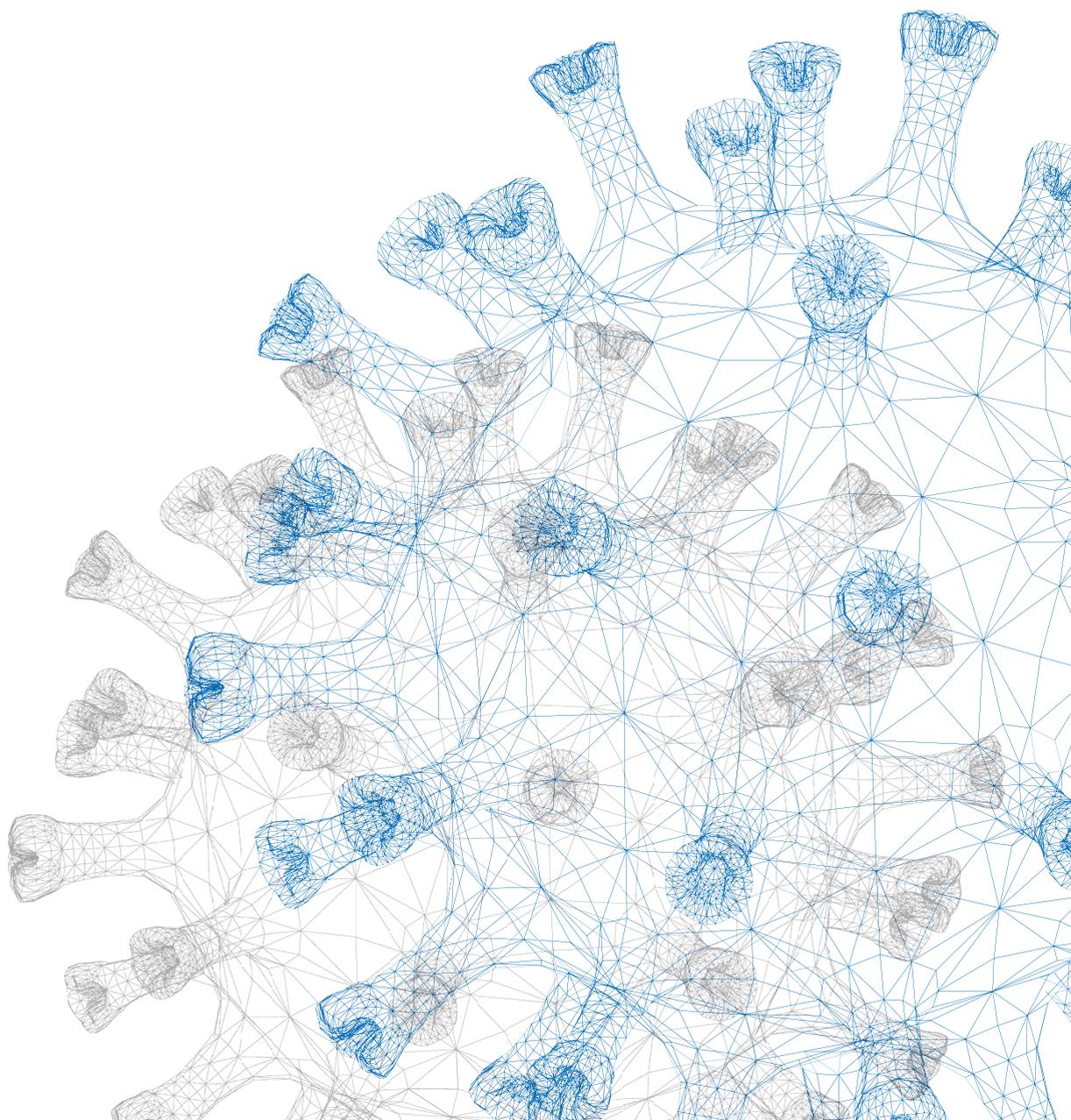


# Emergenze sanitarie ai tempi di internet

*Gaddo Francesco Vicenzoni*





# Emergenze sanitarie ai tempi di internet

*Gaddo Francesco Vicenzoni*

*Associazione Giovanni Vincenzi  
Ordine dei Medici Veterinari della provincia di Verona*

## *L'Autore*

Gaddo Francesco Vicenzoni è nato a Villafranca in provincia di Verona nel 1954. È laureato in medicina veterinaria ed è iscritto all'Ordine dei medici veterinari della provincia di Verona. Nel 1981 iniziò il suo percorso formativo e professionale presso gli Istituti Zooprofilattici. Dal 2001 al 2019 è stato direttore della struttura complessa territoriale di Verona e Vicenza dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVe). Dal 2004 al 2015 è stato membro del Collegio di Direzione dell'IZSVe, dal 2006 al 2011 ha assunto l'incarico di direttore del Dipartimento funzionale di epidemiologia veterinaria, direzione che abbandonò nel 2011 per assumere quella del Dipartimento strutturale di patologia animale e sanità pubblica che mantenne fino al 2019.

Dal 2010 al 2013 è stato direttore del Centro di referenza nazionale per gli Interventi Assistiti dagli Animali (Pet-Therapy). Dal 2011 a dicembre 2017 è stato sostituto del direttore sanitario e da gennaio a febbraio 2018 è stato direttore sanitario 'facente funzione'.

Ha collaborato nella gestione di molte emergenze sanitarie tra cui due epidemie di afta epizootica, la prima nel 1985 a Trento e la seconda nel 1993 a Verona. Nel 1986 ha partecipato alla prima campagna di vaccinazione orale delle volpi per la rabbia a Trento. Dal 2000 al 2018 è stato coinvolto nella gestione di tutte le epidemie di influenza aviaria registrate in provincia di Verona e nel 2008 dell'epidemia di Bluetongue, sempre a Verona.

Dal 1998 al 2005 è stato professore a contratto presso la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Verona. Dal 2010 è membro corrispondente dell'Accademia di Agricoltura, Scienze e Lettere di Verona.

Dal 1994 al 2019 è stato responsabile scientifico di 14 ricerche finanziate da vari enti ed istituzioni e ha pubblicato 115 lavori su riviste e in proceeding di congressi internazionali e nazionali. È autore del volume "Racconti a memoria", pubblicato in occasione delle celebrazioni per il 90° anniversario dell'IZSVe.

Da ottobre 2019 è in quiescenza, ma continua a occuparsi di argomenti di sanità pubblica veterinaria.

---

## **Emergenze sanitarie ai tempi di internet**

Gaddo Francesco Vicenzoni

Revisione testo: Giorgio Vincenzi

Progetto grafico e impaginazione: Claudio Mantovani

Immagine di copertina: Raevsky Lab/Shutterstock

Prima edizione: maggio 2024

Si rivolge un sentito ringraziamento a Stefano Marangon, Gabriella Conedera e Salvatore Catania per gli indispensabili suggerimenti scientifici, a Paola Fiorini per la gentile concessione delle foto che hanno arricchito il testo e a Fabrizio Cestaro e Licia Ravarotto per il prezioso contributo organizzativo.

Riproduzione vietata ai sensi di legge (art. 171 della legge 22 aprile 1941, n° 633)

Copyright © 2024 Associazione Giovanni Vincenzi e Ordine dei Medici Veterinari della provincia di Verona  
Associazione Giovanni Vincenzi e Ordine dei Medici Veterinari della provincia di Verona - Via Bovolino 1/c,  
37060 Buttapietra (Verona)

Pubblicazione non in vendita

## Indice

|   |           |
|---|-----------|
| Prefazione  | 9         |
| <i>Capitolo 1. Una eziologia, due malattie: BSE e vCJD</i>                              | <i>13</i> |
| La risposta da parte dei servizi veterinari britannici                                  | 15        |
| Il riconoscimento della malattia come zoonosi   | 16        |
| Attribuzione di responsabilità e interessi concorrenti                                  | 16        |
| Il sospetto di un rischio legato agli alimenti per l'infanzia                           | 17        |
| Le prime iniziative legislative adottate a livello di Unione Europea                    | 17        |
| La stima dell'impatto della malattia come causa di morte nell'uomo                      | 19        |
| La sicurezza dei lavoratori nei laboratori dei centri di ricerca                        | 21        |
| Le trasfusioni di sangue ed emoderivati come possibile causa di trasmissione interumana | 22        |
| L'aumento dell'allerta all'interno dell'Unione Europea e inizio dello stato di crisi    | 23        |
| L'apice della crisi e test diagnostici post mortem e intra vitam                        | 24        |
| La comunicazione del rischio ed evoluzione della malattia                               | 26        |
| La comparsa delle forme atipiche di BSE   | 28        |
| L'aggiornamento sulla situazione BSE nel Regno Unito                                    | 29        |
| La nascita dell'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA)                      | 29        |
| La reintroduzione delle farine di carne e ossa per l'alimentazione animale              | 30        |
| Conclusione e considerazioni sulle modalità di gestione e di comunicazione dell'evento  | 31        |
| <i>Capitolo 2. Emergenze sanitarie: epidemie e pandemie</i>                             | <i>33</i> |
| L'influenza aviaria A/H5N1 (alta patogenicità) ceppo Hong Kong                          | 34        |
| I primi focolai di influenza in allevamenti avicoli industriali in Europa               | 36        |
| SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome   | 37        |
| Biobanca di agenti patogeni   | 40        |
| La risposta italiana al pericolo rappresentato dalla SARS                               | 40        |
| Le proposte ECDC per rafforzare la capacità di prevenzione e di risposta alle epidemie  | 41        |
| Il ritorno del pericolo dell'influenza aviaria  | 42        |
| L'epidemia di influenza aviaria A/H5N1 in Europa nel 2006                               | 46        |
| Il focolaio di influenza aviaria A/H9N2 in provincia di Verona nel 2013                 | 47        |
| Nel 2009 vi fu la prima pandemia del XXI secolo   | 48        |

|  |     |
|--|-----|
| La comparsa di un nuovo coronavirus, il MERS-CoV   | 52  |
| Nuova ondata epidemica di influenza aviaria (2013-2023)  | 53  |
| Primi casi di influenza aviaria A/H5N1 in Europa nell'uomo e nei mammiferi                         | 56  |
| La diffusione dell'epidemia del virus A/H5N1 nel continente americano                              | 57  |
| L'epidemia di peste suina africana (PSA)   | 57  |
| Diffusione della PSA in Europa   | 59  |
| Il vaiolo delle scimmie (MPox) - Ultima emergenza di sanità pubblica                               | 64  |
| <br>   |     |
| <i>Capitolo 3. Emergenze sanitarie: SARS-CoV-2 (Covid-19)</i>                                      | 67  |
| L'identificazione di un coronavirus come agente eziologico   | 69  |
| I provvedimenti adottati in Italia per contrastare l'epidemia                                      | 71  |
| La comparsa del primo caso autoctono in Italia   | 75  |
| Gli interventi di contenimento dei focolai italiani  | 79  |
| L'impatto economico delle misure di contenimento della pandemia                                    | 80  |
| La seconda ondata  | 81  |
| La storia dei test diagnostici rapidi  | 85  |
| Il tracciamento digitale dei contatti  | 88  |
| L'origine della pandemia   | 88  |
| I laboratori ad alta sicurezza   | 91  |
| La diffusione della malattia nelle specie animali  | 92  |
| La lotta al Covid-19 attraverso l'immunità passiva   | 93  |
| L'inizio della profilassi vaccinale umana  | 93  |
| Il green pass: strumento di libertà personale e per la riapertura delle attività economiche        | 97  |
| Le nuove varianti che si sono affacciate nell'inverno del 2022-2023                                | 98  |
| Riflessioni su cosa non ha funzionato  | 98  |
| <br>   |     |
| <i>Capitolo 4. Le malattie infettive come interfaccia: Uomo-Animali-Ambiente</i>                   | 101 |
| L'approccio internazionale e interdisciplinare per combattere le malattie infettive                | 101 |
| L'evoluzione e l'adattamento dei patogeni  | 102 |
| Cambiamento degli ecosistemi   | 103 |
| Il ruolo epidemiologico dei pipistrelli nella diffusione dei virus                                 | 106 |
| Il ruolo e gli effetti dei cambiamenti climatici sull'incidenza e sulla prevalenza delle infezioni | 107 |

|  |     |
|--|-----|
| L' impatto dei cambiamenti demografici e sociali sulla diffusione delle malattie infettive | 119 |
| I cambiamenti a livello di produzione zootecnica e comparsa di malattie infettive          | 120 |
| L'organizzazione sanitaria e l'impegno politico  | 122 |
| <i>Capitolo 5. L'antimicrobicoresistenza (AMR), minaccia per la salute umana e animale</i> | 125 |
| I meccanismi che sono alla base della comparsa dell'antibioticoresistenza                  | 127 |
| La dispersione nell'ambiente degli antibiotici   | 128 |
| Il fenomeno dell'AMR in medicina umana   | 129 |
| Il fenomeno dell'AMR in medicina veterinaria   | 135 |
| Il fenomeno dell'AMR in agricoltura  | 141 |
| Impegni politici internazionali per un approccio One Health                                | 142 |
| Gli strumenti terapeutici alternativi agli antibiotici                                     | 143 |
| <i>Capitolo 6. Tossinfezioni alimentari e sostanze tossiche veicolate da alimenti</i>      | 145 |
| La storia delle epidemie di colera   | 145 |
| Epidemie da <i>Escherichia coli</i> produttori di Shiga Tossina (STEC)                     | 147 |
| Altri patogeni batterici riscontrati in casi di tossinfezione di origine alimentare        | 153 |
| Rapporto tra Johne's disease (JD) e Crohn's disease (CD)                                   | 156 |
| Tossinfezioni alimentari di origine virale   | 161 |
| Le malattie parassitarie trasmesse da alimenti   | 162 |
| Segnalazioni di sostanze tossiche presenti negli alimenti                                  | 164 |
| <i>Capitolo 7. Nuovi strumenti per prevenire e combattere le epidemie</i>                  | 169 |
| Prevedere e prevenire la comparsa di nuove epidemie  | 169 |
| Sorvegliare il territorio e condividere le informazioni                                    | 173 |
| Storia della sorveglianza nell'Unione Europea  | 175 |
| Strumenti innovativi per la sorveglianza: l'intelligenza artificiale                       | 178 |
| Individuare e rispondere rapidamente ed efficacemente al pericolo insorto                  | 180 |
| <i>Note bibliografiche</i>   | 185 |
| <i>Glossario</i>   | 251 |
| <i>Sitografia</i>  | 255 |



## Prefazione

*Per non dimenticare le emergenze sanitarie ripercorriamo gli ultimi trent'anni della nostra storia sanitaria.*

*“Those who cannot remember the past are condemned to repeat it”*

George Santayana<sup>1</sup>

Il «ricordo» in alcuni può evocare un sentimento di struggente rimpianto nei confronti di quello che è stato e non c'è più. Tuttavia, ripercorrere gli eventi del passato, rievocando successi ed errori, è un'operazione che pur generando in noi sentimenti di soddisfazione o di delusione, in entrambi i casi, rappresenta un utile strumento per accrescere le nostre conoscenze e promuovere il progresso a tutti i livelli.

Queste pagine sono scritte con lo spirito di ripercorrere alcuni degli eventi sanitari più significativi accaduti a partire dall'ultimo decennio del XX secolo con l'obiettivo di cercare di spiegare - per quanto possibile - le loro origini, gli interventi sanitari adottati in funzione degli obiettivi e dei risultati raggiunti. Ho scelto questo periodo per due ragioni molto semplici: la prima è che gli eventi degni di essere raccontati si sono succeduti ad una velocità fino ad allora impensabile; la seconda motivazione è che in questo periodo si impose internet come strumento di connessione internazionale ed oggi grazie alle numerose applicazioni web-based disponibili è possibile raccogliere facilmente molte informazioni e documenti a supporto dei ricordi personali.

Prima di iniziare è bene precisare cosa si intende per emergenza sanitaria. Il WHO (World Health Organisation) definisce come emergenza sanitaria *“ogni situazione in cui il personale ed i mezzi disponibili in un determinato territorio risultano insufficienti all'attuazione di un efficace intervento sanitario. Si tratta di avvenimenti improvvisi che richiedono un'azione immediata ed efficace e che possono essere dovuti a cause epidemiche, naturali e tecnologiche”*<sup>2</sup>. Molto spesso queste emergenze sono di origine infettiva e *“derivano da interazioni dinamiche tra agenti infettivi in rapida evoluzione e cambiamenti nell'ambiente e nel comportamento dell'ospite che forniscono a tali agenti nuove nicchie ecologiche favorevoli”*<sup>3</sup>.

L'insorgenza di una situazione emergenziale è legata anche alle caratteristiche degli agenti patogeni che potenzialmente possono mettere in difficoltà le organizzazioni sanitarie. Per questo motivo segnalo anche la definizione di “malattia emergente” proposta dal WOA (World Organisation for Animal Health)<sup>4</sup> secondo il quale questo termine *“indica una nuova malattia, un'infezione o un'infestazione che compare in animali e che provoca un impatto significativo sulla loro salute o sulla salute pubblica e che deriva da: una mutazione di un agente patogeno noto o la sua diffusione in una nuova area geografica o in una nuova specie ospite o un agente patogeno precedentemente non conosciuto o una malattia diagnosticata per la prima volta”*<sup>5-6</sup>.

Riportare la definizione di un organismo sanitario veterinario di seguito a quello di un'organizzazione sanitaria umana era doveroso in quanto oggi il mondo scientifico è concorde nel ritenere che più del 60% degli agenti patogeni che causano malattie umane provengono da animali domestici o da animali selvatici e che il 75% delle malattie infettive umane emergenti hanno un'origine animale<sup>7-8</sup>.

Le malattie che gli animali possono trasmettere all'uomo sono chiamate zoonosi e il salto di specie degli agenti patogeni, responsabili di queste malattie, viene definito spillover. Tuttavia, per completezza di informazione è bene precisare che vi sono anche episodi di zoonosi inversa e cioè malattie che l'animale trasmette all'uomo e che poi questo è in grado di trasmettere agli animali<sup>9</sup>. Questo percorso a ritroso viene definito “spillback” e nel corso dei racconti faremo alcuni esempi.

Per completezza di informazione aggiungo che ho scritto questi racconti limitandomi a ragionare, tranne qualche eccezione, su alcune emergenze sanitarie a cavallo tra la medicina umana e la medicina veterinaria rispettando il principio “One Health”. Questo principio verrà richiamato molte volte nei racconti che seguiranno e per questo motivo vale la pena anticipare fin da ora il suo significato.

Secondo il WHO, “One Health” è un approccio alla progettazione e all'attuazione di programmi, politiche, legislazione e ricerca in cui più settori comunicano e lavorano insieme per ottenere migliori risultati in materia di salute pubblica<sup>10</sup>. L'approccio “One Health” è fondamentale per affrontare le minacce per la salute nell'interfaccia uomo, animale e ambiente.

La sua ultima definizione è stata sviluppata dal “One Health High Level Expert Panel” e fu diffusa il 1° dicembre 2021 per conto delle più importanti organizzazioni internazionali, quali: la Food and Agriculture Organization (FAO), il WOA, il United Nations Environment Programme (UNEP) e il WHO. La nuova definizione recita che *“One Health è un approccio integrato e unificante che mira a bilanciare e ottimizzare in modo sostenibile la salute delle persone, degli animali e degli ecosistemi. Essa riconosce che la salute degli esseri umani, degli animali domestici e selvatici, delle piante e dell'ambiente in generale (compresi gli ecosistemi) sono strettamente collegati e interdipendenti. L'approccio mobilita molteplici settori, discipline e comunità a vari livelli della società per lavorare insieme, per promuovere il benessere e affrontare le minacce alla salute e agli ecosistemi, affrontando nel contempo il bisogno collettivo di acqua, energia e aria pulita, cibo sicuro e nutriente, intervenendo sui cambiamenti climatici e contribuendo allo sviluppo sostenibile”*<sup>11</sup>.

Una definizione più sintetica, ma altrettanto efficace è quella proposta da Marion Bordier e collaboratori nel 2020; questi definiscono “One Health” come *“uno strumento essenziale per la gestione di problemi sanitari complessi che dovrebbero essere sviluppati passando da approcci isolati, settoriali e lineari, ad approcci sistemici e transdisciplinari che richiedono l'impegno di una vasta gamma di stakeholder provenienti da diversi settori professionali e di discipline appartenenti alla medicina, alle bioscienze, all'agronomia, alle scienze sociali e all'ingegneria”*<sup>12</sup>.

Ma torniamo alle motivazioni e agli strumenti utilizzati per questo lavoro. Raccontare è l'unico modo per non dimenticare; per le narrazioni mi sono avvalso, come punto di partenza, di due strumenti di informazione digitale nati alla

metà degli anni Novanta e presenti in internet. Si tratta di *Eurosurveillance* che è una rivista scientifica *peer-reviewed* nata nel 1995 e dedicata all'epidemiologia, alla sorveglianza, alla prevenzione e al controllo delle malattie trasmissibili<sup>13</sup> e di *ProMED* che è uno strumento per il monitoraggio delle malattie emergenti lanciato nel 1994 con lo scopo di diffondere tra la comunità internazionale eventi sanitari insoliti raccolti in maniera informale<sup>14</sup>.

Dagli anni in cui ha inizio questo racconto vi sono state molte segnalazioni di eventi più e meno importanti, spesso ripetuti nel tempo e nello spazio. Il loro elevato numero impedisce di ricordarli singolarmente ed elencarli tutti sarebbe un'operazione tediosa e inutile. Pertanto mi soffermerò su alcuni di loro che per frequenza e/o drammaticità e/o impatto, hanno lasciato un segno a vari livelli: epidemiologico, organizzativo, tecnologico, normativo, economico, sociale. I racconti saranno organizzati come resoconti contenenti osservazioni e commenti arricchiti da molte note bibliografiche attraverso le quali il lettore può approfondire gli argomenti trattati.

