali veterinari antimicrobici dovrebbero perciò essere disponibili solo su prescrizione veterinaria. I veterinari svolgono un ruolo essenziale per garantire l'impiego prudente degli antimicrobici e, di conseguenza, dovrebbero prescrivere i medicinali antimicrobici sulla base delle loro conoscenze in materia di resistenza antimicrobica, delle loro conoscenze epidemiologiche e cliniche e della loro comprensione dei fattori di rischio per il singolo animale o per il gruppo di animali (...)»<sup>13</sup>.

Infine: «L'uso prudente degli antimicrobici è fondamentale per fronteggiare la resistenza antimicrobica. Tutte le parti interessate dovrebbero promuovere congiuntamente l'uso prudente degli antimicrobici. È quindi importante che gli orientamenti sull'uso prudente degli antimicrobici nella medicina veterinaria siano tenuti in considerazione ed elaborati ulteriormente. L'identificazione dei fattori di rischio e l'elaborazione di criteri per l'avvio della somministrazione degli antimicrobici, nonché l'individuazione di misure alternative, potrebbero contribuire a evitare l'uso non necessario di medicinali antimicrobici, anche attraverso la metafilassi (...)»<sup>14</sup>.

Quindi l'aspetto dei trattamenti antimicrobici è affrontato in modo specifico nel Regolamento (UE) 2019/61, Articolo 105, Prescrizioni veterinarie, che prevede:

1. Una prescrizione veterinaria per un medicinale antimicrobico per metafilassi è emessa soltanto in seguito a una diagnosi della malattia infettiva da parte di un veterinario.

<sup>12</sup> Cfr. il considerando 41 del *regolamento*.

<sup>13</sup> Cfr. Il considerando 47 del *regolamento*.

<sup>14</sup> Cfr. Il considerando 48 del *regolamento*.

2. Il veterinario è in grado di fornire una giustificazione su una prescrizione veterinaria di medicinali antimicrobici, in particolare per metafilassi e profilassi.

3. Una prescrizione veterinaria è emessa soltanto in seguito a un esame clinico o a qualsiasi altra adeguata valutazione dello stato di salute dell'animale o del gruppo di animali da parte di un veterinario.

L'articolo 107, dedicato all'impiego dei medicinali antimicrobici, invece, recita:

1. I medicinali antimicrobici non sono utilizzati in modo sistematico né impiegati per compensare un'igiene carente, pratiche zootecniche inadeguate o mancanza di cure, o ancora una cattiva gestione degli allevamenti.

2. I medicinali antimicrobici non sono impiegati negli animali allo scopo di promuoverne la crescita né di aumentarne la produttività.

3. I medicinali antimicrobici non sono utilizzati per profilassi se non in casi eccezionali, per la somministrazione a un singolo animale o a un numero ristretto di animali quando il rischio di infezione o di malattia infettiva è molto elevato e le conseguenze possono essere gravi.

4. In tali casi, l'impiego di medicinali antibiotici per profilassi è limitato alla somministrazione esclusivamente a un singolo animale, alle condizioni stabilite nel primo comma.

5. I medicinali antimicrobici sono impiegati per metafilassi unicamente quando il rischio di diffusione di un'infezione o di una malattia infettiva nel gruppo di animali è elevato e non sono disponibili alternative adeguate.

## **8. Come operare in campo.**

Il problema dell'AMR è stato affrontato in modo diverso in relazione alle diverse filiere produttive<sup>15</sup>.

<sup>15</sup> Cfr. I. YOUNG; A. RAJIC; B.J. WILHELM, L. WADDELL, S. PARKER, S. A. MCEWEN, Comparison of the prevalence of bacterial enteropathogens, potentially zoonotic bacteria and bacterial resistance to antimicrobials in organic and con-

In questa sede, per ragioni di spazio, ma soprattutto, di competenza approfondiamo gli specifici aspetti che riguardano il settore dell'allevamento delle bovine da latte.

L'indicazione probabilmente più importante per portata ed impatto del nuovo Regolamento EU nel settore della filiera latte è quella che prevede che si eviti il trattamento sistematico con antimicrobici delle vacche alla messa in asciutta (periodo di 45-60 giorni che precede il parto e durante il quale l'animale non viene munto).

Questo è un buon esempio di come una semplice regola finalizzata ad una potenziale riduzione della AMR, possa nella pratica avere in impatto molto forte e per diversi aspetti critico, anche da un punto di vista sanitario. La terapia antimicrobica alla messa in asciutta è la misura di prevenzione per le infezioni mammarie più efficace e sostenibile attualmente disponibile, come dimostrato da innumerevoli indagini<sup>16</sup>.