In conclusione, lo scopo è quello di ripercorrere gli ultimi trent'anni della nostra storia sanitaria e analizzare quegli eventi che nella loro drammaticità hanno in ogni caso contribuito al nostro progresso scientifico, tecnologico e sociale. Il testo, senza la pretesa di essere un'opera letteraria, persegue l'obiettivo di poter trasmettere alle nuove generazioni informazioni utili per capire gli eventi che le generazioni che le hanno precedute hanno vissuto e hanno dovuto affrontare e come le loro scelte e le loro decisioni abbiano trasformato la società e il modo di esercitare la professione sanitaria.

Verona, 1 gennaio 2024



## Una eziologia, due malattie: BSE e vCJD

*In questo capitolo tratteremo due malattie infettive emergenti non contagiose che hanno generato un intenso allarme sanitario e sociale. Entrambe le malattie sono sostenute da un agente infettivo non convenzionale, in quanto privo di materiale genetico, denominato Proteina Prionica (PrP), che era presente nelle farine di origine animale somministrate come alimento ai bovini e che poteva essere trasmesso all'uomo principalmente attraverso il consumo di carne.*

La carrellata sugli eventi che hanno coinvolto le due medicine, quella umana e quella veterinaria, negli ultimi decenni non poteva non cominciare con la descrizione di due malattie eziologicamente collegate tra loro che molto hanno inciso a livello sociale ed economico e che hanno messo a dura prova le capacità organizzative e gestionali dei sistemi di sanità pubblica europei. Stiamo parlando dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vCJD).

Siamo nel giugno del 1996 quando *Eurosurveillance* lanciò la notizia del legame eziologico, fino a quel momento solo sospettato, tra la BSE dei bovini e una variante della CJD nell'uomo<sup>1</sup>. Anche *ProMED* con il comunicato del 14 giugno lanciò lo stesso allarme<sup>2</sup>. Il sospetto esisteva da tempo e quando in aprile su *The Lancet* vennero pubblicati i risultati di uno studio eseguito su 10 casi umani di una forma atipica di CJD, manifestatisi tra il 1994 e il 1995<sup>3</sup> e classificati come variante della forma classica e quando a giugno su *Nature*<sup>4</sup> venne annunciata la trasmissione della BSE ai macachi, arrivò la temuta conferma.

A partire da queste date ci fu un incremento di interesse sull'argomento, ma per capire appieno gli eventi e l'impatto che ebbero sulla società e sull'economia è necessario partire dall'inizio della storia e quindi dalla comparsa nel Regno Unito, tra la fine del 1984 e i primi mesi dell'anno successivo, di una patologia fino a quel momento sconosciuta alla comunità scientifica; stiamo parlando della encefalopatia spongiforme bovina (BSE), più comunemente nota come "morbo della mucca pazza".

La BSE è una malattia neurodegenerativa dei bovini, non è contagiosa, ma è infettiva e letale ed è caratterizzata da un periodo di incubazione molto lungo, stimabile in 4-6 anni. La malattia è sostenuta da un agente infettivo non convenzionale, in quanto privo di materiale genetico, denominato "prione". Si tratta dell'isoforma patologica di una proteina normalmente presente nell'organismo che viene considerata il marker di infettività ed è in grado di far propagare lo stesso errore in altre molecole proteiche. Le proteine così modificate, a differenza di quelle fisiologiche, diventano resistenti alla degradazione da parte degli

enzimi lisosomiali e si accumulano all'interno delle cellule del sistema nervoso centrale causando le tipiche lesioni istologiche di tipo vacuolizzante e ne provocano la morte. La capacità infettante di queste proteine fu evidenziata da Stanley Prusiner nella prima metà degli anni Ottanta e questa scoperta gli valse il premio Nobel per la medicina che gli venne assegnato nel 1997<sup>5</sup>.

Come abbiamo detto, la malattia fu evidenziata per la prima volta nel Regno Unito nel dicembre del 1984<sup>6</sup>. Il primo caso confermato fu una bovina di proprietà di Peter Stent del Pitsham Farm nel Sussex (vacca 142) e alla fine di aprile del 1985, in quell'allevamento, morirono altre cinque vacche. Il campione di cervello della bovina 142 fu esaminato presso la Consultant Pathology Unit del Central Veterinary Laboratory inglese e a novembre del 1986 la malattia venne inquadrata come una "new neurological disorder in cattle" e nel giugno 1987 Gerald Wells la classificò come encefalite spongiforme bovina<sup>7</sup>.

Inquadrata la malattia dal punto di vista istopatologico, rimaneva da definire la causa e la fonte dell'infezione. La sintomatologia clinica e le lesioni erano simili ad una malattia che colpiva gli ovini denominata "scrapie" e per questa ragione le autorità sanitarie del Regno Unito pensarono ad una trasmissione della malattia dall'ovino al bovino. Questa ipotesi non allarmò il servizio sanitario britannico in quanto la scrapie era conosciuta da oltre 250 anni e non era considerata una malattia trasmissibile all'uomo<sup>8</sup>.

Dal primo caso, in pochi anni, la malattia acquisì una diffusione epidemica importante. Il numero di casi segnalati nel Regno Unito aumentò di anno in anno fino ad arrivare a 36.680 nel 1992 quando il problema raggiunse il suo apice<sup>9</sup>.

Come dicevamo, la scrapie era l'indiziato principale tuttavia non vennero escluse altre possibili cause tra cui un fenomeno tossico derivante dall'uso di prodotti chimici in agricoltura, o effetti avversi causati da farmaci veterinari, o contaminazione degli alimenti, tra cui i mangimi. Dopo il completamento di uno studio epidemiologico eseguito nel dicembre 1987 su quasi 200 mandrie colpite da BSE, tutte le possibili cause ad eccezione dei mangimi furono scartate<sup>10</sup>. Questo studio evidenziò che la proteina prionica presente nella farina di carne e ossa somministrata agli animali era la causa eziologica più probabile<sup>11</sup>.

L'utilizzo delle farine animali per l'alimentazione animale fu una scelta effettuata dal mondo zootecnico europeo a partire dagli anni Settanta del secolo scorso. Questa scelta aveva lo scopo di sostituire nella razione alimentare degli animali da reddito la farina di soia di importazione con le farine animali di produzione locale. Queste erano molto meno costose ed erano altrettanto ricche di proteine, inoltre avevano un altro grande vantaggio: erano prodotte con gli scarti della macellazione e con gli animali morti in allevamento che altrimenti avrebbero dovuto seguire onerose vie di smaltimento e invece con questo utilizzo si trasformavano da costo a importante risorsa.

I ricercatori associarono la comparsa della BSE alla modifica del processo di produzione di queste farine, rappresentato da una drastica riduzione dell'uso di solventi organici necessari per l'estrazione dei grassi e dall'abbassamento della temperatura di lavorazione<sup>12,13,14</sup>. Queste modifiche rendevano inefficace l'inatti-

vazione della proteina prionica, che così rimaneva in grado di propagare l'errore di struttura ad altre molecole proteiche.

### *La risposta da parte dei servizi veterinari britannici*

Inquadri gli aspetti eziologici e patogenetici, a distanza di quarant'anni dalla comparsa della malattia è naturale chiedersi: se la risposta che la comunità scientifica e le istituzioni attivarono nei suoi confronti fu adeguata, se furono fatti degli errori, se le istituzioni si comportarono in maniera trasparente, se l'evento insegnò qualcosa, e infine quali furono le iniziative normative nazionali e comunitarie e i riflessi istituzionali e sociali. Lo scopo di questo racconto è di ripercorrere le tappe delle due malattie e cercare di rispondere, per quanto possibile, a queste domande.

Affrontiamo la prima questione, quella dei ritardi. Se nel dicembre del 1987 la malattia venne definita dal punto di vista patogenetico, solo nel 1988 il Governo britannico prese i primi provvedimenti. Fu così che a giugno di quell'anno la malattia fu inserita nell'elenco di quelle per le quali vi era l'obbligo di notifica alle autorità sanitarie e nel luglio dello stesso anno venne proibito l'uso delle farine di carne e ossa, derivate da ruminanti, per la preparazione dei mangimi per i bovini.

Il primo provvedimento aiutò a definire con maggiore precisione la dimensione del problema e con il secondo si cercò di arrestarne la diffusione. Purtroppo però questa forma neurodegenerativa ha un lungo periodo di incubazione e dall'infezione alla comparsa dei primi sintomi sono necessari alcuni anni, in genere 4-6; pertanto i risultati di questi provvedimenti non potevano essere immediati. Fu così che l'apice del fenomeno venne raggiunto nel 1992, quattro anni dopo il bando delle farine di carne e ossa di ruminante dall'alimentazione dei bovini.

A partire dal 1992 le autorità britanniche si attendevano un netto miglioramento, cosa che però avvenne solo parzialmente in quanto, nonostante il bando delle farine, l'infezione continuò a serpeggiare.

L'insoddisfacente raggiungimento delle attese può essere spiegato dalla già citata lenta evoluzione della malattia che in alcuni casi poteva avere un periodo di incubazione più lungo di quello previsto, tuttavia la motivazione più accreditata era il fatto che rimase aperto il commercio delle fonti proteiche ottenute da ruminante per l'alimentazione di altre specie animali diverse dal bovino. Questa deroga vanificò in parte il successo del provvedimento in quanto, in maniera accidentale (carry over) all'interno degli stabilimenti di produzione dei mangimi, o in maniera fraudolenta, una certa quantità di farine di ruminante continuarono ad essere somministrate ai bovini. Furono necessari altri quattro anni prima che il bando diventasse pienamente efficace e questo fu possibile solo quando scattò il divieto assoluto di uso di tutte le farine di carne e ossa per tutti gli animali allevati per la produzione alimentare. Questo provvedimento venne adottato nell'aprile del 1996 e questa data non fu casuale, infatti coincise con la dimostrazione che la BSE era una zoonosi.

La notizia dei casi umani di vCJD e del legame di questa con la BSE allarmò i

britannici e fu così che su pressione dell'opinione pubblica caddero le resistenze della potente lobby dei produttori di mangimi che fino a quel momento si era opposta all'approvazione di provvedimenti legislativi che vietavano l'utilizzo assoluto delle farine animali.

### *Il riconoscimento della BSE come zoonosi*

Come abbiamo accennato, le autorità britanniche in un primo momento avevano scartato la possibilità che la BSE potesse essere una zoonosi; tuttavia per motivi precauzionali nel 1990 decisero ugualmente di implementare un sistema di sorveglianza sulle encefalopatie spongiformi umane al fine di verificare l'esistenza di un possibile legame tra la BSE e la Creutzfeldt-Jakob, che è una malattia neuro degenerativa rara e mortale dell'uomo. Questo compito fu affidato al National CJD Surveillance Unit<sup>15,16</sup>.

L'obiettivo primario di questo piano di sorveglianza era quello di identificare ogni cambiamento nelle caratteristiche della CJD che potesse essere collegato alla BSE e nel numero di aprile del 1996 della rivista *The Lancet* venne pubblicata la notizia che era stata identificata una variante giovanile della CJD (vCJD) e che non si poteva escludere un legame tra le due malattie<sup>17</sup>. Dal 1994 al 2016, anno in cui si verificò l'ultimo caso, nel Regno Unito furono individuati 178 episodi di malattia riferibili alla vCJD<sup>18</sup> tutti mortali<sup>19,20,21</sup> e l'apice del problema venne raggiunto nel 2000<sup>22,23</sup>.

È trascorso più di un quarto di secolo da quando ci fu la prima segnalazione e venne avanzata l'ipotesi di un legame tra le due malattie; oggi questa ipotesi è confermata da un ampio corpus di prove sperimentali, basate principalmente su modelli animali. Un resoconto completo di quello che è successo lo si può leggere nella review di Ritchie pubblicata nel 2021<sup>24</sup>.

Un primo commento che si può fare nell'evoluzione delle due malattie è che mentre nel bovino il picco fu registrato nel 1992, quattro anni dopo il bando parziale delle farine di ruminante per l'alimentazione dei bovini, nell'uomo fu registrato nel 2000, quattro anni dopo il bando completo delle farine di carne e ossa utilizzate per l'alimentazione di tutti gli animali da produzione. In entrambi i casi ci vollero 4 anni per invertire la curva e cominciare a vedere i primi risultati dei provvedimenti adottati.

### *Attribuzione di responsabilità e interessi concorrenti*

Nel lungo intervallo di tempo che va dalla comparsa della malattia alla dimostrazione che si trattava di una zoonosi (1985-1996), senza ombra di dubbio ci fu un conflitto di interessi tra sanità pubblica e mondo della produzione. La politica cercò di mediare provando a servire due padroni, ma come sempre avviene in questi casi contentò entrambi.

Il problema di fondo di questa situazione era legato al fatto che nel Regno Unito, come in altri Paesi dell'Unione Europea, le competenze sulla sanità animale e sulla sicurezza alimentare erano e sono tuttora affidate al Ministero dell'Agricoltura e non a quello della Salute, come avviene invece in Italia. Questa scelta

può comportare un chiaro conflitto di interessi, in quanto la salute dei cittadini viene affidata ad un Ministero che ha come compito primario quello di sostenere gli interessi della produzione.

Purtroppo dobbiamo osservare che il salto di qualità nella gestione della BSE avvenne solo dopo il 1996, quando fu dimostrato che la malattia era una zoonosi; e su questa evidenza possiamo commentare che spesso il diritto alla salute delle persone diventa prioritario solo nell'emergenza, mentre in altri momenti viene ignorato e sacrificato alla logica dell'economia di mercato. Fu così che, quando l'emergenza divenne di dominio pubblico, le autorità britanniche furono accusate di aver favorito i produttori a scapito dei consumatori e le istituzioni pubbliche persero il rispetto dei media e dei cittadini. Tuttavia nonostante queste accuse il governo britannico non mutò l'attribuzione delle competenze che ancora oggi rimangono affidate allo stesso Ministero.

### *Il sospetto di un rischio legato agli alimenti per l'infanzia*

In quegli anni ad aumentare la preoccupazione della popolazione del Regno Unito contribuì l'annuncio fatto nel 2000 da Robert Will, direttore del National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, che affermò che in passato gli omogeneizzati potevano essere stati contaminati dal prione<sup>25</sup>. L'ipotesi nacque dall'evidenza che negli anni Ottanta nel Regno Unito, dopo la rimozione dei tagli principali dalle mezzene dei bovini macellati, la carne attaccata all'osso veniva separata meccanicamente attraverso un procedimento industriale che permetteva di recuperare la maggior quantità possibile.

Il timore dei funzionari della sanità era legato alla dimostrazione, avvenuta nel 1997, della presenza del prione nel tessuto nervoso vicino al midollo spinale<sup>26</sup> e dal fatto che la separazione meccanica poteva aumentare il rischio di contaminazione della carne<sup>27</sup> e quindi di trasmissione della malattia all'uomo. Questa preoccupazione era supportata dalla presenza, durante il periodo 1983-1988, di carne di manzo recuperata meccanicamente negli alimenti per l'infanzia. Per fortuna nel Regno Unito la carne bovina separata con questo procedimento era un prodotto in calo di popolarità già prima della comparsa della BSE e l'introduzione dei regolamenti del 13 novembre 1989<sup>28,29</sup>, che vietavano in Inghilterra e Galles l'introduzione nella filiera alimentare umana di materiale specifico a rischio per BSE, l'avevano resa ancora meno attraente.

Per fortuna la preoccupazione della presenza del prione negli alimenti destinati all'infanzia si dimostrò infondata in quanto, se fosse entrato veramente nella catena di produzione degli omogeneizzati, ci sarebbero stati ben più dei 178 casi mortali registrati nel Regno Unito durante il corso dell'epidemia.

### *Le prime iniziative legislative adottate a livello di Unione Europea*

A livello europeo la Commissione iniziò ad occuparsi del problema BSE quando venne confermato il ruolo epidemiologico della farina di carne e ossa e a luglio 1989 furono adottate le prime misure di contenimento a protezione del patrimonio zootecnico degli Stati membri<sup>30</sup>.

L'ampia normativa europea su questa malattia prese avvio nella sua emanazione con la decisione 89/469<sup>31</sup> del 28 luglio 1989, con la quale vennero introdotte restrizioni alla spedizione di bovini vivi nati anteriormente al 18 luglio 1988 (data del bando parziale delle farine destinate ai bovini) o da vacche infette, dal Regno Unito verso gli Stati membri. La decisione della Commissione Europea di indicare questa data era motivata dalla convinzione che il rischio di introdurre animali infetti fosse contenuto per soggetti nati dopo il bando delle farine di carne e ossa utilizzate per l'alimentazione dei bovini. Tuttavia con successiva decisione del 7 febbraio 1990<sup>32</sup> la Commissione Europea modificò la valutazione del rischio, in quanto si rese conto che il bando non era pienamente efficace e limitò l'importazione ai vitelli destinati all'ingrasso di età inferiore ai sei mesi, poiché venne stimato poco probabile che questi fossero in grado di trasmettere l'infezione, a meno che non fossero nati da madri infette o fossero stati esposti all'agente patogeno della malattia tramite mangimi infetti.

Un terzo intervento fu adottato il 22 marzo 1990 quando la Commissione Europea modificò a titolo temporaneo la direttiva 82/894 del Consiglio Europeo concernente la notifica delle malattie degli animali all'interno della Comunità e rese obbligatoria la denuncia della BSE<sup>33</sup>, cosa che il Regno Unito aveva già introdotto nel 1988; questo obbligo divenne definitivo il 30 luglio del 1992<sup>34</sup>. Dopo la notifica obbligatoria, anche altri Paesi dell'Unione Europea come la Francia, l'Irlanda e il Portogallo segnalavano casi di BSE e con loro anche un Paese dell'area economica europea come la Svizzera<sup>35</sup>. Tutte queste segnalazioni dimostrarono che il problema non era solo britannico e d'altra parte non poteva essere diversamente. Tuttavia nessun Paese registrò un numero di casi pari a quello registrato nel Regno Unito; la spiegazione di ciò può essere ricercata nel fatto che ogni nazione aveva adottato in autonomia dei sistemi di produzione di queste farine con prestazioni differenti sulla capacità di inattivare l'agente della BSE.

Per ovviare all'eterogeneità dei processi produttivi, la Commissione Europea nel 1994, uniformò le procedure all'interno dell'Unione<sup>36</sup>. Considerando che la responsabilità della procedura di produzione di queste farine era la causa della malattia e che ciò era noto fin dal 1987, il ritardo nell'emanazione della decisione fu ingiustificabile.

Continuando nella carrellata dei provvedimenti adottati dall'Unione Europea, arriviamo al 9 aprile del 1990 quando la Commissione adottò la decisione 90/200<sup>37</sup> che stabiliva misure di restrizione nell'invio di determinati tessuti e organi bovini dal Regno Unito verso gli Stati membri. Questa decisione anticipò la dimostrazione del ruolo zoonotico della BSE e venne adottata come clausola di salvaguardia. La decisione contemplò anche i tessuti e gli organi destinati alla produzione di medicinali o di cosmetici.

Dall'aprile del 1990 passò un altro lungo periodo di riflessione e solo nel giugno del 1994 la Commissione Europea vietò in tutti gli Stati membri la somministrazione ai ruminanti di farine proteiche derivate da tessuti di mammiferi. La decisione non fu facile infatti, come era avvenuto in Regno Unito, vi furono

resistenze in quanto il divieto andava a cozzare contro gli interessi economici delle imprese agroalimentari degli Stati membri che con questa decisione vedevano lievitare i costi di produzione. Per rendere meno problematico il divieto, la Commissione Europea permise una deroga a quegli Stati in grado di distinguere le proteine animali derivate da ruminanti da quelle derivate da altre specie<sup>38</sup>. Decisione discutibile visto che nel Regno Unito si era dimostrata inadeguata in quanto la metodica diagnostica adottata in quegli anni, basata sulla ricerca dei costituenti di origine animale mediante microscopia ottica, aveva dimostrato una bassa capacità discriminatoria e non aveva impedito l'esclusione dalla catena alimentare dei bovini le farine proteiche derivate da tessuti di ruminanti.

Nel 1996, con la dimostrazione che la malattia era una zoonosi e a seguito dei timori dei consumatori, scoppiò la crisi del mercato della carne bovina. A questo punto l'Unione Europea intervenne con misure a sostegno del reddito degli operatori del settore zootecnico e finanziò l'eliminazione degli animali ritenuti a rischio di malattia. Il costo totale di questa operazione per il periodo 1996-2000 ammontò alla considerevole cifra di 4,7 miliardi di euro e il Regno Unito con il 43,7 % fu il maggiore beneficiario della spesa comunitaria<sup>39</sup>.

Nel Regno Unito nella seconda metà degli anni Novanta si registrò un incremento annuo di casi di vCJD nell'uomo mentre nello stesso periodo il numero di casi di BSE nei bovini era in costante calo. Infatti nel 1993, quattro anni dopo il bando parziale delle farine di ruminante, la curva dei contagi nei bovini iniziò lentamente a decrescere<sup>40</sup> e la discesa divenne più accentuata 4 anni dopo il bando completo avvenuto nel 1996; i motivi sono già stati spiegati. Se ce ne fosse stato bisogno, questa evidenza era la dimostrazione del ruolo delle farine di ruminante e del prione nella trasmissione e nella patogenesi della malattia.

Quando il 20 marzo 1996 il governo britannico informò la Commissione Europea del legame tra la vCJD e la BSE, essa si attivò celermente inasprendo i provvedimenti precauzionali e il 27 marzo 1996 introdusse l'embargo totale di spedizione di bovini vivi e di tutti i prodotti di origine bovina dal Regno Unito verso gli Stati membri<sup>41</sup>.

Inoltre nel novembre dello stesso anno il Consiglio dell'Unione Europea, preoccupato del rischio sanitario per i propri cittadini, chiese a tutti gli Stati membri l'esecuzione di un programma di monitoraggio e di controllo delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (TSE) negli esseri umani, applicando criteri uniformi in modo da avere dati comparabili. Sollecitò inoltre l'attivazione di un adeguato coordinamento tra tutti gli enti interessati, compresi i comitati istituiti dalla Commissione Europea<sup>42</sup>.

### *La stima dell'impatto della malattia come causa di morte nell'uomo*

Nel 1997, alla luce di due nuove pubblicazioni apparse su *Nature*<sup>43,44</sup>, il mondo scientifico iniziò ad interrogarsi sul possibile impatto che avrebbe potuto avere la malattia sull'uomo<sup>45,46</sup>. La risposta a questa domanda la si può trovare in *Eurosurveillance*<sup>47</sup>, quando la rivista divulgò i dati pubblicati da *Nature* il 10 agosto 2000<sup>48</sup>. Lo studio prevedeva come scenario peggiore, nel Regno Unito, un nume-

ro compreso tra 63mila e 136mila decessi. Questa previsione era notevolmente inferiore rispetto a quella fatta in studi precedenti ed era motivata dal fatto che gli autori ritenevano che esistesse una predisposizione genetica a contrarre la malattia e che la popolazione sensibile fosse solo quella omozigote per la metionina al codone 129<sup>49</sup>, e stimò che questa condizione coinvolgeva il 40% della popolazione britannica. Infatti tutti i casi clinici fino allora testati si trovavano in quella situazione, ma nel 2006 la vCJD fu evidenziata anche negli omozigoti per la valina sempre del codone 129<sup>50,51</sup>. Infine nel 2018 fu segnalato il primo paziente eterozigote metionina/valina morto per vCJD nel 2016<sup>52</sup>. In conclusione si poteva affermare che l'intera popolazione del Regno Unito era a rischio.

L'identificazione della vCJD in un individuo eterozigote m/v non fu inaspettata perché prove sperimentali precedenti eseguite in modelli murini transgenici umanizzati indicavano che altri genotipi oltre agli omozigoti m/m e v/v erano suscettibili all'infezione nei confronti dell'agente BSE, anche se con periodi di incubazione più lunghi<sup>53</sup>. Questa situazione avrebbe potuto influire sulla comparsa della forma clinica che da giovanile avrebbe potuto manifestarsi anche nelle persone adulte, con più di 65 anni. Aspetto questo che all'inizio era escluso.

A posteriori, visto che i decessi furono in totale 178, possiamo affermare che le previsioni furono sovrastimate e che questi studi statistici di prospettiva vanno sempre valutati con prudenza. I numeri dei decessi annunciati non contribuirono certamente a rasserenare il clima che in quel momento si era instaurato nell'opinione pubblica.

A partire dal 1996 la Commissione Europea, allarmata dalla crisi generata dalla dimostrazione zoonotica della BSE, decise di elaborare una nuova normativa comunitaria in materia alimentare per garantire che sul mercato venissero immessi unicamente prodotti sicuri. La nuova politica sanitaria faceva perno sul controllo della catena alimentare partendo dal produttore per arrivare al consumatore ("farm to fork") attraverso una verifica di tutte le fasi produttive. La responsabilità di questo controllo non era più affidata esclusivamente ai medici veterinari quali organi ufficiali di vigilanza, ma coinvolgeva in primo luogo il produttore a cui spettava il compito primario per la fornitura di prodotti sicuri. La sicurezza, per le grandi aziende, doveva essere certificata attraverso un sistema basato sull'analisi dei pericoli e sul controllo dei punti critici durante tutte le fasi di produzione. Questo sistema venne indicato con l'acronimo HACCP dall'inglese Hazard Analysis and Critical Control Points.

La strategia Farm to Fork, allora avviata, è stata recentemente rilanciata ed oggi è al centro del Green Deal europeo<sup>54,55,56</sup> che mira a rendere i sistemi alimentari equi, sani e rispettosi dell'ambiente.

Ma facciamo un passo indietro. Il primo documento elaborato dalle istituzioni europee in tema di sicurezza alimentare fu il Libro Verde della Commissione Europea<sup>57</sup> che fu pubblicato nel 1997, seguito dal Libro Bianco del 2000<sup>58</sup>. Questi due documenti hanno rappresentato le linee di indirizzo per la stesura di una nuova normativa comunitaria che si concretizzò con l'approvazione del Regolamento 178/2002 (General Food Law)<sup>59</sup>.

A dicembre 1997<sup>60</sup> le autorità del Regno Unito annunciarono che era stata rilevata un'infettività da encefalopatia spongiforme bovina nel tessuto dei gangli vicini al midollo spinale, pertanto dal 16 dicembre 1997 entrò in vigore il divieto di commercializzare carne bovina con l'osso<sup>61</sup>. Nello stesso anno la Commissione Europea vietò l'uso di materiale specifico a rischio (SRM), principalmente cervello, occhi e midollo spinale<sup>62</sup> e proibì l'impiego delle ossa della testa e della colonna vertebrale di bovini, ovini e caprini per la produzione di carni separate meccanicamente e tutto questo venne ribadito nell'art. 9, comma 2 del Regolamento 999/2001<sup>63</sup>.

#### *La sicurezza dei lavoratori nei laboratori dei centri di ricerca*

Il 26 novembre 1997 alla luce dell'evidenza che il prione era un agente zoonotico la Commissione emanò la direttiva 97/65<sup>64</sup> con lo scopo di proteggere i lavoratori dei centri di ricerca nei confronti di possibili rischi di contaminazione. Fu così che il prione fu classificato come agente patogeno appartenente al gruppo di rischio 3, cioè un "agente che può causare malattie gravi in soggetti umani e costituisce un serio rischio per i lavoratori; l'agente biologico può propagarsi nella comunità, ma di norma sono disponibili efficaci misure profilattiche o terapeutiche"<sup>65,66</sup>.

La pericolosità di questo agente infettivo in ambiente lavorativo fu confermata dall'evento registrato in Francia nel 2010, dove una giovane tecnica di laboratorio di nome Emilie Jaumain sviluppò una malattia neurologica grave e fatale dopo essere stata accidentalmente esposta ai prioni. Il caso fu riportato in un post di *ProMED* del 10 gennaio 2021<sup>67,68</sup>. L'incidente avvenne nel maggio 2010, quando la tecnica di laboratorio aveva 24 anni. Secondo il rapporto pubblicato mercoledì 2 luglio 2020 sul *New England Journal of Medicine*<sup>69</sup>, la donna aveva lavorato con campioni di tessuto cerebrale di topi infettati da prioni della BSE. Mentre stava usando le pinze per maneggiare i campioni, si era accidentalmente punta il pollice e la pinza aveva attraversato il doppio paio di guanti in lattice causando sanguinamento.

Nel novembre del 2017, la donna iniziò a provare un dolore lancinante al collo e alla spalla destra, che in seguito si diffuse al lato destro del corpo. Un anno dopo, nel novembre del 2018, i medici esaminarono un campione del suo liquido cerebrospinale e il risultato fu negativo, ma nel gennaio del 2019 la donna iniziò a manifestare sintomi di depressione, ansia, disturbi della memoria e allucinazioni visive. Nel marzo dello stesso anno i campioni del suo liquido cerebrospinale e del sangue risultarono positivi per la variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob. La donna morì nel giugno del 2019 all'età di 33 anni, 9 anni dopo l'incidente e 19 mesi dopo la comparsa dei primi sintomi.

Il periodo di incubazione della malattia nella donna fu molto lungo, ma questo non deve meravigliare in quanto uno studio francese segnalò che nella specie umana il periodo di incubazione poteva essere più lungo rispetto alla specie bovina<sup>70</sup>.

Un caso analogo era stato registrato in Italia, tuttavia di questa notizia riportata nell'articolo del *New England Journal Medicine* del 2020<sup>71</sup>, e citata come

comunicazione personale, non ho trovato altri riscontri e conferme, almeno fino al 23 ottobre 2021 quando il prof. Maurizio Pocchiari, che era la fonte dell'informazione, riferì in un'intervista a Margherita De Bac del *Corriere della Sera* di una probabile vittima italiana morta nel 2016 per la variante della CJD<sup>72</sup>. La vittima aveva avuto contatti in laboratorio con materiale infetto, ma non si è mai capito come potesse essersi contaminata.

L'ultima segnalazione di incidenti di laboratorio fu quella pubblicata da *ProMED* il 6 dicembre 2021<sup>73</sup>. Il post riprese il contenuto di un articolo pubblicato su *Le Monde* il 30 novembre, che richiamava a sua volta un articolo pubblicato su *Science* il 28 luglio 2021<sup>74</sup>. Nel caso citato la variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob aveva ucciso un tecnico di laboratorio in pensione dell'Istituto Nazionale di Ricerca per l'Agricoltura, l'Alimentazione e l'Ambiente (INRAE) di Tolosa che aveva lavorato a contatto con tessuti biologici infetti da prioni. Tuttavia non è chiaro se il paziente avesse contratto la malattia sul posto di lavoro, se così fosse, sarebbe il secondo caso in Francia dopo quello di Emilie Jaumain.

#### *Le trasfusioni di sangue ed emoderivati come possibile causa di trasmissione interumana*

Agli inizi degli anni Novanta, il Comitato consultivo per l'encefalopatia spongiforme del Regno Unito si interrogò anche sul possibile rischio di trasmissione della malattia attraverso le trasfusioni del sangue e degli emoderivati e ritenne prudente intervenire per limitarlo. Fu così che il Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) raccomandò al governo del Regno Unito di prendere in considerazione la pratica della leucodeplezione del sangue e degli emoderivati<sup>75</sup>. Nel Regno Unito questa misura entrò in vigore nel 1999 e si dimostrò molto efficace nel prevenire la trasmissione della malattia<sup>76,77</sup>.

Anche la Commissione Europea affrontò il problema ed emanò la Direttiva 2002/98 sulla sicurezza e la qualità del sangue e degli emoderivati<sup>78</sup>. La Direttiva entrò in vigore nel febbraio 2003 e gli Stati membri ebbero tempo fino al 2005 per recepirla. L'informazione di questa iniziativa fu riportata su *Eurosurveillance* del 2003 e fu diffusa dal comunicato stampa del Commissario europeo per la salute David Byrne<sup>79, 80</sup>.

La preoccupazione delle istituzioni sul rischio di trasmissione dell'infezione con l'uso degli emoderivati trovò conferma nel 2003 quando nel Regno Unito venne segnalato il primo caso di vCJD associata a questo intervento<sup>81</sup>. Il paziente, che morì nell'autunno del 2003, ricevette sangue da un donatore infetto, durante un'operazione nella prima metà del 1996, quindi prima dell'entrata in vigore della pratica della leucodeplezione. A quel tempo né il donatore né il ricevente mostravano segni di malattia. Il donatore si ammalò nel 1999 e successivamente morì. Il ricevente si ammalò all'inizio del 2003 e i test post mortem confermarono la diagnosi di vCJD in entrambe le persone. Sebbene non vi sia un nesso causale comprovato tra i due casi, la possibilità che la trasfusione di sangue sia stata la via dell'infezione fu considerata molto probabile anche perché, dopo questo, altri casi nel Regno Unito furono associati a tale pratica<sup>82,83,84,85</sup>. Oggi il rischio di trasmissione della malattia attraverso l'impiego di emoderivati è ampiamente

dimostrato<sup>86</sup>. Inoltre è stato evidenziato che i donatori infetti da vCJD possono presentare un'infettività significativa nel sangue almeno 16-39 mesi prima della comparsa dei sintomi di malattia e i periodi di incubazione tra la trasfusione e l'insorgenza dei sintomi clinici possono variare da 6,5 a 8,5 anni<sup>87</sup>.

### *L'aumento dell'allerta all'interno dell'Unione Europea e inizio dello stato di crisi*

Come abbiamo detto in precedenza le istituzioni europee a partire dal luglio 1989 iniziarono ad emanare varie disposizioni nei confronti di questa malattia, in quanto ritennero opportuno adottare norme uniformi in tutta la Comunità Europea. I provvedimenti legislativi all'inizio furono frammentari, fino all'emanazione nel 2001 di un regolamento organico che venne più volte modificato nel tempo per attualizzarlo alla situazione epidemiologica del momento<sup>88</sup>.

Nei primi anni gli Stati membri dell'Unione Europea, ad eccezione del Regno Unito, impostarono i controlli sulla base di un sistema di sorveglianza passiva o sindromica. Questa si basava sulla raccolta di informazioni relative alla frequenza della malattia utilizzando le notifiche di casi sospetti o confermati. Questo fu possibile in quanto nel marzo 1990 la Commissione Europea aveva introdotto l'obbligatorietà della notifica della malattia all'interno della Comunità.

Nel 2000 la Commissione Europea decise però di affiancare alla sorveglianza passiva la sorveglianza attiva. Quest'ultima doveva essere organizzata mediante programmi pianificati da eseguirsi sulla popolazione bovina su base campionaria, come previsto dalla decisione del 23 aprile 1998<sup>89</sup> e avrebbe dovuto iniziare il 1° gennaio 2001<sup>90</sup>. Essa prevedeva controlli sulle due categorie di animali considerate a maggior rischio: quelli rinvenuti morti in azienda e quelli sottoposti a macellazione d'urgenza, ma ci fu un imprevisto. Infatti il 17 dicembre 1999 venne segnalato il secondo caso di vCJD in Francia<sup>91</sup>. Si trattava di una donna di 36 anni che non era mai stata nel Regno Unito. Questo fatto convinse la Francia ad anticipare di un anno l'esecuzione del piano di sorveglianza attiva. Il riscontro di questo secondo caso di vCJD e l'incremento dell'incidenza dei casi di BSE rilevato in Francia nel 2000<sup>92</sup>, grazie proprio al piano di sorveglianza attiva, scatenò i timori dei consumatori francesi sulla sicurezza della carne bovina di produzione nazionale<sup>93</sup>; a posteriori possiamo affermare che l'apprensione non fu fuori luogo, visto che la Francia con 27 casi di vCJD fu il secondo paese più colpito dopo il Regno Unito<sup>94,95</sup>.

La grave situazione sanitaria francese impressionò l'opinione pubblica europea e ciò indusse la Commissione Europea ad abbandonare il progetto di sorveglianza attiva su base campionaria ed attuare invece il controllo sistematico su tutti i bovini macellati.

Fu così che con la Decisione 2000/764 del 29 novembre 2000<sup>96</sup> la Commissione Europea decise di sottoporre ai test diagnostici rapidi per la BSE tutti i bovini macellati all'interno dell'Unione Europea di età superiore ai 30 mesi a partire dal 1° gennaio 2001; successivamente, dal 12 settembre 2001, per maggiore precauzione, questo limite venne abbassato a 24 mesi. Inoltre, affinché la norma fosse vincolante e di immediata applicazione in tutti gli Stati membri, la

Commissione approvò in tutta fretta il Regolamento 2777/2000 del 18 dicembre 2000<sup>97</sup> che ribadiva le stesse disposizioni della Decisione precedentemente citata.

In Italia i controlli sistematici al macello dei bovini nei confronti della BSE iniziarono nei primi giorni del 2001<sup>98</sup> e il primo caso autoctono venne segnalato quasi subito. Si trattava di una vacca di razza Frisona nata nel 1994, proveniente da un allevamento di Pontevedico, nel Bresciano ai confini con il Cremonese. La notizia venne diffusa il 13 gennaio<sup>99</sup>. L'impatto mediatico fu drammatico, da subito si registrò un brusco calo dei consumi di carne bovina e ciò segnò l'inizio di una crisi che coinvolse l'intero settore. Da subito i macellai lanciarono l'allarme del crollo dei consumi. Leggiamo su *Repubblica.it* del 13 gennaio "Certo è che questa mucca pazza si avvia ad essere la peste del secolo"<sup>100</sup>; "È noto che le vendite sono calate del 40 per cento negli ultimi mesi, con una perdita di circa 300 miliardi (di lire). La gente non si fida più"<sup>101</sup>. A nulla servirono le parole rassicuranti, con l'intento di abbassare la tensione, rivolte agli italiani dal Ministro della sanità, Umberto Veronesi, "Non c'è nessun pericolo"<sup>102</sup> e del premier, Giuliano Amato "Italiani state tranquilli. Era prevedibile che, tra gli animali più vecchi, prima o poi saltasse fuori qualche caso. Siamo in una delle situazioni migliori d'Europa"<sup>103</sup>; anche perché a fare da contraltare ci pensò il Ministro dell'Agricoltura, Alfonso Pecoraro Scanio il quale, intervistato da Radio Popolare, si espresse con una frase infelice ripresa dai media nazionali: "Non posso mettere la mano sul fuoco per quel che riguarda il latte. In una materia così delicata è difficile essere certi e bisogna usare la massima cautela"<sup>104</sup>. Apriti cielo! L'infelice affermazione non fece altro che aumentare il panico nell'opinione pubblica e non c'è da meravigliarsi, visto che il latte è un alimento consumato preferibilmente dai bambini. Subito da Bruxelles la portavoce della Commissione Europea, Beate Gminder, fece sapere che il Comitato scientifico escludeva che la trasmissione della malattia potesse avvenire attraverso il latte e sempre su *Repubblica.it* del 15 gennaio leggiamo: "Non vogliamo scatenare l'allarme soltanto perché abbiamo cominciato delle ricerche - disse - vogliamo conoscere meglio la malattia ed è per questo che stiamo studiando anche il latte"<sup>105</sup>.

Il dubbio sul possibile ruolo di questo alimento come possibile causa di trasmissione della malattia nasceva dal fatto che la PrP Sc era stata rilevata nel latte di pecore infette da scrapie, anche negli stadi preclinici della malattia<sup>106</sup> e quindi non si poteva escludere a priori che non succedesse la stessa cosa nei bovini. Tuttavia la proteina prionica non fu mai rilevata nel latte bovino e ad oggi non ci sono prove su un suo coinvolgimento nei confronti della vCJD.

### *L'apice della crisi e i test diagnostici post mortem e intra vitam*

L'11 gennaio 2001, all'apice della crisi, il governo italiano stanziò 300 miliardi di lire per smaltire le farine animali e le parti a rischio BSE dei bovini già macellati e ammassati nei mattatoi<sup>107</sup>; inoltre approvò un decreto legge per accelerare l'eliminazione degli animali più vecchi ritenuti, giustamente, a maggior rischio di malattia. Gli animali vennero abbattuti e distrutti senza eseguire il test e questo comportamento era permesso dal Regolamento 2777/2000<sup>108</sup>. Gli allevatori furono indennizzati dallo Stato secondo i valori di mercato. Dietro a questa scelta

c'era anche la volontà di evitare il rischio di uno stillicidio di animali positivi ai test che non avrebbe fatto altro che aumentare la tensione nell'opinione pubblica. Con questo decreto vennero abbattuti migliaia di capi bovini e non sapremo mai la vera prevalenza della malattia in Italia in quegli anni.

I test rapidi *post mortem* per la diagnosi di BSE furono eseguiti attraverso il prelievo al macello o su animale morto in allevamento del tronco encefalico contenente l'obex, che è la porzione dove si accumula la proteina prionica patologica<sup>109</sup>.

Le modalità per il prelievo *post mortem* sono indicate nelle nuove "Linee Guida" emanate dal Ministero della Salute. Figura 1: visione dorsale (a) e laterale (b) del tronco encefalico. Linea A-A: midollo allungato a livello dell'obex. Linea B-B: midollo a livello dei peduncoli cerebellari caudali. Linea C-C: tronco encefalico a livello dei collicoli rostrali<sup>110,111</sup>.

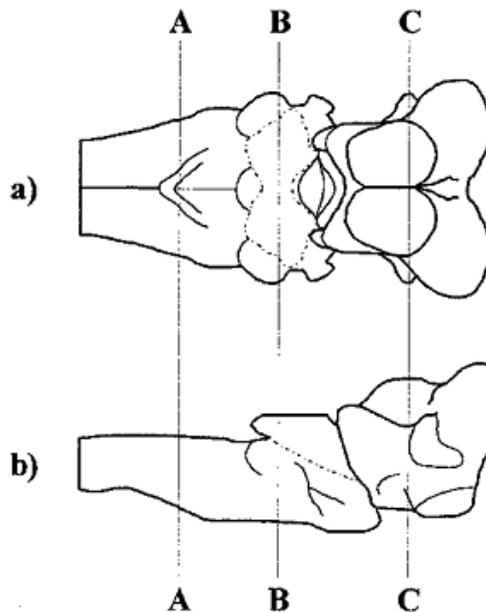


Fig. 1 - Visione dorsale (a) e laterale (b) del tronco encefalico

In quel periodo mentre i servizi veterinari erano tutti protesi a controllare la malattia attraverso l'esecuzione dei test *post mortem* su tutti gli animali macellati e morti in azienda, sul mercato fece la sua comparsa un test diagnostico denominato Bse Plus Test da applicarsi *intra vitam*.

Questo test, secondo le indicazioni della ditta produttrice, avrebbe consentito l'identificazione degli animali infetti da prioni in fase preclinica. Il test prevedeva la ricerca di anticorpi nei confronti delle prionine. Queste proteine, sempre se-

condo l'azienda produttrice, erano presenti nel sangue dei soggetti malati nelle fasi precoci di malattia ed erano invece assenti negli animali sani; la loro presenza avrebbe indotto l'organismo dell'animale a produrre anticorpi specifici. Secondo questa teoria gli anticorpi endogeni anti-prionina rappresentavano pertanto un marker per la diagnosi precoce intra vitam della BSE ed è proprio sul rilievo di questi anticorpi che si basava il kit proposto.