Il passaggio ad un sistema di trattamento cosiddetto "selettivo" presenta due importanti problemi: il primo riguarda la definizione di animale ammalato o sano, il secondo riguarda invece la sua reale efficacia in campo.

Più specificatamente, il trattamento selettivo prevede, per definizione, di distinguere le bovine che possono essere trattate con antibiotico, rispetto a quelle che possono essere messe in asciutta senza trattamento antibiotico. Sia che lo si veda da un punto di vista pratico sia da un punto di vista legale, tale distinzione deve essere basata su una valutazione oggettiva ed accettata da tutte le parti coinvolte (allevatore, veterinario aziendale, veterinario ufficiale).

ventional poultry, swine and beef production: a systematic review and meta-analysis, in *Epidemiology and Infection*, 2009, 137, 1217-1232, doi:10.1017/s0950268809002635.

<sup>16</sup> Cfr. T. HALASA, M. NIELEN, A.C. WHIST, O. OSTERAS, Meta-analysis of dry cow management for dairy cattle. Part 2. Cure of existing intramammary infections, in *Journal of Dairy Science*, 2009, 92, 3150-3157, doi:10.3168/jds.2008-1741, nonché, ID. Meta-analysis of dry cow management for dairy cattle. Part 1. Protection against new intramammary infections, *ibidem*, 2009, 92, 3134-3149, doi:10.3168/jds.2008-1740.

Il problema potrebbe essere risolto semplicemente seguendo criteri scientifici, ovvero che si possa trattare solo l'animale che risulti positivo per la presenza di patogeni all'esame microbiologico.

Questo approccio, che non può che trovarci d'accordo, richiede però che prima della messa in asciutta siano prelevati ed analizzati i campioni di latte da tutte le bovine e che vi siano laboratori preparati ed attrezzati per tale lavoro, cosa che è vera solo in alcune, ma non in tutte le aree del nostro Paese.

L'analisi regolare di tutti gli animali rappresenta inoltre un notevole costo per l'allevatore, solo parzialmente compensato dal minor uso di antimicrobici<sup>17</sup>.

Il problema non è solo italiano, tanto è vero che in diversi Paesi europei, che già adottano questo approccio alla messa in asciutta, si sono cercati criteri diagnostici alternativi.

Questi criteri diagnostici, se utilizzati per la selezione degli animali in un programma di terapia in asciutta selettiva devono soddisfare diverse condizioni<sup>18</sup>: devono essere sufficientemente accurati, facili da applicare ed interpretare, economici, applicabili in tutti gli allevamenti e accreditabili (verificabili).

Il più logico e pratico di questi criteri è la valutazione del contenuto cellulare del latte della bovina alla messa in asciutta (un parametro misurato regolarmente nelle bovine e che definisce la presenza o meno di uno stato infiammatorio<sup>19</sup>), definendo delle soglie oltre le quali viene permesso il trattamento e sotto le quali invece il trattamento non è consentito.

Ci preme quindi sottolineare che la definizione di animale

<sup>17</sup> Cfr. C.G.M. SCHERPENZEEL, H. HOGVEEN, L. MAAS, T. LAM, Economic optimization of selective dry cow treatment, in *J. Dairy Sci.*, 2018, 101, 1530-1539, doi:10.3168/jds.2017-13076.

<sup>18</sup> Cfr. A. ZECCONI, G. SESANA, D. VAIRANI, M. CIPOLLA, N. RIZZI, L. ZANINI, Somatic Cell Count as a Decision Tool for Selective Dry Cow Therapy in Italy, in *Ital J. Anim. Sci.* 2018, 17, 1-6.

<sup>19</sup> Cfr. A. ZECCONI, M. CIPOLLA, *La sanità della mammella nella bovina*, Milano, Point vétérinaire, 2020.

“ammalato” o comunque suscettibile di trattamento non è un problema solo sanitario, ma è un criterio che dovrà essere utilizzato dal veterinario ufficiale per poter verificare che i trattamenti applicati in allevamento siano conformi alle normative o meno.

Pertanto, tali definizioni non possono e non devono essere arbitrarie, dovrebbero essere comuni a tutta la nazione, o almeno, a livello di singola regione, senza che vi siano le purtroppo frequenti variazioni a livello locale che possono minare la credibilità degli interventi dei veterinari ufficiali, nonché, aprire innumerevoli contenziosi nel caso vengano somministrate sanzioni.