L'efficacia di questo strumento sollevò molti dubbi nel mondo scientifico e per questa ragione fu eseguito un attento studio sulle sue prestazioni e i risultati furono chiari nel dimostrare che la teoria delle prionine era infondata<sup>112</sup> e che il test era assolutamente inutile. Il kit ebbe vita breve e sparì dal commercio. Tuttavia c'è da osservare che, se il test avesse funzionato, ci sarebbe stato un problema di sanità pubblica: il suo libero utilizzo avrebbe comportato la perdita del controllo della malattia a seguito del possibile occultamento degli animali positivi al test da parte degli allevatori scorretti, con il fine di evitare le restrizioni e gli abbattimenti previsti dalla legge.

### *La comunicazione del rischio ed evoluzione della malattia*

Per quanto riguarda la comunicazione della malattia i media non aiutarono a fornire informazioni corrette. Ad ogni morte di una persona anziana a seguito della CJD annunciavano la comparsa della variante anche in Italia. Questi annunci non fecero altro che far crescere i timori nell'opinione pubblica, preoccupata dal rischio di diffusione della malattia.

In Italia si verificò un solo caso umano confermato, fu registrato in Sicilia nel febbraio 2002 e coinvolse una ragazza di 25 anni di Trapani<sup>113,114</sup>. Oltre a questo, l'ECDC segnalò un caso sospetto nel 2016 di cui però non ho trovato altri riscontri<sup>115</sup>. Forse si trattava del caso riportato dal prof. Pocchiari di cui abbiamo già detto. In entrambi i casi l'indagine epidemiologica non fu in grado di fornire informazioni sull'origine della contaminazione.

Il culmine dei timori dell'opinione pubblica italiana venne raggiunto con il bando della fiorentina con osso, imposto a partire dal 1° aprile 2001 a seguito del ritrovamento del primo animale positivo<sup>116</sup>. La fiorentina con l'osso di animali con più di 12 mesi e meno di 24 tornò sulle tavole italiane solo nel 2006 e questo divieto venne definitivamente eliminato il 22 aprile 2008.

Come già detto, a partire dal gennaio 2001 tutti i bovini macellati in Italia vennero testati per BSE prima di essere immessi al libero consumo e dal 2001 al 2013, anno in cui terminò il vincolo del controllo su tutti i capi macellati, furono eseguiti oltre 7 milioni di test e 145 bovini furono confermati positivi<sup>117,118,119</sup>. La spesa che lo Stato dovette sostenere per questa attività fu di oltre 100 milioni di euro<sup>120</sup>.

In qualità di direttore delle sezioni territoriali di Verona e Vicenza dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, venni coinvolto quasi subito nella gestione locale della malattia. Infatti il 25 gennaio 2001 il laboratorio di Istopatologia di Legnaro (PD) dell'Istituto diffuse la notizia del ritrovamento di quello che venne erroneamente definito il secondo caso italiano. Essendo stato trovato

ad Albaredo d'Adige in un allevamento in provincia di Verona, il giorno seguente mi recai sul posto per eseguire la visita clinica neurologica degli animali presenti.

L'attenzione dei media nei confronti di questa malattia in quel momento era molto alta. Le televisioni e i giornali si avventarono sulla notizia e sul cancello dell'allevamento al mio arrivo, nonostante la pioggia, vi era un assembramento di giornalisti. Il caso in questione risultò un falso positivo in quanto non venne confermato dal Centro di Referenza Nazionale con sede presso l'Istituto Zootecnico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Val D'Aosta (IZSPLV). Chi si occupa di diagnostica clinica sa che questi eventi possono accadere e pertanto per evitare errori in molte malattie si esegue un test di conferma. In questo caso l'errore fu quello di comunicare ai media l'esito del test senza aspettare la conferma. Per evitare il ripetersi di situazioni analoghe i casi successivi vennero comunicati subito come "non negativi" e la notizia di positività venne annunciata solo dopo la conferma.

Se il caso di Albaredo fu un falso positivo, per avere il primo vero positivo in Veneto non si dovette aspettare molto. Avvenne a Grisignano di Zocco (VI) il 10 aprile 2001, ma ormai l'interesse mediatico si era ridimensionato. Anche in questo caso mi recai in allevamento per eseguire la visita clinica neurologica dei bovini presenti e, se i cancelli dell'allevamento di Albaredo erano presidiati dai giornalisti, a Grisignano non c'era nessuno.

Il 1° luglio 2011 venne registrato l'ultimo caso di BSE in Italia e il riassunto degli eventi legati a questa malattia sono raccontati nell'articolo di Desiato e collaboratori del 2014<sup>121</sup>. Il controllo su tutti gli animali macellati durò per un decennio, ma permise di garantire la salute dei consumatori e di eradicare la malattia. Con il passare degli anni, mano a mano che migliorava la situazione sanitaria, potemmo gradualmente limitare l'esecuzione dei test al momento della macellazione, elevando l'età degli animali da testare. Nel 2005 l'età venne portata a 30 mesi, nel 2008 a 48 mesi e dal 2011 a 72 mesi.

In Europa la situazione epidemiologica continuò a migliorare e nel 2012 la Commissione Europea chiese all'EFSA (European Food Safety Authority) di individuare una nuova strategia di "testing" utile a svelare, in una popolazione di animali apparentemente sani, fino ad un caso di infezione su 100.000 animali macellati, con una attendibilità del 95%. L'obiettivo della Commissione Europea era quello di ridurre il numero di test e i relativi costi per la finanza pubblica.

L'EFSA pubblicò la risposta nell'ottobre del 2012<sup>122</sup>, affermando che visto il costante declino del numero di animali infetti, una volta raggiunta la categoria di "rischio trascurabile", era sufficiente testare solo gli animali che mostravano segni clinici durante l'ispezione *ante mortem* o a seguito di macellazione di emergenza.

Nel 2013, a due anni dall'ultimo caso, venne riconosciuto a livello internazionale il notevole sforzo dei Servizi Veterinari italiani nel mettere sotto controllo la BSE. Fu così che con la risoluzione adottata il 28 maggio il WOA, nell'ambito dell'Assemblea Generale, inserì l'Italia tra i Paesi a "rischio trascurabile"<sup>123</sup>. Il livello di rischio trascurabile è il più basso sulla scala della classificazione in tre categorie: "trascurabile, controllato e indeterminato" riportata nel Terrestrial Animal

Health Code, Chapter 11.4.3-5<sup>124</sup> e codificata anche nel Regolamento 999/2001<sup>125</sup>.

Il 1° luglio 2013, acquisita la categoria di rischio trascurabile e a due anni dall'ultimo caso positivo, l'Italia sospese completamente l'esecuzione dei test sugli animali regolarmente macellati<sup>126</sup>. La sorveglianza nei confronti della malattia continuò ad essere garantita dall'esecuzione dei test sui capi di età superiore ai 48 mesi macellati d'urgenza, morti o con segni clinici di malattia.

Negli anni successivi la situazione migliorò anche in altri Stati membri della Unione Europea e nel 2022 lo status di rischio trascurabile per BSE fu raggiunto da 26 su 27 Stati membri; solo la Grecia ad oggi rimane a rischio controllato<sup>127</sup>.

### *La comparsa delle forme atipiche di BSE*

Come si sa al peggio non c'è mai fine e a complicare la vita ci pensò la comparsa nel 2004 delle forme di BSE anomale classificate come forme atipiche rispetto alla forma classica<sup>128</sup>. Le prime due forme atipiche di BSE nei bovini furono individuate in Italia<sup>129</sup> e in Francia<sup>130</sup> e successivamente furono ritrovate anche in altri Paesi europei<sup>131</sup>, in Giappone<sup>132</sup> e nelle Americhe<sup>133</sup>. Queste forme vennero definite L-BSE e H-BSE in base al peso molecolare inferiore o superiore rispetto alla proteina prionica della forma classica (C-BSE).

Le BSE atipiche sono rilevate principalmente nei bovini di età pari o superiore agli 8 anni e non sono legate al consumo di farine animali come nel caso della forma classica, pertanto si suppone che rappresentino forme di Encefalite Spongiforme Trasmissibile (TSE) spontanee paragonabili alla maggior parte dei casi sporadici di CJD nell'uomo<sup>134</sup>.

Studi sul rischio zoonotico di queste nuove forme di encefalopatie sono ancora in corso, tuttavia i risultati fin qui acquisiti supportano l'opinione che l'agente H-BSE abbia un basso potenziale zoonotico. La L-BSE invece nei modelli animali ha dimostrato avere una virulenza uguale o superiore rispetto alla forma classica e può quindi rappresentare un possibile rischio zoonotico<sup>135,136,137</sup>.

Gli ultimi casi atipici di BSE segnalati da *ProMED*<sup>138</sup> in Europa furono quelli ritrovati nel Regno Unito in Cornovaglia nel marzo del 2023 in una vacca indigena di 17 anni; nel cantone Svizzero dei Grigioni nel marzo 2023 in una vacca di 12 anni e sempre in Svizzera in una vacca di 13 anni di San Gallo<sup>139</sup>. Da segnalare che i due casi svizzeri non erano collegati. Tutti questi casi sono stati individuati grazie al piano di sorveglianza eseguito sui bovini morti di età superiore a 48 mesi. Tutte le carcasse sono state smaltite e quindi non vi è mai stato il rischio che potessero entrare nella catena alimentare.

Attualmente le forme di «BSE atipica» sono escluse dal campo di applicazione della categorizzazione del rischio di una nazione, in quanto si ritiene che si verifichino spontaneamente in tutte le popolazioni bovine con una frequenza molto bassa<sup>140,141</sup>.

L'ultimo report dell'EFSA contenente i risultati della sorveglianza sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) nei bovini, ovini, caprini, cervidi e altre specie è stato pubblicato da EFSA il 28 novembre 2023 e la situazione della BSE nel 2022 è rimasta simile a quella degli anni precedenti<sup>142</sup>.

### *L'aggiornamento sulla situazione BSE nel Regno Unito*

Nonostante i risultati ottenuti in questi anni, l'emergenza di BSE classica (C-BSE) nel Regno Unito non si può ritenere completamente conclusa; infatti il 17 settembre 2021 *ProMED* ha informato del ritrovamento di una bovina positiva in una fattoria nel Somerset<sup>143</sup>. Il 16 dicembre 2021, l'Animal and Plant Health Agency (APHA) ha pubblicato un report che riassume l'indagine epidemiologica effettuata per descrivere questo episodio<sup>144</sup>.

Secondo questo report l'animale positivo è stato identificato attraverso il sistema di sorveglianza attiva e rappresenta il primo caso di C-BSE confermato nel Regno Unito dal 2018. L'animale è morto in allevamento ed è stato testato nell'ambito dei controlli previsti. Essendo morto in allevamento, l'animale non era destinato alla catena alimentare, pertanto anche in questo caso non vi è stato alcun rischio per la sicurezza alimentare e per la salute pubblica. L'indagine epidemiologica ha rilevato che la fonte più probabile di questo incidente era rappresentata dal mangime residuo rimasto in un silos in uso prima dell'introduzione del divieto di alimentare gli animali con farine di carne, avvenuto nel 1996. Personalmente ritengo improbabile che del mangime sia rimasto per 20 anni inutilizzato all'interno di un silos e ancora più improbabile che dopo 20 anni questo mangime sia stato somministrato a degli animali; non avendo elementi per confutarla mi limito a prenderne atto.

### *La nascita dell'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA)*

Facciamo ancora una volta un passo indietro e riprendiamo l'argomento della nuova legislazione europea sulla sicurezza alimentare. Come abbiamo già accennato, a partire dal 1996 le istituzioni europee iniziarono a metter mano ad una politica europea globale sulla sicurezza alimentare. L'8 novembre 2000 la Commissione Europea adottò un dispositivo che stabiliva i principi e i requisiti fondamentali della legislazione alimentare e propose l'istituzione di una autorità alimentare europea, l'EFSA<sup>145,146</sup>. La proposta si concretizzò con l'approvazione da parte della Commissione Europea, guidata da Romano Prodi del Regolamento 178/2002 (General Food Law) che rappresenta il cardine della nostra legislazione alimentare<sup>147</sup>. Da quel momento tutta la normativa che sarà approvata successivamente avrà come obiettivo quello di elevare il livello di protezione della salute dei cittadini europei nel settore della sicurezza alimentare e il ripristino e il mantenimento della fiducia dei consumatori nei confronti dei produttori di alimenti nonché delle istituzioni.

L'EFSA fu istituita come un'entità legale separata dalle istituzioni della Comunità, per garantirne autonomia e indipendenza. Il suo mandato è quello di fornire una base scientifica coerente per la politica e la legislazione comunitaria. Si deve occupare di tutte le questioni che hanno un impatto diretto o indiretto sulla sicurezza degli alimenti, nonché sulla salute e il benessere degli animali e sulla salute delle piante.

### *La reintroduzione delle farine di carne e ossa per l'alimentazione animale*

Come abbiamo più volte ribadito, l'origine della BSE va ricercata nell'uso delle farine di carne ed ossa per l'alimentazione degli animali. Questa scelta, insieme a procedure per la loro produzione inefficaci ad inattivare la proteina prionica, generò un dramma sociale ed economico, fino ad allora, senza precedenti.

A emergenza conclusa si è riaperta la questione del contenimento dei costi di produzione attraverso la loro reintroduzione nell'alimentazione animale. In questa discussione, le istituzioni europee oltre all'aspetto sanitario dovettero fare i conti con l'opinione pubblica che riteneva che alimentare animali erbivori con farine animali li trasformasse in carnivori e che quindi fosse una pratica eticamente scorretta.

Per quanto riguarda l'aspetto sanitario, molti passi avanti erano stati fatti. In primo luogo la situazione epidemiologica era molto migliorata; inoltre nel 1994 e nel 2011 era intervenuta una legislazione che regolamentava la produzione delle farine animali eliminando quelle procedure che erano state giudicate pericolose in quanto inefficaci ad inattivare la proteina prionica<sup>148</sup>; infine a partire dal 2012 era finalmente disponibile una metodica diagnostica molecolare affidabile per identificare l'origine delle farine presenti negli alimenti destinati agli animali d'allevamento<sup>149,150,151</sup>, che andò a sostituire il metodo microscopico in vigore fino a quel momento.

Questa nuova situazione consentì alla Commissione Europea di derogare al divieto assoluto di utilizzo delle farine animali, senza mettere a rischio la salute dei cittadini europei. La prima deroga venne approvata nel 2013 e autorizzò l'uso di proteine animali trasformate derivate da non ruminanti, escluse le farine di pesce, per la produzione dei mangimi destinati agli animali d'acquacoltura<sup>152</sup>. Dal 2017, sulla scorta del parere tecnico dell'EFSA<sup>153</sup>, venne autorizzato per questa tipologia di allevamento anche l'impiego delle proteine animali trasformate derivate da insetti, ritenendo il rischio connesso alla presenza di prioni molto basso a condizione che gli insetti fossero nutriti con substrati che non contenessero materiale proveniente da ruminanti o fossero di origine umana<sup>154</sup>.

Sulla base delle evidenze epidemiologiche e del miglioramento delle tecniche di analisi, la Commissione Europea il 7 maggio 2021 iniziò il procedimento di modifica dell'allegato IV del Regolamento 999/2001 del Parlamento e del Consiglio Europeo per quanto riguarda il divieto di somministrazione di proteine animali agli animali d'allevamento non ruminanti diversi dagli animali da pelliccia<sup>155</sup>. Con questa iniziativa l'Unione Europea intendeva trovare un compromesso non ideologico sullo sviluppo di un «riciclaggio alimentare compatibile» dal punto di vista etico, ambientale e sanitario, in grado di abbattere i costi per l'alimentazione degli animali e, d'altro canto, evitare un'altra catastrofe sanitaria come fu la BSE.

Questa proposta trovò il suo fondamento nella valutazione quantitativa del rischio di BSE dovuto alle proteine animali trasformate prodotto dall'EFSA nel giugno 2018<sup>156</sup> e nella valutazione del rischio di BSE per il bestiame associato all'uso di collagene e gelatina provenienti da ruminanti nell'alimentazione di animali d'allevamento non ruminanti<sup>157,158</sup>.

Sulla scorta di questi documenti la Commissione Europea il 17 agosto 2021 ha autorizzato l'impiego delle farine animali trasformate (Pap) nell'alimentazione di alcune specie di animali di allevamento<sup>159</sup>. L'equilibrio trovato ed esplicitato nel Regolamento consisteva nell'autorizzare l'uso di proteine: Pap di suino per la produzione di mangimi per avicoli; Pap di avicoli per la produzione di mangimi per suini; gelatina e collagene da ruminanti nell'alimentazione degli animali d'allevamento non ruminanti; Pap da insetti per la produzione di mangimi per avicoli e suini. È restato, invece, in vigore il divieto della somministrazione intra specie e dell'uso della Pap nei mangimi per ruminanti.

Con il Regolamento 2021/1372 l'UE ha salvato l'aspetto etico relativo all'utilizzo delle farine di origine animale, l'aspetto economico relativo alla dipendenza delle materie prime da Paesi terzi e l'aspetto sanitario di tutela dei cittadini.

### *Conclusione e considerazioni sulle modalità di gestione e di comunicazione dell'evento*

La vCJD con i suoi 178 casi nel regno Unito e 229 in totale nell'Unione Europea<sup>160</sup> ha rappresentato il principale incubo delle autorità sanitarie di una possibile catastrofe umanitaria<sup>161</sup>.

Nel corso della 90° General Session del WHO, tenuta a Parigi dal 21 al 25 maggio 2023<sup>162</sup>, è stato approvato un documento che riclassifica la BSE da "emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale" (*public health emergency of international concern*) a malattia a "diffusione e impatto sanitario limitato" (*disease with contained presence and sanitary impact*). Questo documento era stato elaborato per la prima volta quattro anni prima<sup>163</sup>, ma è stato definitivamente adottato solo nel 2023. La motivazione di questa riclassificazione è giustificata dal fatto che l'incidenza della BSE in molti Paesi del mondo è scesa a zero e quindi c'erano le condizioni per rimodulare il livello massimo di precauzione.

Oggi a distanza di un decennio dalla conclusione di questa emergenza, liberi da condizionamenti, possiamo fare alcune considerazioni sulle modalità di gestione e di comunicazione dell'evento.

A posteriori possiamo affermare che nei primi momenti vi furono ritardi giustificabili dovuti alla mancanza di conoscenze su questa malattia. Poi si verificò un conflitto di interessi meno giustificabile tra mondo della produzione e della sanità pubblica. Queste criticità si palesarono soprattutto nei primi anni nel Regno Unito, ma anche Bruxelles non ne fu esente.

Un rapporto dettagliato sulla BSE e sulla vCJD fu pubblicato nel Regno Unito il 27 ottobre 2000<sup>164</sup>. Il documento racconta come il governo di questo Paese gestì e comunicò i due rischi: un rischio noto di trasmissione ai bovini e un rischio sconosciuto di trasmissione agli esseri umani. Dal documento si evince che le informazioni in un primo momento furono riservate, al fine di evitare di generare un eccessivo allarme nella popolazione; nel momento però in cui tutta la verità sulla situazione sanitaria venne a galla, ci fu la perdita di credibilità nei confronti delle istituzioni pubbliche. Successivamente si utilizzò invece un tipo di comunicazione che generò uno stato di eccessiva preoccupazione da parte del consumatore.

Questa emergenza sanitaria ci ha lasciato un'eredità positiva, rappresentata dall'istituzione dell'European Food Safety Authority (EFSA), che negli anni ha rappresentato un punto di riferimento importante in grado di fornire pareri scientifici indipendenti e trasparenti. L'emergenza ha contribuito alla creazione di laboratori nazionali di riferimento a livello dei singoli Stati membri che provvedono a coordinare i metodi diagnostici e i protocolli tra i laboratori autorizzati all'esecuzione dei test, verificandone regolarmente l'attività. Essi oggi rappresentano un punto di riferimento importante per il sistema di sanità pubblica europea.

Questa malattia ha stimolato le istituzioni europee ad emanare una serie di norme a tutela della sicurezza alimentare che rappresentano un ordinamento giuridico moderno e progredito. Esso è parte integrante della nostra realtà politica e sociale ed è coerente con le conoscenze scientifiche e con i contenuti dei trattati dell'Unione Europea. Infine nel 2000 la Commissione emanò una Direttiva importante che andava a migliorare lo strumento dell'anagrafe bovina che poi venne estesa ad altre specie animali e rappresenta un caposaldo per le azioni di controllo e di eradicazione delle malattie nel bestiame<sup>165</sup>.

A posteriori possiamo affermare che il morbo della mucca pazza fu uno spartiacque tra un modello di sviluppo dell'agroalimentare rivolto solo alla quantità di produzione e al contenimento dei costi ad uno attento alla qualità, all'ambiente, alla sicurezza alimentare e alla trasparenza dell'informazione nei confronti dei consumatori.

Tuttavia, la strada per una zootecnia sostenibile ed etica è ancora lunga e gli scandali alimentari che si sono succeduti negli anni successivi ne sono la prova.

## Emergenze sanitarie: epidemie e pandemie

*La nostra storia è stata costellata da ripetute emergenze sanitarie di natura infettiva. Alcune di queste ebbero un impatto devastante tanto da condizionare gli eventi storici e influenzare i comportamenti sociali di interi popoli. L'obiettivo di questo racconto non è quello di ripercorrere tutti questi eventi, ma di focalizzare l'attenzione verso alcuni episodi, sostenuti da agenti infettivi, che per novità, drammaticità o frequenza hanno caratterizzato la storia degli ultimi tre decenni, fornendo informazioni sulle malattie e sulla loro evoluzione spazio-temporale. In questo capitolo ometterò di parlare di HIV e di Ebola in quanto ampiamente raccontati in numerosi articoli scientifici e in libri e dell'ultima pandemia, quella denominata "Covid-19", in quanto sarà argomento di un capitolo ad essa dedicata.*

Evento dopo evento la questione delle malattie infettive in particolare quelle zoonotiche come causa di fenomeni emergenziali acquisì sempre più importanza<sup>1,2</sup>. Tutto ciò contribuì ad aumentare nel tempo la consapevolezza del legame esistente tra agenti infettivi umani e animali e questo legame indusse la comunità scientifica e le istituzioni sanitarie a proporre e sostenere il principio della collaborazione interdisciplinare tra medicina umana, medicina veterinaria e le agenzie per il controllo dell'ambiente e dell'ecosistema e per sviluppare dei piani di sorveglianza globale e di rapido scambio di informazioni a livello mondiale, secondo i dettami della "One World/One Health"<sup>3</sup>.