Al fine di contribuire fattivamente alla definizione di un criterio diagnostico che rispondesse ai requisiti sopra indicati, abbiamo sviluppato un protocollo per la terapia antibiotica selettiva in asciutta basato sul contenuto cellulare del latte, in collaborazione con l'Unità Operativa di Veterinaria della Regione Lombardia e con l'Associazione Regionale Allevatori della Lombardia (ARAL).

I criteri per definire se un animale è “ammalato” e per il quale il trattamento antibiotico è autorizzato sono 100.000 cellule somatiche/ml per le bovine primipare e di 200.000 cellule somatiche/ml per le bovine più vecchie all'ultimo controllo funzionale prima della messa in asciutta.

Tali soglie sono state ottenute grazie ad una accurata valutazione epidemiologica dei dati relativi a 45.682 bovine di aziende associate ad ARAL<sup>16</sup>.

Il protocollo operativo basato su queste soglie è stato quindi applicato a diversi allevamenti lombardi ed i risultati ottenuti hanno permesso di ottenere una riduzione del 47% dei trattamenti senza che vi sia stato un peggioramento dello stato sanitario della mandria dopo parto<sup>20</sup>.

Al momento questo è il solo protocollo sviluppato e verificato in campo nel nostro Paese e che ha visto la partecipazione dei

<sup>20</sup> Cfr. A. ZECCONI, C. GUSMARA, T. DI GIUSTO, M. CIPOLLA, P. MARCONI, L. ZANINI, Observational study on application of a selective dry-cow therapy protocol based on individual somatic cell count thresholds, in *Ital. J. Anim. Sci.* 2020, 19, 1341-1348.



principali *stakeholders* (allevatori, associazioni di categoria, veterinari pubblici e privati, Autorità sanitaria) nella sua realizzazione. Riteniamo anche che possa essere un approccio che risponda appieno alle esigenze di natura pratica, sanitaria e normativa.

## 9. Ci sono alternative agli antimicrobici?

Così come avviene nella medicina umana, anche in quella veterinaria si sta cercando di sviluppare ed utilizzare nuovi vaccini così da ridurre l'uso di antimicrobici.

Se l'approccio sembra essere relativamente efficiente per diverse infezioni, ed in particolare nell'ambito dell'allevamento dei suini<sup>21</sup>, degli avicoli<sup>22</sup> e dei bovini da carne<sup>19</sup>, nel caso del controllo delle infezioni mammarie (principale causa di trattamento antimicrobico nel bovino), i risultati non sono altrettanto favorevoli<sup>23</sup>.

In quest'ultimo ambito, la necessità di ridurre l'uso degli antibiotici, l'inefficienza dell'approccio vaccinale e le difficoltà ad ap-

<sup>21</sup> Cfr. J.T. RICHESON, H.D. HUGHES, P.R. BROADWAY, J.A. CARROLL, Vaccination Management of Beef Cattle Delayed Vaccination and Endotoxin Stacking, in *Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice* 2019, 35, 575+, doi:10.1016/j.cvfa.2019.07.003.

<sup>22</sup> Cfr. S. MARANGON, L. BUSANI, The use of vaccination in poultry production, in *Revue Scientifique et Technique-Office International Des Epizooties* 2007, 26, 265-274, doi:10.20506/rst.26.1.1742.

<sup>23</sup> Cfr. sul punto P. RAINARD, G. FOUCRAS, J.R. FITZGERALD, J.L. WATTS, G. KOOP, J.R. MIDDLETON, Knowledge gaps and research priorities in *Staphylococcus aureus* mastitis control in *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018, 65, 149-165, doi:10.1111/tbed.12698; F. SCALI, C. CAMUSSONE, L.F. CALVINHO, M. CIPOLLA, A. ZECCONI, Which are important targets in development of *S. aureus* mastitis vaccine? in *Research in Veterinary Science*, 2015, 100, 88-99, doi:10.1016/j.rvsc.2015.03.019; J.L. SMITH, J.S. HOGAN, K.L. SMITH, Efficacy of intramammary immunization with an *Escherichia coli* J5 bacterin, in *Journal of Dairy Science* 1999, 82, 2582-2588, doi:10.3168/jds.S0022-0302(99)75513-X.

plicare procedure igienico-sanitarie principalmente per un'innata aversità a cambiare le abitudini gestionali, aprono purtroppo la strada a quelli che possiamo definire i trattamenti alternativi, che presentano non poche criticità.