Un esempio di collaborazione in questo senso è rappresentato dal piano d'azione congiunto per affrontare le minacce per la salute umana, animale, vegetale e ambientale pubblicato il 14 ottobre 2022 da FAO, UNEP, WHO e WOAHA<sup>4</sup>. Questo piano mirava a creare un quadro generale teso ad integrare i sistemi e le capacità di intervento delle organizzazioni nazionali in modo da poter collettivamente Prevedere, Prevenire, Rilevare e Rispondere (PPRR) al meglio alle minacce per la salute degli esseri umani, degli animali, delle piante e dell'ambiente, contribuendo allo stesso tempo ad uno sviluppo ecologico ed economico sostenibile.

Non si deve sottovalutare questo ultimo aspetto in quanto la salvaguardia della salute umana, animale e dell'ecosistema è essenziale per una prospettiva economica, infatti la prevenzione delle malattie emergenti è una operazione vantaggiosa, sia a livello di singolo Paese che a livello globale, rispetto al costo dell'intervento necessario per il loro controllo ed eradicazione<sup>5,6</sup>. Fatta questa premessa ripercorriamo cronologicamente le tappe di questa straordinaria avventura nel mondo delle malattie infettive emergenti degli ultimi trent'anni.

L'era moderna di queste malattie ebbe inizio con il virus Hendra comparso in Australia nel 1994. Prima di questo ci furono altri virus zoonotici emergenti quali il Machupo, 1959; il Marburg, 1967; il Lassa, 1969; l'Ebola, 1976; l'HIV, 1981. Tuttavia è con Hendra che il mondo scientifico pose l'attenzione alle malattie infettive emergenti zoonotiche nell'interfaccia uomo/animale/ambiente.

Dopo Hendra molti altri virus di origine animale si affacciarono all'attenzione e causarono malattie di tipo emergenziale nell'uomo e negli animali, tra questi ricordiamo l'influenza aviaria A/H5N1, 1997; il Nipah, 1998; la West Nile, 1999; la SARS, 2003; l'influenza suina pandemica A/H1N1p, 2009; la MERS, 2012; l'Ebola, 2014/16 e successivi; lo Zika, 2015; il Chikungunya, 2017; per ultimo il Covid-19, 2020/2023. Si potrebbe pensare che questa lista sia una sequenza di eventi tragici, ma non correlati tra loro, una serie di sfortunate coincidenze, ma non è così. In realtà la comparsa e la diffusione di queste malattie è la conseguenza di due crisi mondiali, una ecologica e una sanitaria; entrambe amplificate dai nostri nuovi modelli sociali che contribuiscono a diffondere i patogeni in modo rapido e generalizzato.

In queste pagine affronteremo molte di queste malattie e altre ancora. Iniziamo il racconto partendo dall'influenza aviaria A/H5N1 di Hong Kong<sup>7</sup>.

### *L'influenza aviaria A/H5N1 (alta patogenicità) ceppo Hong Kong*

Il 28 agosto 1997, sulla rivista *Eurosurveillance*<sup>8</sup> venne pubblicata la notizia della morte di un bambino di 3 anni ad Hong Kong a seguito di una patologia respiratoria acuta. La diagnosi di laboratorio individuò come agente eziologico un virus influenzale aviario ad alta patogenicità (A/H5N1-HPAI)<sup>9</sup> che era emerso nel sud-est asiatico nel 1996<sup>10</sup> e che venne classificato come: lineaggio A/Goose/Guangdong/1/1996. Prima di questo evento, sempre ad Hong Kong, erano stati segnalati focolai di influenza aviaria con alta mortalità in tre allevamenti di polli e dall'analisi della sequenza genomica il virus coinvolto risultò strettamente correlato al virus isolato dal bambino.

Sebbene non ci fossero evidenze di un contatto diretto tra il bambino e i polli infetti era altamente probabile che il virus isolato dal bambino provenisse proprio da questi animali senza che un altro mammifero ospite intermedio fosse intervenuto come "mixing vessel". Per questo motivo l'evento fu classificato come il primo caso documentato di un virus puramente aviario che causò una sindrome respiratoria e la morte negli esseri umani.

Nei mesi successivi continuarono a verificarsi nuovi casi e a dicembre il totale di persone infettate salirono a 9 con 3 decessi<sup>11</sup>. In questa epidemia la maggior parte delle persone malate aveva avuto un contatto con animali infetti, solo alcuni casi erano da attribuirsi a rapporti interumani molto stretti a livello familiare. Questa evidenza fu confermata dai test sierologici eseguiti su 368 potenziali contatti con il caso primario. Tra questi solo tre persone (meno dell'1%) avevano sviluppato anticorpi nei confronti del virus influenzale A/H5N1. Questa evidenza era la dimostrazione che la trasmissione interumana era possibile, ma poco efficiente<sup>12</sup>.

Durante questo focolaio la preoccupazione dei ricercatori era legata alla possibilità di un riassortimento genico<sup>13</sup> tra il virus A/H5N1 di origine aviaria e il virus dell'influenza umana tipo A/H3N2 che stava circolando in quel periodo nel continente asiatico. Il risultato del riassortimento avrebbe potuto creare un nuovo virus e si riteneva che fossero necessarie solo poche mutazioni per trasformarlo in un virus pandemico cioè un agente patogeno capace di trasmettersi su vaste aree geografiche, da persona a persona e verso il quale la popolazione umana si trovava scoperta dal punto di vista immunitario<sup>14,15</sup>. L'esempio che veniva proposto per spiegare questo fenomeno era rappresentato dalla pandemia influenzale del 1918 la cosiddetta "Spagnola" che all'inizio de xx secolo fu la causa di milioni di decessi<sup>16,17</sup>.

Poiché il virus incriminato era di origine aviaria le autorità sanitarie intensificarono la sorveglianza negli allevamenti avicoli e nei mercati di animali da consumo (LBM - *Live bird markets*) per stabilire l'entità della circolazione virale. Inoltre, in via preventiva abbattono subito circa 1,3 milioni di avicoli al fine di eliminare il probabile serbatoio di infezione.

Il 29 dicembre 1997 l'epidemia terminò e furono registrati complessivamente 18 casi umani confermati con 6 decessi e fortunatamente questo evento non portò al tanto temuto riassortimento tra virus aviari e umani<sup>18</sup> e non si sviluppò la tanto paventata pandemia.

In Europa le autorità sanitarie, all'insorgere di questa epidemia, ritennero poco probabile l'introduzione del virus influenzale, tuttavia fu incrementata la sorveglianza di laboratorio soprattutto nei confronti dei pazienti con sintomi compatibili con questa malattia respiratoria in arrivo dai Paesi asiatici. Inoltre, la Commissione Europea il 14 gennaio 1998 istituì un gruppo di lavoro con lo scopo di analizzare la situazione epidemiologica, di predisporre le misure da adottare da parte degli Stati membri e di decidere il livello di coordinamento e le azioni di sorveglianza da applicare in maniera uniforme all'interno dell'Unione Europea<sup>19</sup>. Questo intervento rappresentò una prima timida risposta delle istituzioni europee al fine di affrontare il problema. Da notare che il gruppo di lavoro fu istituito due settimane dopo l'ultimo caso registrato ad Hong Kong e questo ritardo si ripeterà anche in futuro con altri eventi epidemici.

Negli anni successivi, sempre nel continente asiatico, comparvero altri focolai influenzali sostenuti da questo virus. Il primo venne registrato il 10 marzo del 1999 e il virus fu isolato da tamponi prelevati da uccelli acquatici presenti nel mercato del pollame all'ingrosso di Hong Kong e non causò malattia tra gli animali e tra gli operatori del mercato<sup>20</sup>. Altri episodi avvennero nel maggio del 2001, nel febbraio 2002 e nel febbraio 2003 e in questi episodi venne segnalato un incremento del numero di decessi di avicoli, negli allevamenti e nei mercati al dettaglio di Hong Kong, ma in nessuno di questi focolai furono rilevati casi umani<sup>21,22,23</sup>.

L'influenza aviaria del 1997 mostrò al mondo come la continua circolazione di virus influenzali ad alta e bassa patogenicità in animali di specie diversa, soprattutto nei mercati di animali vivi del sud-est asiatico, potesse non solo rap-

presentare un rischio per la salute animale ma anche generare una pandemia influenzale<sup>24</sup> e insegnò come fosse indispensabile disporre di un valido sistema di controllo e allerta rapida a livello internazionale. Un primo intervento in tal senso era stato avviato dal WHO nel 1952 quando venne istituito il Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)<sup>25</sup>, ma fu dopo i focolai di Hong Kong che le istituzioni sanitarie europee svilupparono una rete di sorveglianza costituita da centri specialistici con la funzione di facilitare il rapido scambio di informazioni cliniche e virologiche sull'attività influenzale e di fornire alle autorità sanitarie un quadro epidemiologico globale sulla diffusione dell'influenza in Europa<sup>26</sup>. Oggi questo sistema di sorveglianza è coordinato dall'ECDC<sup>27</sup>.

Dopo i fatti di Hong Kong l'attenzione dei ricercatori era rivolta nei confronti del virus influenzale A/H5N1, ritenuto il possibile progenitore di un nuovo virus pandemico, ma altri virus animali si affacciarono in quegli anni all'attenzione della comunità scientifica.

### *I primi focolai d'influenza in allevamenti avicoli industriali in Europa*

Nella primavera del 1999 in Italia settentrionale, in un'area densamente popolata da allevamenti avicoli industriali, si manifestarono diversi focolai sostenuti da un virus influenzale aviario tipo A/H7N1 a bassa patogenicità (LPAI). Questo virus circolò per alcuni mesi fino a quando a dicembre dello stesso anno mutò in alta patogenicità (HPAI) dando origine a quella che fu considerata la prima grave e ampia epidemia di influenza aviaria in Europa dall'avvento dell'allevamento avicolo industriale. L'epidemia fu debellata nell'aprile del 2000 e alla fine si registrarono più di 16 milioni di volatili abbattuti e distrutti o morti in allevamento con un danno economico stimato superiore a 500 milioni di euro. A distanza di pochi mesi e poi anche negli anni successivi, sempre nella stessa area, circolarono altri virus influenzali aviari.

Nel 2005 fu pubblicato un articolo riepilogativo sulle epidemie di influenza aviaria a bassa e alta patogenicità verificatesi in Italia dal 1997 al 2004 in cui venne descritta l'evoluzione epidemiologica della malattia e vennero indicate le misure di contrasto e di eradicazione adottate<sup>28</sup>. Fortunatamente i focolai italiani rimasero circoscritti a livello animale, ben diversa fu invece la situazione che si presentò nel febbraio del 2003 in Olanda quando furono individuati in diversi allevamenti avicoli dei focolai di influenza aviaria sostenuti da un virus HPAI tipo A/H7N7 strettamente correlato ai virus a bassa patogenicità isolati nelle anatre selvatiche. A seguito delle azioni di abbattimento degli animali presenti negli allevamenti infetti alcuni operatori qualche giorno dopo manifestarono una congiuntivite acuta e ad un esame molecolare, eseguito su tamponi oculari, risultarono positivi e i virus isolati rivelarono sequenze genomiche identiche al virus che aveva infettato i polli<sup>29</sup>. Durante questa epidemia furono segnalati problemi di salute in 89 persone e il sintomo più comune era la congiuntivite. L'aspetto più drammatico della vicenda fu la morte avvenuta il 17 aprile 2003 per una sindrome respiratoria acuta, sostenuta dal virus responsabile dell'epidemia, di un veterinario che in precedenza aveva visitato un allevamento avicolo infetto<sup>30,31</sup>.

Inoltre, tre persone che avevano avuto contatti con coloro che avevano sviluppato congiuntivite risultarono a loro volta positive. Questi risultati avvalorarono l'ipotesi che la trasmissione interumana del virus era possibile<sup>32</sup>, ma anche questa volta non si dimostrò una via di trasmissione efficiente e questi casi rimasero isolati.

Anche durante questa epidemia la preoccupazione della comunità scientifica e delle autorità sanitarie era tutta concentrata sulla possibilità di una coinfezione con il virus aviario e il virus dell'influenza umana la qual cosa avrebbe potuto portare ad un riassortimento dei virus con la produzione di una variante potenzialmente pandemica, ma per fortuna questo non avvenne. Anche in questo caso venne pubblicato un rapporto completo sull'epidemia<sup>33</sup> in cui vennero descritte tutte le misure adottate<sup>34</sup>.

### *SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome*

Mentre l'attenzione della comunità scientifica era tutta concentrata sui virus influenzali aviari ritenuti i principali candidati per una possibile pandemia, l'11 febbraio 2003, il Ministero della Salute cinese comunicò al WHO la comparsa, nella popolazione umana della città di Foshan nella provincia di Guangdong, di un focolaio caratterizzato da una sindrome respiratoria acuta ad eziologia sconosciuta. La sindrome fu denominata SARS<sup>35</sup> e fu descritta come una polmonite bilaterale atipica, con sintomi non specifici, tra cui: febbre, mal di testa, dolore articolare, affaticamento e stanchezza, trombocitopenia e leucopenia<sup>36</sup>.

La sindrome aveva iniziato a diffondersi in alcune città della provincia del Guangdong almeno due mesi prima della comunicazione ufficiale<sup>37</sup>, tuttavia solo a metà febbraio il governo cinese riferì che si erano verificati 305 casi con cinque morti. In due persone decedute era stata riscontrata un'infezione da *Chlamydia pneumoniae*. La notizia venne prontamente riportata sia da *Eurosurveillance*<sup>38</sup> che da *ProMED*<sup>39</sup>.

Da subito fu escluso un collegamento tra questi focolai umani e i focolai di influenza aviaria tipo A/H5N1 che erano stati segnalati nel mese di febbraio ad Hong Kong. Questa evidenza e l'isolamento di una clamidia probabilmente indussero le autorità cinesi a sottovalutare la reale portata dell'evento e pertanto non furono adottate particolari misure restrittive. Fu così che in fase iniziale le persone che si erano infettate poterono continuare a muoversi liberamente e a viaggiare diffondendo l'epidemia ad Hong Kong e da lì in Vietnam, Canada e in altri Paesi<sup>40</sup>.

Particolarmente interessante fu l'origine dei focolai in Canada, unico paese occidentale ad avere un'epidemia rilevante con 438 casi, confermati e sospetti, e 44 decessi<sup>41</sup>. Per questo motivo vale la pena raccontarne l'origine.

Un medico cinese 64enne di nome Jianlun Liu si recò ad Hong-Kong per il matrimonio della nipote. Il 21 febbraio pernottò all'Hotel Metropol, stanza 911. In quell'Hotel quella sera nella stanza 904 pernottò anche una signora di 68 anni canadese e i due si trovarono in quel luogo solo quella notte. L'indagine epidemiologica riporta che Liu, percorrendo il corridoio che portava alla sua camera,

si sentì male e pare abbia starnutito, tossito o vomitato, le versioni su questo punto sono controverse. Liu il 22 febbraio fu ricoverato in ospedale in gravi condizioni e il 4 marzo morì. Anche la signora canadese lasciò l'hotel il 22 febbraio e prese un volo per rientrare a Toronto in Canada. In quella data la signora si era già infettata<sup>42</sup>. Poco dopo il rientro si sentì male e venne ricoverata in ospedale dove venne assistita da operatori sanitari che, ignari dell'origine dei sintomi, non utilizzarono particolari dispositivi di protezione individuale: si infettarono e con loro anche alcuni pazienti che erano presenti nello stesso reparto di osservazione generale del pronto soccorso dell'ospedale<sup>43</sup>. L'anziana signora fu il caso indice dei focolai canadesi. Quanto raccontato descrive in maniera emblematica il fenomeno della globalizzazione e dell'interconnettività delle persone e delle falle organizzative dei sistemi sanitari nazionali di rilevamento e di comunicazione delle infezioni ed è la dimostrazione di come questi fattori siano oggi coinvolti nella diffusione mondiale delle malattie infettive contagiose a carattere epidemico.

Ma torniamo in Cina. Considerata la velocità di diffusione dell'epidemia e il numero di persone coinvolte era poco credibile che la clamidia fosse la vera causa della malattia e per questo motivo proseguirono le ricerche dell'agente eziologico. L'individuazione non fu semplice e veloce in quanto in quegli anni le tecniche diagnostiche erano tarate per una ricerca specifica nei confronti di agenti eziologici noti, mentre quelle innovative in grado di identificare agenti patogeni sconosciuti, erano ancora in embrione<sup>44,45</sup>. Di queste, come la metagenomica, ne parleremo più avanti.

Solo intorno al 10 aprile le ricerche portarono a identificare come causa della SARS un nuovo coronavirus che venne chiamato SARS-CoV-1. Gli articoli che riportarono i risultati delle ricerche sulla natura eziologica della malattia furono citati nei numeri di aprile di *Eurosurveillance*<sup>46,47</sup>.

I ricercatori cinesi, ritenendo di trovarsi di fronte ad una zoonosi, oltre all'agente eziologico si impegnarono anche per individuare il serbatoio animale del virus in natura e gli eventuali animali amplificatori<sup>48</sup> che rappresentano l'anello di congiunzione tra il serbatoio naturale e l'uomo.

Per quanto riguarda il serbatoio animale i ricercatori cinesi attribuirono la responsabilità ai pipistrelli. Si pensò a questi mammiferi in quanto in questa specie erano stati identificati nel tempo oltre 200 differenti coronavirus che vivono in simbiosi con loro senza causare infezioni gravi, questo grazie ad un adattamento evolutivo avvenuto in milioni di anni di interazione<sup>49,50</sup>.

Per quanto riguarda gli animali amplificatori i ricercatori indirizzarono la loro attenzione sui mammiferi selvatici portati vivi nei mercati della regione. Si formulò questa ipotesi in quanto i primi casi umani si erano verificati in lavoratori di ristoranti che manipolavano questi animali per preparare cibi esotici<sup>51</sup>. I ricercatori ipotizzarono un legame tra la malattia e le abitudini culinarie di una popolazione del sud della Cina che consuma carne di animali selvatici, abitualmente non consumati in occidente, come zibetti, cani procione, tassi e furetti, ritenendola una prelibatezza. Per soddisfare questa domanda culinaria, diversi animali selvatici venivano cacciati o allevati in cattività e commercializzati nei

mercati di animali vivi che rappresentavano un luogo ideale per l'amplificazione e la trasmissione di virus animali a nuovi ospiti, inclusi gli esseri umani.

L'ipotesi dei pipistrelli come serbatoio del virus SARS-CoV-1 e fonte di trasmissione all'uomo venne confermata sul finire del 2017 grazie ai progressi nelle tecniche di biologia molecolare che permisero l'identificazione di sequenze genomiche di coronavirus dei pipistrelli che avevano un'elevata omologia con i ceppi epidemici di SARS-CoV-1<sup>52</sup>. Le analisi genomiche dimostrarono inoltre che il virus trovato nei pipistrelli era in grado di infettare le cellule umane senza un precedente adattamento in un altro mammifero<sup>53,54</sup> e questa evidenza stava ad indicare che la SARS o altri coronavirus simili avrebbero potuto facilmente riemergere in futuro. Questa ipotesi si dimostrerà profetica.

Tornando alla gestione di questa epidemia si può sicuramente affermare che ci furono ritardi da parte delle autorità sanitarie nel diffondere l'allarme e nel prendere i provvedimenti necessari per contenere i primi focolai e questo condizionò negativamente la sua evoluzione mondiale. Un altro grave errore fu quello di non intervenire in maniera incisiva e definitiva su questi mercati che per la loro scarsa igiene e l'elevata promiscuità fra animali di diverse specie domestiche e selvatiche rappresentavano il nucleo della diffusione delle epidemie. Era già successo con il virus A/H5N1 e succederà nel 2019 con il virus SARS-CoV-2 di cui parleremo nel prossimo capitolo.

Nell'epidemia da SARS-Cov-1 anche il WHO ha avuto le sue responsabilità vi fu infatti un ritardo nel dichiarare la malattia una minaccia globale, che avvenne solo il 13 marzo 2003<sup>55</sup>. In Europa il Comitato per la sorveglianza e il controllo delle malattie trasmissibili si riunì il 9 e il 10 aprile, due mesi dopo la segnalazione dei focolai cinesi e un mese dopo l'annuncio di minaccia globale del WHO. In questa riunione vennero stabilite le azioni preventive da attivare da parte degli Stati membri dell'Unione Europea. Queste azioni furono pubblicate in *Eurosurveillance* il 10 aprile<sup>56</sup>.

Proviamo a sintetizzarne il contenuto:

1) per ridurre il rischio di infezione venne raccomandato di posticipare tutti i viaggi, tranne quelli essenziali, nelle aree dove l'epidemia era in corso al di fuori del contesto ospedaliero;

2) per limitare la propagazione dell'infezione in altri Paesi venne proposto lo screening sanitario negli aeroporti per i viaggiatori in partenza dalle aree colpite, lo screening sanitario negli aeroporti di arrivo fu ritenuto invece di scarso valore diagnostico, anzi la Commissione lo ritenne pericoloso in quanto un tale intervento avrebbe potuto dare ai viaggiatori un falso senso di sicurezza; infine il comitato per la sorveglianza e il controllo delle malattie trasmissibili ritenne essenziale, coinvolgere i medici di base e gli operatori sanitari ospedalieri al fine di raccogliere informazioni sui casi probabili, suggerendo la trasmissione giornaliera dei dati alla Commissione Europea e al WHO<sup>57</sup>.

A seguito della comparsa della SARS la Commissione Europea si attivò per accelerare la creazione di un centro per la prevenzione e il controllo delle malattie quale strumento indispensabile ed efficace per rafforzare le attività nell'ambito

della risposta nei confronti di minacce simili<sup>58</sup>. Come l'EFSA fu un'emanazione dell'emergenza BSE, il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) fu la risposta dell'Unione Europea alla SARS. Il Centro venne ufficialmente aperto a Stoccolma nel 2005<sup>59</sup> e il suo mandato era ed è quello “di identificare, valutare e comunicare le minacce attuali ed emergenti alla salute umana da malattie trasmissibili”.

La sindrome respiratoria acuta, come si era manifestata si spense da sola nell'arco di alcuni mesi senza intervento umano: a partire da luglio del 2003 non furono più rilevate infezioni e l'epidemia fu dichiarata conclusa. Quattro ulteriori casi isolati si verificarono nel dicembre 2003 e nel gennaio 2004<sup>60</sup>, ma furono gli ultimi, si risolsero favorevolmente per i pazienti e passarono sottotraccia. I casi di SARS-CoV-1 furono 8.096 con 774 decessi e con un tasso di letalità del 9,6%<sup>61</sup>. Nonostante la diffusione a livello mondiale e nonostante l'elevata letalità il WHO non dichiarò mai lo stato di pandemia e pertanto la SARS rimase classificata come semplice epidemia.

Per avere un quadro generale e completo di questo tragico evento è utile la lettura del libro di Thomas Abraham, *Twenty-first century plague - The story of SARS*<sup>62</sup> e degli atti “*Learning from SARS - Preparing for the Next Disease Outbreak*”<sup>63</sup>. Infine un'altra fonte autorevole e utile per comprendere l'epidemia da SARS è rappresentata dal numero monotematico della rivista *Philosophical Transactions B* del 2004<sup>64</sup>.

#### *Biobanca degli agenti patogeni*

Il virus della SARS come altri considerati pericolosi è conservato in laboratori ad alta sicurezza che però a volte presentano delle falle, questo virus riuscì a fuggire dai luoghi in cui era custodito in due occasioni<sup>65</sup>. Il primo caso si verificò a Singapore nel settembre del 2003<sup>66</sup>, ad essere infettato fu un ricercatore di 27 anni che aveva lavorato nel laboratorio di virologia. Il paziente manifestò febbre e fu ricoverato in ospedale dove venne confermata la positività per SARS. Il secondo caso fu segnalato il 17 dicembre dello stesso anno a Taiwan<sup>67</sup>, ad essere infettato fu un ricercatore di 44 anni che lavorava nel laboratorio ad alta sicurezza presso l'Istituto di medicina preventiva del National Defense University di Taipei. Per fortuna in entrambi i casi queste infezioni rimasero isolati senza avere conseguenze sulla popolazione umana.

Questo argomento non è irrilevante, testimonia che la fuga di agenti patogeni dai laboratori non è un fatto raro. *ProMED* del 2014<sup>68</sup> riportò i risultati di un'inchiesta pubblicata su *The Guardian*<sup>69</sup> in cui fu dimostrato che tra il 2009 e il 2014 erano stati notificati più di 100 incidenti di questo tipo.

#### *La risposta italiana al pericolo rappresentato dalla SARS*

In Italia il Ministero della Salute, il 17 aprile 2003, dopo l'allarme lanciato dal WHO, costituì una task force che aveva il compito di valutare il rischio e controllare la diffusione delle emergenze di origine infettiva<sup>70</sup>. Gli esperti di questo comitato predisposero una serie di misure il cui obiettivo era quello di contenere

la diffusione dell'infezione nell'eventualità di casi sospetti o probabili dalle aree infette. Le azioni prioritarie erano: "1) identificare e isolare immediatamente i casi di SARS, sospetti o probabili al momento del loro arrivo in Italia. A tale riguardo fu organizzato un filtro aeroportuale mediante la misurazione della temperatura corporea con termo-scanner anche se, come abbiamo detto in precedenza, l'ECDC riteneva questo intervento inutile e anche dannoso; 2) identificare e isolare immediatamente per 10 giorni i casi di SARS, sospetti o probabili in soggetti provenienti da aree infette; 3) porre sotto sorveglianza i contatti dei casi di SARS; 4) fornire indicazioni per la prevenzione e controllo della SARS in ambito ospedaliero".

Per realizzare questi obiettivi il governo coinvolse il Dipartimento della Protezione Civile e nominò Guido Bertolaso, allora direttore del dipartimento, Commissario straordinario del governo per la prevenzione dai rischi dovuti alla SARS<sup>71</sup>.

In questa occasione l'Italia fu fortunata in quanto non arrivarono persone infette prima della fatidica data dell'allarme globale lanciato dal WHO e i casi registrati dopo quella data furono solo quattro. Data l'esiguità del numero dei casi non fu possibile valutare il livello di efficacia delle azioni messe in atto. In particolare non fu possibile valutare l'adeguatezza del numero dei posti letto in terapia intensiva rispetto al numero dei casi probabili e non fu possibile verificare l'utilità del filtro aeroportuale anche perché nessuno dei 4 casi fu individuato al momento dell'arrivo in aeroporto. Inoltre, l'esperienza del rintraccio delle persone che avevano avuto un contatto con un positivo (contact tracing) fu limitata e non fu possibile valutare quanto avrebbe retto il sistema se l'epidemia fosse stata estesa. Lo stesso dicasi per le misure di contenimento come la quarantena in isolamento domestico. Una risposta a tutte queste domande le troveremo nel racconto della pandemia sostenuta da SARS-CoV-2 avvenuta nel 2020 e non sono certo positive. In conclusione, dobbiamo riconoscere che in quella occasione fummo fortunati, ma avremmo potuto non esserlo in futuro<sup>72</sup> e così fu.

### *Le proposte ECDC per rafforzare la capacità di prevenzione e di risposta alle epidemie*

Con i focolai di malattie infettive che emergono da fonti animali abbiamo imparato ad aspettarci l'inaspettato. Ci si attendeva una pandemia di influenza aviaria, ma nessuno aveva previsto l'emergere di un coronavirus sconosciuto quale fu il SARS-CoV-1. Dall'amara esperienza dell'AIDS, alla minaccia di una pandemia influenzale, all'epidemia di SARS, abbiamo appreso che il controllo delle malattie infettive epidemiche è un problema ancora insoluto<sup>73</sup> e che l'attuale sistema di prevenzione, in un mondo globalizzato, è estremamente fragile in quanto obsoleto rispetto alle necessità<sup>74</sup>.

Su quest'ultimo argomento è interessante leggere le proposte avanzate dall'ECDC al fine di rafforzare la capacità di prevenzione e di risposta alle epidemie. Queste furono pubblicate su *Eurosurveillance* nel numero celebrativo dei primi 10 anni di attività del Centro e possono essere riassunte in: 1) disporre di un adeguato budget finanziario; 2) essere dotati di strutture e attrezzature sani-

tarie efficienti; 3) avere a disposizione risorse umane costituite da un numero sufficiente di professionisti formati e/o esperti<sup>75</sup>.

Nessuno di questi suggerimenti ebbe corso e i risultati furono evidenti con la pandemia da Covid-19.

### *Il ritorno del pericolo dell'influenza aviaria*

Passato il pericolo SARS e dopo un periodo di silenzio mediatico, nel 2004 si ritornò a parlare di influenza aviaria e furono segnalati focolai di virus A/H5N1 nei volatili selvatici in Mongolia, nel pollame domestico in Kazakistan e nell'uomo in Vietnam e Thailandia<sup>76</sup>. Tra febbraio e maggio 2005 vennero segnalati 63 casi umani in Vietnam di cui 20 fatali e furono confermati anche quattro casi fatali in Cambogia<sup>77</sup>. Gli studi di sequenziamento del virus dimostrarono che anche questa volta il genoma era interamente di origine aviaria<sup>78</sup>.

I focolai registrati nei volatili selvatici in Mongolia e Kazakistan allarmarono la Commissione Europea in quanto si trattava di territori percorsi dalle rotte migratorie degli uccelli verso occidente. Questa situazione consigliò di potenziare la sorveglianza sull'avifauna selvatica e negli allevamenti avicoli e di rafforzare le misure di biosicurezza in allevamento e di predisporre idonei strumenti di sanità pubblica necessari per fronteggiare un potenziale evento pandemico.

Nel 2005 un gruppo di esperti sulla salute e sul benessere degli animali dell'EFSA pubblicò un parere scientifico sui rischi dell'eventuale ingresso e diffusione dell'influenza aviaria negli allevamenti avicoli europei<sup>79</sup>. Il gruppo di esperti consigliò che i virus LPAI H5 e H7 fossero soggetti a notifica obbligatoria come avveniva per i ceppi HPAI. Il motivo di questa raccomandazione era legato all'evidenza che a partire dal 1997 i virus H5 e H7 altamente patogeni si erano sviluppati da virus a bassa patogenicità circolanti liberi sul territorio. Questo era accaduto durante l'epidemia di influenza aviaria da H7N1 del 1999 in Italia<sup>80</sup>, nell'epidemia da H7N3 del 2003 nei Paesi Bassi<sup>81</sup> e in quella da H7N3 del 2004 in Canada<sup>82</sup>. Sulla base delle nuove conoscenze la Commissione Europea nel 2005, come si può leggere da *Eurosurveillance*<sup>83</sup>, propose una modifica della legislazione nei confronti dell'influenza aviaria<sup>84</sup> che si concretizzò con l'approvazione della Direttiva 2005/94<sup>85</sup> recepita in Italia ben cinque anni dopo con il Decreto legislativo n. 9 del 25 gennaio 2010<sup>86</sup>.

Il gruppo di esperti raccomandò inoltre di: 1) aumentare le misure di biosicurezza negli allevamenti, come la limitazione dei movimenti e dei contatti di animali e persone tra le aziende agricole; 2) elevare l'educazione sanitaria degli agricoltori; e 3) creare una cooperazione strutturata tra epidemiologi ed ornitologi al fine di mappare le rotte degli uccelli migratori.

Altre raccomandazioni chiave includevano: 4) lo sviluppo di sistemi di allerta precoce per il rilevamento di LPAI; 5) l'identificazione di aree ad alto rischio come quelle in vicinanza di percorsi di uccelli migratori o siti di svernamento; 6) la creazione di distanze di sicurezza tra aziende agricole; 7) la definizione di regole di pianificazione regionale per aree densamente popolate di pollame; 8) la stesura di piani di emergenza per l'abbattimento di massa di pollame (stamping

out) in caso di epidemie; 9) l'uso di alcuni metodi di abbattimento rispettosi del benessere animale; 10) in caso di epidemie estese in aree densamente popolate, anche la vaccinazione, in quanto considerata una misura efficace se utilizzata in combinazione con altre misure di controllo<sup>87</sup>.

Tutte queste proposte furono recepite dalle autorità sanitarie italiane e le azioni messe in atto fecero scuola nel mondo; vediamone alcune in dettaglio.

Per quanto riguarda i sistemi di allerta precoce per il rilevamento di LPAI fu approvato dal Ministero della Salute un piano di sorveglianza attiva modulato in funzione delle aree di rischio. Inoltre nelle aree ad alta densità di allevamenti avicoli come ad esempio il Veneto occidentale, l'autorità regionale decise di applicare misure aggiuntive obbligatorie quali il controllo sierologico per la ricerca di anticorpi e virologico per la ricerca del virus su tutte le partite di tacchini destinate alla macellazione.

Il controllo di questa specie era motivato dal fatto che in passato si era dimostrata quella a maggior rischio di infezione. Il test virologico aveva la finalità di garantire l'assenza del virus al momento della macellazione, mentre l'esame sierologico era indispensabile per dimostrare l'assenza della circolazione di virus influenzali LPAI (H5 e H7) sul territorio<sup>88</sup>.

Nei primi anni il controllo virologico fu eseguito con impiego di un test immunoenzimatico disponibile in commercio. Nel 2003 il metodo immunoenzimatico fu sostituito prima con una RT-PCR one step<sup>89</sup> e successivamente con una real-time RT-PCR<sup>90</sup>. Per quanto riguarda l'esame sierologico era eseguito per individuare la presenza di anticorpi nei confronti del virus. In un primo momento venne eseguito attraverso una metodica detta Inibizione della emoagglutinazione sostituita poi dalla metodica ELISA che aveva il vantaggio di poter essere eseguita con una strumentazione automatica e lettura oggettiva.

Per quanto riguarda l'identificazione di aree ad alto rischio il Ministero della Salute indicò le zone a livello nazionale dove i servizi veterinari dovevano intensificare la sorveglianza. Queste aree furono definite in base alla densità di allevamenti avicoli presenti, all'ubicazione delle aziende lungo le rotte migratorie degli uccelli e alle zone di svernamento dei volatili selvatici. Queste informazioni furono inserite nei piani di sorveglianza nazionale per l'influenza aviaria e rese disponibili e consultabili a partire dal 2014<sup>91</sup>.

Per quanto riguarda la creazione di distanze di sicurezza tra gli allevamenti furono stabilite regole di pianificazione in funzione della densità di popolazione avicola allevata. Per abbattere il rischio, nel Veneto occidentale, furono create le "aree omogenee" dove attraverso la pianificazione regionale dovevano essere accasati contemporaneamente tacchini dello stesso sesso, quindi con lo stesso tempo di accrescimento<sup>92</sup>. Questa iniziativa permetteva di considerare un'area come se fosse un unico grande allevamento e permetteva di eseguire il vuoto sanitario alla fine di ogni ciclo produttivo e una disinfezione simultanea in tutti gli allevamenti presenti<sup>93</sup>. Inoltre per diminuire la densità degli allevamenti il Veneto approvò una legge che permetteva di vendere la cubatura dei capannoni avicoli per trasformarla in cubatura di edilizia privata<sup>94</sup>. Il vantaggio economico

di questa iniziativa incentivò alcuni allevatori anziani, senza prospettive di futuro, ad aderire e quindi di cessare l'attività. Questa iniziativa non comportò oneri sul bilancio della Regione.

Oltre a tutto questo, fu predisposto anche un manuale operativo<sup>95</sup> contenente i protocolli da attuarsi alla comparsa dei focolai di influenza aviaria che andò a completare il manuale diagnostico predisposto dalla Commissione Europea<sup>96</sup> e il Piano nazionale per le emergenze di tipo epidemico<sup>97</sup>. Inoltre, furono sviluppati e pubblicati idonei metodi di abbattimento degli animali rispettosi del benessere<sup>98</sup>.

Una iniziativa molto qualificante riguardò la vaccinazione degli allevamenti avicoli nelle aree densamente popolate ad alto rischio di infezione in Veneto e in Lombardia. Questo intervento fu osteggiato da alcuni esperti in quanto a parer loro avrebbe potuto determinare l'endemizzazione del virus e quindi il fallimento dell'obiettivo di eradicazione. Inoltre vi era il timore che la vaccinazione avrebbe potuto precludere lo sbocco dei nostri prodotti avicoli sui mercati internazionali.

L'Italia accettò questa sfida e il Ministero della Salute autorizzò la vaccinazione degli animali con un ciclo di produzione lungo, come i tacchini e le galline ovaiole. Il nostro Paese può giustamente vantarsi di aver segnato nel mondo una strada innovativa sull'utilizzo della vaccinazione in corso di epidemia. La strategia si basò sull'utilizzo di vaccini eterologhi, cioè prodotti con un antigene diverso da quello presente nel virus responsabile dell'epidemia. Questa strategia, definita DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals), permise di distinguere gli animali vaccinati da quelli guariti dall'infezione<sup>99</sup> e fu impiegata nel nord Italia a partire dal novembre 2000 in diversi periodi associata alla compartimentazione del territorio dove erano stati accasati animali sani<sup>100,101</sup>. Questa strategia permise di aprire i mercati internazionali ai nostri prodotti avicoli e di evitare la tanto temuta endemizzazione.

Il test per differenziare gli animali vaccinati da quelli che avevano superato l'infezione si basava su un'immunofluorescenza indiretta<sup>102</sup>. Nella Fig. 2 a sinistra è riportato un campione positivo per la presenza di anticorpi specifici nei confronti del virus circolante; nella figura a destra un campione negativo prelevato da animali vaccinati.

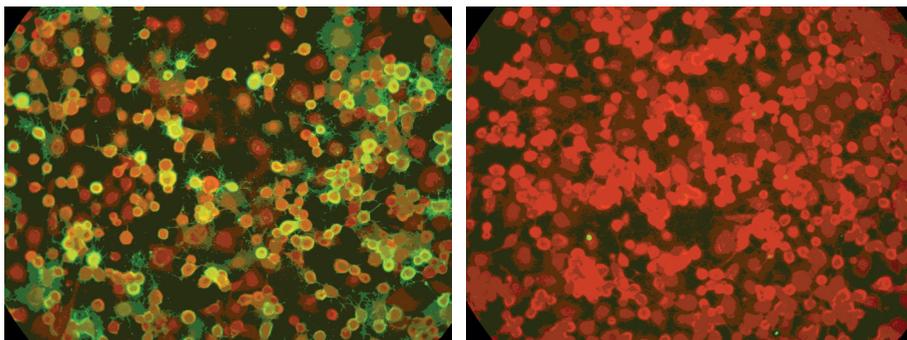


Fig. 2 - A sinistra, test DIVA positivo; a destra, test DIVA negativo.

Il timore di un'epidemia di influenza aviaria con il rischio di trasmissione del virus all'uomo continuava ad incombere a livello mondiale. Nell'autunno del 2005 il WOAH e il WHO informarono della comparsa di focolai di influenza aviaria A/H5N1 ad alta patogenicità nel pollame e negli uccelli selvatici in cinque Paesi: Croazia, Kazakistan, Romania, Federazione Russa e Turchia<sup>103</sup>. I virus isolati in questi focolai erano tutti filogeneticamente vicini al virus che aveva causato episodi di mortalità nei volatili selvatici migratori sul lago Qinghai in Cina nel maggio 2005<sup>104</sup>. La conferma di questi focolai allarmò la Commissione Europea e rese prioritaria l'esecuzione di una sorveglianza attiva sull'avifauna selvatica migratoria e stanziale.

Da gennaio 2003 al 14 dicembre 2005, furono segnalati dal WHO e confermati in laboratorio 138 casi umani di infezione da influenza aviaria tipo A/H5N1 e 71 persone (51%) morirono. I casi si verificarono in cinque Paesi: Cambogia, 4 casi con 4 morti; Cina, 5 casi con 2 morti; Indonesia, 14 casi con 9 morti; Thailandia, 22 casi con 4 morti e Vietnam, 93 casi con 42 decessi<sup>105</sup>.

Aggiornamenti sulla diffusione nel mondo dell'influenza aviaria ad alta patogenicità A/H5N1 nell'uomo vennero pubblicati da *Eurosurveillance*<sup>106,107,108</sup>. I dati cumulativi di sintesi raccontano che dal 2003 al 5 gennaio 2023 furono notificati al WHO 868 casi umani confermati in 21 Paesi con 457 decessi e con un tasso di letalità del 53%<sup>109</sup> e con picco di casi e decessi riscontrati nel 2006 e nel 2015 (Fig. 3). Per fortuna il virus A/H5N1 circolante in queste epidemie aveva scarsa capacità di infettare l'uomo, purtroppo nelle poche persone che si infettavano il virus era altamente patogeno<sup>110</sup>.

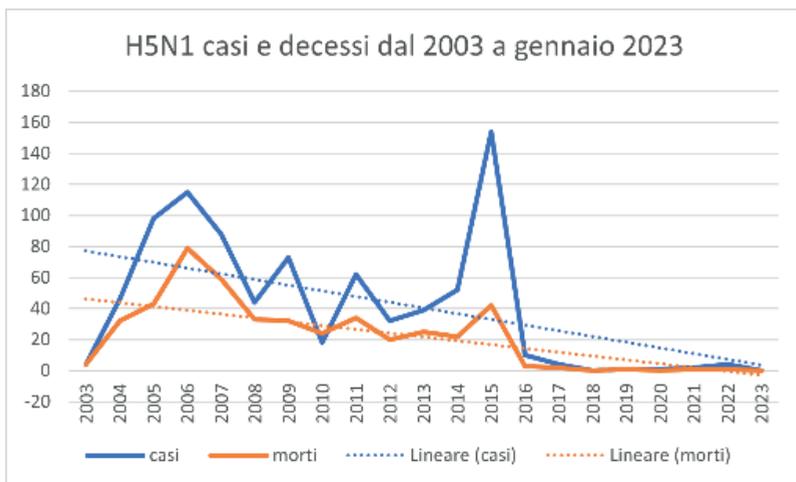


Fig. 3 - Casi e decessi umani causati dal virus H5N1.

Nel numero di dicembre 2005 di *Eurosurveillance*<sup>111</sup>, Angus Nicoll, editorialista dell'ECDC, eseguì una riflessione sulla situazione sanitaria nei confronti dell'influenza aviaria e si interrogò sul rischio reale della comparsa di una pandemia umana. Le 5 domande a cui l'autore dell'articolo cercò di dare una risposta fu-

rono: 1) il rischio di una influenza aviaria pandemica era esagerato? 2) la prossima pandemia sarà dovuta all'H5N1? 3) quanto sarà grave la pandemia e quali saranno le sue caratteristiche? 4) che ruolo avranno i farmaci antivirali durante una pandemia e che quantità di scorte dovrebbe avere ogni singolo Paese? 5) l'Europa è pronta ad affrontare una pandemia?