Quando consideriamo i prodotti alternativi agli antimicrobici entriamo in un campo per nulla definito, in cui rientrano dai prodotti fitoterapici agli immunomodulatori, e anche quelle che possiamo definire “polveri magiche”.

Questi prodotti non possono indicare un'efficacia terapeutica o preventiva, poiché in tal caso dovrebbero essere autorizzati dal Ministero della Sanità, si limitano quindi a “suggerire” potenziali effetti benefici, che inducono al loro utilizzo al posto degli antimicrobici e di efficaci piani di prevenzione igienico-sanitaria, ovvero sono usati come “scorciatoie”.

La generale mancanza di dati di efficacia, ma soprattutto di innocuità, sia a livello di trasformazione sia per il consumatore rendono l'applicazione di prodotti “alternativi” critica e pericolosa e, dovrebbe essere evitata.

Ci dobbiamo aspettare che nei prossimi anni tali prodotti possano essere proposti in gran numero agli allevatori, con evidenti rischi per la sanità pubblica.

## 10. Conclusioni.

La riduzione del rischio di indurre fenomeni di antibiotico-resistenza nei batteri che possono entrare nella catena alimentare è un problema che deve vedere coinvolte le filiere produttive a pieno titolo e con una piena consapevolezza.

Un approccio di filiera, come per altro previsto dalle linee guida europee e dall'approccio “*One Health*”, prevede la condivisione esplicita degli obiettivi da parte dei principali *stakeholders* (allevatore, veterinario aziendale e ufficiale e azienda di trasformazione) e la messa in atto di strumenti che possano favorire la riduzione dei

problemi a livello di allevamento, aumentando di conseguenza la qualità e la quantità dei prodotti.

Il miglioramento della sanità dell'allevamento si ottiene quindi mettendo in atto un programma di gestione sanitaria centrato sull'identificazione dei fattori di rischio per le diverse patologie, sulla loro eziologia, sul management aziendale e sull'implementazione di azioni volte a ridurre e, possibilmente, eliminare tali problemi.

In altre parole, non è pensabile ridurre l'uso di antimicrobici semplicemente con un taglio numerico dei trattamenti, ma questo deve essere il frutto di un sistema di raccolta dati e di diagnostica preciso e puntuale per individuare i problemi, di una corretta valutazione epidemiologica delle caratteristiche di tali problemi e dell'applicazione dei più efficaci programmi di controllo per risolverli.

Non si tratta quindi di smettere di utilizzare gli antimicrobici, ma di usarli meglio basandosi sulle conoscenze scientifiche a nostra disposizione.

**Alfonso Zecconi, Luigi Bonizzi, Roberto Mattina**

#### *ABSTRACT*

Il concetto di “*One Health*” rappresenta lo sforzo congiunto di più discipline che operano a livello locale, nazionale e globale, per il raggiungimento di una condizione di benessere e salute di persone, animali e dell'ambiente stesso. In questo ambito rientra a pieno titolo le azioni di contrasto all'antimicrobicoresistenza (AMR). Questo è un problema comune alla medicina umana e veterinaria che vede coinvolte, loro malgrado, tutte le filiere legati ai prodotti di origine animale che vengono accusate, non sempre a ragione, di essere tra i principali responsabili di questo problema. In questo arti-

colo abbiamo cercato di illustrare in modo sintetico il problema della AMR, delle conseguenze a livello di filiere e del loro ruolo reale. Infine, vengono illustrate le attività che vengono svolte in ambito veterinario, pubblico e privato, per ridurre i rischi correlati, senza ridurre la sostenibilità degli allevamenti e per dare al consumatore le massime garanzie di salubrità dei prodotti anche per quanto riguarda la AMR.

*EN:*

The concept of "One Health" represents the joint effort of several disciplines operating at local, national, and global level, to achieve a condition of well-being and health of people, animals and environment. The fight against antimicrobial resistance (AMR) is completely under the umbrella of "One Health" approach. AMR is a problem common to human and veterinary medicine which involves all the supply chains linked to foods of animal origin which are accused, not always rightly, of being among the main culprits of this problem. In this article we briefly described the problem of AMR, the consequences at supply chains levels and the real role of this latter ones. Finally, we described the activities carried out by veterinarians from public and private sectors to reduce the AMR-related risks, without reducing the sustainability of the farms and to give the consumers the maximum guarantees of the safety of the products also for what concerns AMR.

#### *PAROLE CHIAVE*

One Health, antimicrobico resistenza, medicina veterinaria, sicurezza alimentare, sostenibilità.

One Health, antimicrobial resistance, veterinary medicine, food safety, sustainability.