Queste riflessioni erano alquanto opportune in quanto episodi di eventi infettivi nell'uomo legati ai virus aviari si erano succeduti nel tempo e continuavano a ripresentarsi e le conclusioni dell'articolo non erano confortanti.

### *L'epidemia di influenza aviaria A/H5N1 in Europa nel 2006*

In considerazione del timore di comparsa di un evento pandemico, nel 2005 sei Paesi dell'Unione Europea in collaborazione con un team dell'ECDC della Commissione Europea e l'ufficio regionale europeo del WHO eseguirono una valutazione sul loro livello di preparazione. Da questo studio emerse che mentre tutti e sei si stavano preparando, tutti avevano ancora molta strada da fare. In particolare rimanevano da affrontare importanti questioni come la necessità che i preparativi si estendessero al di fuori del settore sanitario e che i piani fossero resi più operativi<sup>112,113</sup>. La risposta sul livello di preparazione degli stati europei nei confronti di una epidemia, non basata su simulazioni, si ebbe nel 2020 con la pandemia da SARS-CoV-2 di cui parleremo nel prossimo capitolo.

Nel 2006 ci fu una ulteriore recrudescenza dei casi umani di influenza aviaria sostenuti dal virus A/H5N1 e vennero interessate la Turchia<sup>114</sup>, l'Iraq<sup>115</sup>, la Danimarca<sup>116</sup> e l'Egitto<sup>117</sup>.

Particolarmente grave fu la situazione in Egitto dove a partire da marzo 2006 fino al 23 aprile 2009 furono segnalati 67 casi confermati con 23 decessi<sup>118</sup>.

Sempre nel 2006 furono ritrovati alcuni cigni infetti da un virus A/H5N1 (HPAI) nell'Ungheria meridionale, in Austria e sull'isola di Rügen, nel Mar Baltico, dove venne trovato positivo anche un gatto che probabilmente aveva mangiato uccelli infetti<sup>119,120,121,122</sup>. L'Italia non rimase indenne e l'11 febbraio 2006 venne annunciato il ritrovamento dello stesso virus in cigni selvatici morti sulla costa orientale della Sicilia, in Puglia e in Calabria<sup>123,124</sup>.

I media italiani su questa vicenda calcarono la mano. Dopo i primi annunci ci fu un susseguirsi di articoli e comunicazioni che elencavano tutti i decessi nel mondo causati da questo virus che non fecero altro che aumentare la paura nella popolazione. Sembrava di essere ritornati ai tempi della "mucca pazza". Con il crollo dei consumi, il settore avicolo andò incontro ad una crisi senza precedenti. Ci furono migliaia di persone che persero il lavoro e si registrarono anche operatori di questo settore che si tolsero la vita per questo motivo.

A nulla valsero le dichiarazioni tranquillizzanti delle istituzioni in quanto oltre ad un deficit di credibilità nella scienza e nella politica, probabile retaggio della triste vicenda della mucca pazza, furono diffuse informazioni contrastanti con toni e modi che tendevano ad esagerare la reale situazione.

Nel periodo di maggiore crisi il vicedirettore del Tg5 Lamberto Sposini durante il telegiornale della sera del 22 febbraio 2006, per smorzare la psicosi, ribadì

che gli allevamenti avicoli italiani erano sicuri e per essere più convincente mangiò in diretta una porzione di pollo.

Nel ricordare quanto accaduto non si può omettere di segnalare quanto sia estremamente difficile fornire ai media, e quindi alla popolazione, informazioni e concetti sanitari delicati in momenti di emergenza e di sovraesposizione mediatica. La gestione del rapporto tra scienza, politica e media riaprì la questione della trasparenza dell'informazione e delle modalità di comunicazione. La situazione fu la stessa vissuta con la BSE nel 2001 e con la SARS nel 2003. Nulla era cambiato e poco cambierà anche in futuro in quanto gli stessi errori purtroppo si ripeteranno con le epidemie che seguirono.

Allo scopo di definire un "Piano generale per la comunicazione dei rischi" la Commissione Europea commissionò all'EFSA la stesura di un documento che delineasse le migliori prassi nella comunicazione, il documento fu pubblicato nel 2021<sup>125</sup>. Riprenderemo questo argomento nel capitolo sulle tossinfezioni alimentari.

Anche il WHO predispose delle Linee guida per la comunicazione dell'epidemia. Queste prevedevano che fossero le autorità sanitarie pubbliche a divulgare in maniera sollecita l'evento, ovvero che fossero loro ad interagire con i media in modo proattivo<sup>126,127</sup>. Questo atteggiamento era dettato dal fatto che nessun evento importante rimane segreto a lungo e, a meno che le autorità non si affermino rapidamente come la principale fonte di informazione, affidabile e trasparente, i media riferiranno voci e speculazioni che non faranno altro che aumentare l'incertezza, la preoccupazione, la sfiducia e nei casi estremi il panico.

Il virus dell'influenza aviaria A/H5N1 era certamente considerato il principale candidato come possibile virus pandemico, tuttavia esistevano altri sottotipi di virus influenzali aviari con lo stesso potenziale come ad esempio i virus ad alta patogenicità A/H7N7 e A/H7N3, e il virus a bassa patogenicità A/H9N2<sup>128,129</sup>.

### *Il focolaio di influenza aviaria A/H9N2 in provincia di Verona nel 2013*

Pochi sanno che nel 2013 nella provincia di Verona, che rappresenta il cuore dell'avicoltura italiana, vi fu un'epidemia di influenza aviaria nei tacchini da carne sostenuta da un virus A/H9N2. La notizia non fu di dominio pubblico in quanto per questo sierotipo la normativa nazionale e internazionale non prevede la notifica.

Il primo focolaio si manifestò nel mese di dicembre del 2013. I danni economici furono inizialmente modesti, ma le filiere avicole erano ugualmente preoccupate perché nonostante avessero rafforzato le consuete misure di biosicurezza la malattia si stava diffondendo negli allevamenti sani.

Nel marzo dello stesso anno su *Cell Host & Microbe* era stato pubblicato un articolo in cui erano stati segnalati 130 casi di infezione umana con almeno 44 morti per un virus A/H7N9 che ad una approfondita analisi filogenetica aveva dimostrato essere una evoluzione di un virus A/H9N2 che circolava negli avicoli in quel periodo in Cina. Gli autori della pubblicazione segnalavano inoltre che le persone colpite avevano avuto contatti con pollame infetto o erano stati in am-

bienti contaminati<sup>130</sup> e che non solo il virus di derivazione (A/H7N9) ma anche il virus originale (A/H9N2) aveva dimostrato un potenziale zoonotico<sup>131</sup>. In un post di *ProMED* venne riportato che dal 1998 al 20 dicembre 2021 vi furono 95 casi confermati in laboratorio di infezione umana da influenza aviaria A/H9N2: questi casi furono segnalati in Cina (83), Egitto (4), Bangladesh (3), Cambogia (1), Oman (1), Pakistan (1), India (1) e Senegal (1). La maggior parte dei casi erano bambini<sup>132</sup>.

Fortunatamente, l'indagine genomica del virus sottotipo A/H9N2 individuato in provincia di Verona, aveva dimostrato essere filogeneticamente diverso da quello asiatico, tuttavia questo non escludeva che potessero avvenire delle mutazioni in grado di trasformarlo in un agente zoonotico pericoloso.

Nei mesi successivi si registrò una estensione dei focolai veronesi in allevamenti delle province limitrofe. Vista la situazione epidemiologica in continua espansione, nonostante l'adozione di provvedimenti di biosicurezza molto stringenti, le filiere decisero di attuare una campagna di vaccinazione che ebbe successo. Tuttavia la circolazione del virus e la vaccinazione dei tacchini complicarono non poco il lavoro del laboratorio della Sezione di Verona dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie che a quel tempo dirigevo. Vediamo in che cosa consistevano queste complicazioni e come si avviò al problema.

Come abbiamo detto in precedenza su ampie porzioni del territorio delle province di Verona e Vicenza in quegli anni era attivo un piano di sorveglianza basato sulla ricerca del virus e degli anticorpi dell'influenza aviaria su tutte le partite di tacchini destinati al macello. La circolazione del virus H9 interferì con la diagnosi per la ricerca dei virus H5 e H7 e anche con l'esame sierologico. In entrambi i casi si doveva ripetere l'analisi con una metodica discriminatoria e tutto questo comportò un aggravio di lavoro e un prolungamento di 24 ore dei tempi di refertazione. Questa situazione durò fino ad ottobre 2014, data in cui ebbe termine l'emergenza e la vaccinazione.

### *Nel 2009 vi fu la prima Pandemia del XXI secolo*

Come è stato già detto esistono molti ceppi di virus influenzali animali potenzialmente in grado di scatenare una pandemia, tra questi occupano una posizione di rilievo i virus che colpiscono i suini. È noto che i suini possono fungere da "mixing vessel" dove i virus possono scambiare materiale genetico e portare alla produzione di un nuovo virus "ibrido"<sup>133</sup> che se acquisisce la capacità di trasmettersi facilmente da uomo a uomo può dar luogo ad una pandemia.

A tale riguardo il 24 aprile 2009 *ProMED* lanciò la notizia della comparsa di una malattia respiratoria acuta tra i dipendenti dei principali ospedali pubblici messicani<sup>134</sup>. Il nuovo virus si diffuse rapidamente in altre regioni del mondo<sup>135</sup> ed ebbe così origine la prima pandemia del XXI secolo<sup>136</sup>.

Studi filogenetici dimostrarono che il virus A/H1N1 era un nuovo ceppo ri-assortito che trasportava segmenti genomici del virus dei suini del Nord America, di virus suini isolati in Europa e Asia e di virus dell'influenza umana e aviaria che non erano stati precedentemente rilevati nei suini o nell'uomo<sup>137,138</sup>.

Il 25 aprile 2009 il WHO comunicò, ai sensi del Regolamento sanitario internazionale<sup>139</sup>, che la diffusione del virus era un “Evento di preoccupazione pubblica per la salute internazionale” e il 27 aprile 2009 a causa della diffusione del focolaio a livello internazionale il WHO aumentò lo stato di allarme portandolo a livello 4<sup>140</sup>. Ciò prevede una limitata trasmissione uomo/uomo e una diffusione altamente localizzata, il che suggerisce che il virus non si è ancora adattato agli esseri umani. Nel frattempo i casi umani continuavano ad aumentare e al 28 aprile quelli confermati negli Stati Uniti erano saliti a 40, in Canada 6 e in Messico 33. Con l’annuncio della fase 4, il WHO indicò che l’epidemia si stava diffondendo oltre un livello accettabile e raccomandò agli Stati di attuare un approccio di mitigazione<sup>141,142</sup>.

Nei giorni successivi l’evoluzione dell’epidemia e dei conseguenti provvedimenti fu molto rapida. Il 29 aprile il WHO, avuta la conferma della trasmissione del virus da uomo a uomo, sia il Messico che gli Stati Uniti elevarono il livello di allerta alla fase 5, spostando così l’attenzione dalla preparazione alla risposta<sup>143</sup>. La fase 5 prevede il formarsi di grandi cluster epidemici, ma in cui la trasmissione da persona a persona è ancora localizzata: il virus inizia ad adattarsi meglio alla specie umana, il rischio pandemico è sostanziale e le autorità consigliano di aumentare al massimo gli sforzi per contenere e rallentare la diffusione della malattia con l’obiettivo di scongiurare una pandemia e guadagnare tempo per attuare tutte le possibili contromisure<sup>144</sup>.

Al 10 giugno 2009 furono confermati 27.737 casi in 74 Paesi diversi, con 141 decessi<sup>145</sup>. Questa situazione stava ad indicare una trasmissione sostenuta e continua da uomo a uomo. Ciò indusse il WHO ad elevare al massimo lo stato di allerta portandolo al livello 6<sup>146</sup> e l’11 giugno fu ufficializzata la pandemia.

Il WHO consigliò ai Paesi di non chiudere i confini e a non limitare il traffico e gli scambi internazionali in quanto non vi erano prove che queste misure fossero in grado di fermare la diffusione della malattia, al contrario erano ritenute dannose. Ricorderete che questo fu lo stesso suggerimento che venne proposto all’inizio dell’epidemia SARS-CoV-1 del 2003.

In Italia i primi casi sospetti apparvero a partire dal 24 aprile 2009. Purtroppo però, sebbene il WHO avesse prontamente fornito ai centri nazionali per l’influenza protocolli diagnostici molecolari aggiornati per il rilevamento del virus, nel nostro Paese il Centro Nazionale Influenza, nelle fasi iniziali della pandemia non disponeva dei reagenti diagnostici specifici e per questo motivo non poteva confermare i casi segnalati dai laboratori periferici. Solo dal 12 maggio i campioni clinici poterono essere testati per la conferma<sup>147</sup>.

La comunità scientifica e le autorità sanitarie europee manifestarono tutta la loro preoccupazione per quello che sarebbe potuto accadere a livello ospedaliero in autunno quando, in concomitanza con l’influenza stagionale, ci sarebbe stato un inevitabile aumento dei ricoveri<sup>148,149,150</sup>. Fortunatamente nulla di tutto ciò si avverò perché la pandemia si arrestò prima e il 10 agosto, accogliendo il parere del Comitato di emergenza, il WHO ne dichiarò la fine<sup>151</sup>. La notizia fu accolta con grande sollievo, per la consapevolezza dello stato di impreparazione dei go-

verni nazionali e per la preoccupazione di quello che sarebbe potuto accadere. Fu chiaro, infatti, che interventi sufficientemente ampi e prolungati nel tempo non erano attuabili a causa delle limitate risorse umane e materiali e per i danni economici e sociali conseguenti che sarebbero stati difficilmente accettati dalla popolazione<sup>152</sup>. Questo fu il preludio della pandemia da Covid-19 quando tutta l'impreparazione rilevata nel 2009 si ripresentò: quello che sembrò improponibile fu imposto dalla maggior parte dei governi e venne accettato e diligentemente rispettato dalla maggioranza della popolazione.

Un resoconto sui casi di influenza pandemica, segnalati nei Paesi UE/SEE da aprile a settembre 2009, fu pubblicato su *Eusosurveillance* del dicembre del 2010<sup>153</sup>. Dal resoconto apprendiamo che la trasmissione all'interno dei Paesi dell'UE/SEE iniziò a manifestarsi a partire dal mese di giugno; correlata ai viaggi internazionali, raggiunse il picco nella prima settimana di agosto. Il documento mise in evidenza che nella fase iniziale della pandemia il 78% delle persone colpite avevano meno di 30 anni e che gli individui infettati indipendentemente dalla loro età avevano un'alta probabilità di essere ricoverati in ospedale o di sviluppare complicazioni gravi. Il coinvolgimento di persone di giovane età fu un evento che non meravigliò gli addetti ai lavori in quanto si trattava di una fetta di popolazione che avendo avuto negli anni minori contatti con i virus influenzali aveva minore protezione anticorpale.

In questa occasione il Ministero della Salute italiano, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità riprese a lavorare su un piano pandemico nazionale<sup>154</sup> che era stato sviluppato per la prima volta nel 2003 ed aggiornato nel 2006<sup>155</sup>. Il piano pandemico nazionale è uno strumento essenziale per rafforzare la preparazione e la risposta ad una pandemia di influenza. Il piano avrebbe dovuto definire le modalità per migliorare la sorveglianza attraverso l'identificazione, la conferma e la tempestiva segnalazione dei casi; inoltre era lo strumento fondamentale per stabilire le misure di contenimento nella fase iniziale dell'epidemia.

Dopo la prima allerta lanciata dal WHO, avvenuta il 25 aprile 2009, il governo italiano istituì un Comitato nazionale di gestione delle crisi e il Ministro della Salute fu incaricato di coordinare gli interventi e la comunicazione. Le misure di contenimento adottate comprendevano il distanziamento sociale con isolamento precoce dei casi, e fu proposta la chiusura precauzionale delle scuole, tuttavia quelle che chiusero prima delle vacanze estive furono davvero poche e le azioni di contenimento suggerite ebbero prevalentemente applicazione individuale.

Fu distribuita alle regioni una scorta di 40 milioni di dosi di farmaci antivirali, sufficienti per un trattamento completo per circa il 4% della popolazione. A chiunque riferisse di essere stato in stretto contatto con un caso confermato fu chiesto di rimanere a casa per 7-10 giorni. Tutte queste raccomandazioni furono mantenute attive fino alla fine di luglio del 2009. Sin dalla prima fase dell'epidemia furono raccolti i dati epidemiologici che furono elaborati utilizzando modelli matematici e con le informazioni ottenute fu costruito uno scenario di riferimento sulla diffusione spazio-temporale del virus. Tutte queste informazioni furono trasmesse al Comitato nazionale di gestione della crisi. Inoltre, fu avviato

un sistema di comunicazione istituzionale centralizzato avente l'obiettivo di informare la popolazione e ridurre al minimo le notizie contrastanti provenienti da fonti non controllate.

Per far fronte alla pandemia il governo italiano decise di acquistare 12,5 milioni di dosi di vaccino con una spesa di 160 milioni di euro<sup>156</sup>.

In attesa della disponibilità del vaccino il Ministero della Salute identificò le categorie che dovevano essere vaccinate in via prioritaria, rappresentate dal personale sanitario e dal personale dei servizi essenziali come ad esempio: polizia, vigili del fuoco, corpi militari, donatori di sangue, donne in gravidanza, soggetti di età compresa tra 6 mesi e 65 anni con almeno una condizione cronica di base che in caso di malattia sarebbero stati esposti ad alto rischio di complicanze gravi o fatali, e, ancora, bambini con più di 6 mesi che frequentavano asili nido, unitamente alle persone che ne avevano cura.

In Italia la sorveglianza attiva nei confronti della pandemia individuò il primo caso il 24 aprile 2009<sup>157</sup>. Alla fine di luglio furono segnalati circa 250 casi confermati tutti importati, con oltre 2.000 casi sospetti. In agosto il numero totale di persone con sintomi ILI, e sottoposti a cure mediche, furono circa 5.000 di cui circa 2.000 (40%) furono confermati in laboratorio.

I vaccini furono disponibili a partire dal 12 ottobre di quell'anno e vennero distribuiti alle Regioni attraverso la rete della Croce Rossa. La campagna di vaccinazione non ebbe successo, complessivamente furono somministrate 871.277 prime dosi e 52.723 seconde dosi con una copertura nazionale tra la popolazione target del 4%.

L'insuccesso va ricercato nel ritardo della fornitura del vaccino che fu disponibile solo quando il WHO aveva già dichiarato la fine della pandemia, avvenuta il 10 agosto. Un altro motivo fu il fatto che molti operatori sanitari espressero preoccupazione per la sicurezza del vaccino in quanto si trattava, secondo loro, di un prodotto non sufficientemente testato<sup>158,159</sup>. Infine, un altro motivo fu la diffusione della notizia che dopo la vaccinazione nei confronti dell'influenza suina, eseguita negli Stati Uniti nel 1976, vi era stato un incremento significativo tra le persone vaccinate di casi di sindrome di Guillain-Barré<sup>160</sup>.

La pandemia del 2009 poteva essere l'occasione per valutare l'efficacia delle indicazioni contenute nel piano pandemico nazionale, ma come era già avvenuto con l'epidemia di SARS-CoV-1 anche in questo caso la diffusione dell'infezione fu contenuta e questo fatto vanificò la possibilità di valutare l'efficacia di tutte le misure messe in atto.

A posteriori possiamo affermare che la pandemia del 2009 fu la meno invasiva che si ricordi e proprio per la sua evoluzione si aprirono feroci polemiche su come era stato gestito l'evento da parte del WHO.

Ad esempio venne fortemente criticata la decisione di modificare la definizione di pandemia. Infatti poco prima dello scoppio della pandemia nell'homepage del WHO (Pandemic Preparedness) era presente la seguente dichiarazione: *“Una pandemia di influenza si verifica quando appare un nuovo virus influenzale contro il quale la popolazione umana non ha immunità, provocando diverse epidemie simultanee in tutto il*

*mondo con un numero enorme di malati e morti.*” Il 4 maggio 2009, appena un mese prima che fosse dichiarata la pandemia la pagina web era stata modificata e la frase “numero enorme di malati e morti” era stata rimossa e pertanto la pagina web rivista diceva semplicemente: “Una pandemia influenzale può verificarsi quando appare un nuovo virus influenzale contro il quale la popolazione umana non ha immunità”<sup>161</sup>.

Sulla base degli eventi da più parti vennero contestati i rapporti che il WHO aveva con i suoi principali consulenti e i rapporti di questi con le industrie farmaceutiche. L'accusa fu che certi contatti avessero influenzato le decisioni e il rapporto pubblicato sul *British Medical Journal*, relativo ad un'indagine eseguita in collaborazione con il Bureau of Investigative Journalism<sup>162,163</sup>, confermò i sospetti. Anche il Parlamento europeo nella seduta del 8 marzo 2011 si interrogò sulla gestione della pandemia<sup>164</sup> e chiese che in futuro gli esperti scientifici dichiarassero di non avere alcun interesse, finanziario o di altro tipo, con l'industria farmaceutica che potesse inficiare la loro imparzialità. Inoltre, chiese l'elaborazione di un codice di comportamento europeo in materia di esercizio della funzione scientifica di esperto in qualsiasi autorità europea responsabile della sicurezza e della gestione dei rischi. Infine, decise che gli esperti coinvolti nel settore farmaceutico potessero essere consultati, restando tuttavia esclusi dal processo decisionale.

A seguito della rilevanza acquisita dalla questione del conflitto di interessi degli esperti, consulenti del WHO, in Inghilterra nel 2013 venne eseguita un'analisi retrospettiva che prese in considerazione le affermazioni rilasciate da questi ai principali tabloid durante la pandemia del 2009. I risultati dello studio rilevarono che in un terzo dei casi, gli accademici stimarono il rischio della pandemia emergente superiore alle fonti ufficiali e che vi era un'associazione tra la fornitura di valutazioni di rischio più elevate e la presenza di interessi concorrenti<sup>165</sup>. Da questa esperienza prenderà il via un percorso che porterà ad un miglioramento della trasparenza della comunicazione e all'obbligo di dichiarare un possibile conflitto di interessi da parte dei soggetti coinvolti nella gestione e nella comunicazione dell'epidemia. In Italia questo conflitto fu normato nel 2013 con l'approvazione del D.Lgs 39/2013<sup>166,167</sup>.

L'ultimo focolaio di influenza suina umana in Europa è stato segnalato il 27 novembre 2023 attraverso un comunicato stampa della UK Health Security Agency<sup>168</sup> e da un rapporto del WHO<sup>169</sup>. Dal focolaio è stato isolato un tipo virus A/H1N2, clade:1b.1.1, che è diverso dai virus riscontrati nei recenti casi umani di influenza in altre parti del mondo, ma è simile ai virus che circola negli allevamenti di suini del Regno Unito.

### *La comparsa di un nuovo coronavirus, il MERS-CoV*

Durante gli studi sul SARS-CoV-1 era stato predetto che un coronavirus si sarebbe potuto ripresentare e nel settembre del 2012 venne annunciata la scoperta di un nuovo coronavirus umano responsabile di una grave malattia respiratoria<sup>170</sup>. I primi due casi furono entrambi collegati all'Arabia Saudita e furono comunicati tramite *ProMED* rispettivamente il 20 e il 23 settembre<sup>171,172</sup>.

I due pazienti presentavano gli stessi sintomi della SARS, tuttavia le analisi filogenetiche dimostrarono che i due virus avevano marcate differenze nella sequenza genomica. Questo nuovo coronavirus fu la causa di una malattia che fu denominata Sindrome Respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV). L'origine della malattia venne fatta risalire al 23 aprile 2012 quando i media riportarono la presenza di un gruppo di gravi infezioni respiratorie nell'ospedale di Zarqa in Giordania<sup>173</sup>. Da allora fino alla fine di luglio 2023 furono registrati in totale 2.605 casi con 936 decessi associati. La maggior parte dei casi furono segnalati in Arabia Saudita<sup>174</sup>. Ci fu una sola grande epidemia al di fuori del Medio Oriente e avvenne nel maggio 2015. In quell'anno furono segnalati 186 casi confermati in laboratorio di cui 185 nella Repubblica di Corea con 38 decessi. Tuttavia, il caso indice avrebbe avuto una storia di viaggi in Medio Oriente.

Anche per la MERS il serbatoio del virus erano i pipistrelli<sup>175</sup>, ma gli animali amplificatori responsabili della trasmissione dell'infezione all'uomo in questo caso erano i camelidi<sup>176,177</sup>.

La diffusione dell'infezione tra i camelidi pare fosse legata al fatto che in Giordania, come in altri Paesi della regione, molti allevatori non possedevano un riproduttore maschio a causa dell'elevato costo e pertanto prendevano in prestito gli animali maschi da allevamenti vicini o inviavano le femmine per la fecondazione in altri allevamenti. Queste pratiche innescarono una connettività tra le mandrie infette e non infette<sup>178</sup> e contribuirono a diffondere il virus tra la popolazione animale e da questa a quella umana.

Oggi per la comparsa delle zoonosi emergenti viene data molta importanza ai cambiamenti nell'interfaccia tra uomo e animale. A dimostrazione della validità di questa ipotesi si ricorda che in quegli anni in Arabia Saudita vi era un forte aumento del numero di allevamenti di camelidi e di capi in prossimità dei centri urbani: ciò probabilmente favorì la trasmissione del virus nella popolazione umana. Un caso analogo fu l'epidemia di febbre Q nei Paesi Bassi del 2009, dove l'allevamento intensivo di capre in prossimità di aree urbane comportò la diffusa trasmissione della malattia all'interno della popolazione umana<sup>179</sup>: di questo episodio parleremo nel capitolo "Le malattie infettive come interfaccia: uomo-animale-ambiente". Analoga considerazione si può fare per l'incremento dei casi di influenza aviaria in Cina, dove l'emergere della malattia sostenuta dai virus A/H5N1 e A/H7N9 fu collegata al rapido sviluppo del settore avicolo in prossimità delle zone umide che sono l'habitat naturale di uccelli acquatici selvatici<sup>180</sup>.

### *La nuova ondata epidemica di influenza aviaria (2013-2023)*

Nel 2013 l'attenzione della comunità scientifica e del WHO si focalizzò nuovamente sul continente asiatico. Infatti il 10 aprile furono segnalati 33 casi umani infettati da un nuovo virus influenzale aviario tipo A/H7N9 nelle province cinesi di Shanghai, Anhui, Jiangsu e Zhejiang. In questa occasione la Cina intensificò le azioni di sorveglianza umana e animale inoltre attuò misure di sanità pubblica che includevano la chiusura di alcuni mercati di pollame e volatili vivi e l'abbattimento di milioni di avicoli. L'aspetto epidemiologico che caratterizzò

questo evento fu che il nuovo virus aveva una bassa patogenicità per gli uccelli, ma una significativa patogenicità per l'uomo<sup>181</sup>. Dei 33 casi umani rilevati solo 3 presentavano sintomi lievi, i rimanenti svilupparono una malattia grave e 9 persone morirono. L'epidemia umana fu controllata grazie alla chiusura, solo temporanea, di questi mercati<sup>182</sup>.

A partire dal 2013 i virus influenzali si susseguirono a tamburo battente. Tra dicembre 2013 e gennaio 2014 nella popolazione umana della provincia cinese dello Jiangxi comparve un virus A/H10N8 e lo stesso virus fu segnalato anche nel pollame domestico<sup>183</sup>. Un'altra emergenza che allarmò la comunità scientifica e le istituzioni internazionali fu la comparsa nel 2014 di focolai di influenza aviaria sostenuti da un virus A/H5N8 (HPAI) negli uccelli selvatici in Europa, in quanto questo virus presentava alcune somiglianze con il virus A/H5N1<sup>184</sup>. Questa somiglianza non deve meravigliare in quanto a partire dal 2009 i virus: A/H5N2, A/H5N6 e A/H5N8 (HPAI), condividevano tutti il gene H5 del lineage A/Goose/Guangdong/1/1996 emerso nel sud-est asiatico nel 1996<sup>185</sup>.

Alla comparsa di questi focolai i Paesi membri dell'Unione Europea applicarono le misure armonizzate di restrizione e controllo previste dalla legislazione comunitaria<sup>186</sup>: fortunatamente non si ebbero conseguenze nella popolazione umana.

Ben diversa fu la situazione che si verificò nella popolazione animale quando alla fine del 2016 un virus altamente patogeno tipo A/H5N8 fu introdotto nei Paesi Bassi proveniente dal sud-est asiatico e dalla Russia<sup>187</sup>. L'introduzione avvenne attraverso l'avifauna selvatica migratoria<sup>188</sup> e fu preceduto alla fine di ottobre 2016 da un virus altamente patogeno H5N6 isolato in uccelli migratori selvatici provenienti dalla Corea del Sud<sup>189,190</sup>.

Nel dicembre del 2016 anche gli allevamenti avicoli del nord-est dell'Italia furono interessati da una grave epidemia sostenuta all'inizio da un virus A/H5N5 (HPAI) e successivamente dal virus H5N8 (HPAI) e l'epidemia durò fino all'estate del 2018<sup>191</sup>. Dalla data della sua comparsa alla data di estinzione dei focolai in Italia risultarono notificati complessivamente 86 focolai (66 allevamenti industriali, con 2.743.831 capi morti o abbattuti e 20 allevamenti rurali, con 6.764 capi morti o abbattuti) con un danno stimato di circa 80 milioni di euro. Inoltre vi furono 14 focolai tra i selvatici con 30 volatili coinvolti<sup>192</sup>. Fortunatamente non furono segnalati casi umani nonostante un gran numero di persone siano state esposte in modo professionale durante le pratiche di estinzione dei focolai.

Come la storia ci ha insegnato, le epidemie di influenza aviaria si sono sempre ripresentate ciclicamente ma l'epidemia a diffusione mondiale del virus H5N1 manifestata negli anni 2020/2022 sarà ricordata come una delle più devastanti<sup>193,194,195</sup>. In questo periodo in 36 Paesi europei furono segnalati 2.398 focolai nel pollame domestico e furono abbattuti 46 milioni di volatili negli allevamenti interessati dall'epidemia, inoltre furono individuati 168 focolai in uccelli in cattività e 2.733 casi furono rilevati in uccelli selvatici<sup>196</sup>.

Questa epidemia a partire dall'ottobre del 2021 si fece sentire pesantemente anche in Italia: per la sua estensione e gravità vale la pena raccontarla. Il 19 otto-

bre 2021 iniziarono ad essere segnalati numerosi focolai di influenza aviaria in allevamenti industriali di tacchini in provincia di Verona<sup>197,198</sup>. Il virus fu classificato come A/H5N1 (HPAI), clade 2.3.4.4b, appartenente al lineaggio virale H5 eurasiatico e l'epidemia si concluse nel gennaio 2022. Durante questo periodo furono individuati 308 focolai in allevamenti avicoli con circa 14 milioni di animali morti o abbattuti e 17 focolai di volatili selvatici<sup>199</sup>. Lo stesso virus si ripresentò in autunno del 2022. L'aspetto epidemiologico che contraddistinse questa epidemia e che la differenziò dalle precedenti fu che oltre ai tacchini e alle galline ovaiole furono coinvolti anche i broiler, aggravandone la gestione e amplificandone i danni legati all'eradicazione.

I ricercatori si interrogarono sui motivi di questo coinvolgimento, ma ad ora non ci sono conclusioni definitive. Tuttavia si presume che la causa sia da ricercare nelle mutazioni genetiche che hanno aumentato la capacità del virus di replicarsi, permettendogli di diffondersi in modo più efficiente rispetto ai ceppi precedenti. Un'altra ipotesi, che tuttavia non esclude la prima, fu che le mutazioni abbiano permesso al virus di infettare una gamma più ampia di specie rispetto ai ceppi precedenti tra cui molte specie di uccelli selvatici migratori e stanziali<sup>200</sup>. Un'altra spiegazione sul coinvolgimento nell'epidemia degli allevamenti di broiler fu il fatto che questi allevamenti, in quegli anni, erano aumentati di numero in conseguenza della chiusura di molti allevamenti di tacchini. Per l'insorgenza della malattia nei broiler era necessaria una concentrazione di virus più elevata rispetto ai tacchini e questo aspetto implicava una diffusione nel territorio più lenta. Inoltre la mortalità non aumentava sopra i livelli soglia e questo comportava una certa difficoltà di individuare precocemente gli allevamenti infetti. Tale difficoltà permise al virus di circolare con più facilità sul territorio.

Nel 2023 l'epidemia si ripresentò in Europa e tra il 2 marzo e il 28 aprile, il virus dell'influenza aviaria ad alta patogenicità (HPAI) A/H5N1, lineaggio 2.3.4.4b, fu nuovamente rilevato in uccelli domestici e selvatici in 24 Paesi europei<sup>201</sup>.

Nel 2023 i focolai si verificarono con minore frequenza rispetto alla primavera del 2022. La maggior parte di essi furono classificati come focolai primari (da selvatico a domestico) e in questo l'epidemia si differenziò da quella del 2022, quando l'86% degli stabilimenti avicoli colpiti erano focolai secondari (trasmissione all'interno della filiera avicola).

Viste le difficoltà di controllo dell'epidemia la Commissione Europea in questi anni prese in considerazione la possibilità di autorizzare con meno restrizioni, rispetto al passato, l'intervento vaccinale e pertanto chiese all'EFSA di valutare se questa strada fosse percorribile.

Sulla base delle conclusioni dell'EFSA<sup>202</sup> la Commissione Europea il 28 novembre 2022 adottò un nuovo regolamento sulla vaccinazione delle malattie animali più gravi, tra cui l'influenza aviaria ad alta patogenicità: le nuove regole sono entrate in vigore il 12 marzo 2023<sup>203</sup>. Vista l'apertura della Commissione Europea nei confronti della vaccinazione e valutato il parere scientifico pubblicato dall'EFSA sulle strategie vaccinali nel pollame<sup>204</sup> la Francia ha bandito una gara d'appalto per la fornitura di 80 milioni di dosi di vaccino A/H5N1 nei confronti

dell'influenza aviaria delle anatre in modo da anticipare la possibile epidemia autunnale<sup>205</sup> e la campagna di vaccinazione ha preso avvio la prima settimana di ottobre.

Anche il WOAAH durante la 90a Sessione generale tenuta a Parigi nel maggio 2023 ha discusso la questione della vaccinazione e in quell'occasione adottò la Risoluzione 28 con la quale aggiornò la politica di controllo dell'influenza aviaria (HPAI) aprendo alla possibilità, in determinate condizioni, di ricorrere alla vaccinazione preventiva<sup>206</sup>.

### *I primi casi di influenza aviaria A/H5N1 in Europa nell'uomo e nei mammiferi*

Il primo caso umano in Europa si manifestò a gennaio del 2022 e fu rilevato in Inghilterra in un uomo di 79 anni residente nella cittadina di Buckfastleigh<sup>207</sup>. Il secondo venne registrato in ottobre in Spagna<sup>208</sup> e si trattò di un lavoratore di un allevamento di pollame a Fontanar, comune di Guadalajara. Ad aggravare la situazione sanitaria spagnola ci fu anche il riscontro di un focolaio di influenza aviaria A/H5N1 avvenuto, sempre nell'ottobre del 2022, in un allevamento di visoni nella provincia di La Coruña<sup>209</sup>.

La Coruña è una città portuale su un promontorio nella regione della Galizia, lungo le coste atlantiche dove nelle settimane precedenti erano stati segnalati numerosi isolamenti del virus H5 (HPAI) negli uccelli acquatici selvatici. Poiché i visoni sono naturalmente suscettibili sia ai virus influenzali umani e animali sia al virus SARS-CoV-2, il loro potenziale ruolo di "mixing vessel" con la possibilità di generare nuovi virus riassortiti allarmò le autorità sanitarie spagnole.

Il 2022 fu caratterizzato dall'isolamento del virus A/H5N1 anche nei carnivori selvatici. La maggior parte delle segnalazioni fu effettuata su volpi rosse, lontre, ma anche puzzole, procioni, orsi ed oltre a questi anche foche e cetacei<sup>210</sup>.

Nel 2022 in Francia fu trovato un gatto domestico positivo per H5N1<sup>211</sup>. L'animale viveva vicino ad un allevamento di anatre e questo isolamento ricorda l'evento, già citato, registrato sull'isola di Rügen (Germania) nel 2006<sup>212</sup>. Più recentemente meritano di essere segnalati i due casi di volpi rosse riscontrate positive in Veneto nei comuni di Trecenta in provincia di Rovigo e di Verona in aprile 2023<sup>213</sup> e di cinque cani e un gatto in un allevamento avicolo bresciano nel mese di luglio 2023<sup>214,215</sup>.

Tra le varie segnalazioni di positività nei mammiferi, non ha precedenti l'epidemia riscontrata in Polonia in colonie di gatti per le sue dimensioni e per l'ampia area geografica coinvolta. A partire dal 27 giugno 2023 la Polonia ha notificato al WHO un numero di morti insolite nei gatti in tutto il paese. Al 17 luglio su 61 animali, provenienti da varie parti del Paese, e testati, 34 sono risultati infetti<sup>216</sup>. I ceppi sequenziati erano altamente correlati tra loro e appartenevano al lineage H5 2.3.4.4b che stava circolando negli uccelli selvatici e che aveva causato molti focolai nel pollame in Polonia. Secondo il WOAAH al momento viene esclusa la trasmissione all'interno della specie felina; l'EFSA esclude anche la trasmissione dal gatto all'uomo<sup>217</sup>.

Nonostante queste notizie rassicuranti l'adattamento di questo virus agli ani-

mali mammiferi è un fenomeno che desta molta preoccupazione in quanto i processi di selezione naturale portano a mutazioni del genoma e questo è un fattore essenziale per aumentare la loro capacità replicativa ed adattiva alle cellule dei mammiferi. Per tale ragione un virus influenzale potenzialmente capace di spillover nei mammiferi va in ogni caso fermato prima che diventi un problema per la sanità pubblica<sup>218,219</sup>.

#### *La diffusione dell'epidemia del virus A/H5N1 nel continente americano*

Nell'autunno del 2021 il virus A/ H5N1 (HPAI) varcò per la prima volta l'Oceano Atlantico, diffondendosi nel Nord America. Studi filogeografici hanno dimostrato che ciò è potuto accadere in quanto stormi di uccelli selvatici infetti avevano utilizzato l'Islanda come trampolino di lancio per trasportare il virus dal Nord Europa al Nord America<sup>220</sup>.

Questo scenario era del tutto prevedibile in quanto dal 2014 questo virus circolava in modo persistente nei migratori e negli ultimi due anni l'infezione persisteva endemica negli uccelli selvatici stanziali europei anche durante l'estate<sup>221</sup>.

La diffusione del virus nel nord America causò una grave epidemia che coinvolse il settore avicolo industriale e un'elevata mortalità negli uccelli selvatici<sup>222</sup>. Secondo la Reuters, citando i dati pubblicati a fine ottobre 2022 dall'American Farm Bureau, l'epidemia di influenza aviaria A/H5N1 registrata negli Usa, a partire dai primi mesi del 2022 causò la morte o l'abbattimento e distruzione di 49 milioni di avicoli in 46 Stati<sup>223</sup>.

#### *L'epidemia di peste suina africana (PSA)*

Il 7 gennaio 2022, quando in Italia stava per concludersi l'epidemia di influenza aviaria in quel momento in atto, venne divulgata la notizia di un caso confermato di PSA in Piemonte<sup>224</sup>. La malattia venne individuata il 5 gennaio in un cinghiale trovato morto nel comune di Ovada in provincia di Alessandria. La diagnosi venne confermata il 6 gennaio dal Centro di Referenza italiano per i Pestivirus con sede presso l'Istituto Zooprofilattico dell'Umbria e delle Marche. La positività venne comunicata al Ministero della Salute, che a sua volta la comunicò, come da prassi, alla Commissione Europea e al WOAHA<sup>225</sup>.

La notizia venne divulgata da *ProMED* con un post il 10 gennaio<sup>226</sup>. Inoltre il giorno 11 vennero confermati altri due casi in due carcasse di cinghiale rinvenute rispettivamente nel comune di Fraconalto (Alessandria) a circa 20 km dal primo ritrovamento e nel comune di Isola del Cantone in provincia di Genova. Al 14 gennaio i casi erano già saliti a sette<sup>227</sup>.

Il focolaio piemontese rappresentava l'estensione di una vasta epidemia che stava interessando l'Europa e che era iniziata nel 2007. Infatti il primo caso fu segnalato in Georgia il 17 maggio 2007 nelle vicinanze del porto di Poti<sup>228,229</sup>.

Nel focolaio georgiano non fu possibile identificare la fonte del virus, ma si sospettò che i suini locali si fossero infettati cibandosi di rifiuti contaminati smaltiti dalle navi provenienti dall'Africa orientale e che poi l'infezione si sia diffusa verso est trovando terreno fertile in abbondanti popolazioni di cinghiali<sup>230</sup>.

Quando iniziai a scrivere questi racconti mi interrogai se fosse il caso di inserire questa malattia. In quel momento decisi di non farlo per due ragioni, la prima era che non era una zoonosi e quindi una malattia a cavallo tra le due medicine, il secondo motivo era che la penisola italiana non era interessata dall'epidemia in quanto storicamente la PSA era presente solo nel territorio insulare della Sardegna. Tuttavia con la segnalazione dei primi focolai in Piemonte e Liguria cambiai idea e decisi di inserirla perché erano state coinvolte due regioni del Nord Italia vicine alle regioni dove esistono grandi allevamenti di suini e importanti industrie agroalimentari, e perché a partire dal 2007 la malattia aveva continuato a diffondersi in Europa e in Asia. Come tale stava infatti mettendo in grande difficoltà i servizi veterinari dei Paesi interessati e ad oggi può ben essere considerata a tutti gli effetti una panzoozia<sup>231</sup>. Un altro motivo che ha modificato la prima decisione è che questi primi casi italiani non rimarranno isolati in quanto l'epidemiologia di questa malattia ci ha insegnato che quando si trova il caso indice nei selvatici significa che è già ampiamente diffusa: considerando l'orografia del territorio interessato l'eradicazione sarà molto difficile. Una ulteriore motivazione sta nel fatto che questa malattia, originaria dell'Africa, si è diffusa in Europa e in Asia a seguito degli scambi commerciali e si è insediata a seguito dei cambiamenti ecologici e demografici della fauna selvatica e quindi rientra di diritto nel novero delle malattie degne di essere raccontate all'interno di una problematica sanitaria globale. Infine la quarta motivazione è che molto probabilmente genererà un danno economico importante al settore suinicolo e, più in generale, all'agroalimentare italiano: l'Italia con 8,9 milioni di suini è il 7° produttore di carne suina nell'Unione Europea e questo settore rappresenta un'industria da 8 miliardi di euro/anno.

Partiamo proprio da quest'ultimo aspetto. In un articolo pubblicato sul quotidiano economico *Il Sole 24Ore* del 10 gennaio 2022 il direttore di Assica, l'associazione degli industriali delle carni e dei salumi, commentando la positività del cinghiale ritrovato in Piemonte, affermò che si prevede che questa malattia arrecherà all'Italia un danno per mancate esportazioni di almeno 20 milioni di euro per ogni mese di sospensione del nostro export<sup>232</sup>. Questa cifra potrebbe salire a 60 milioni se dovessero venire coinvolti i grandi stabilimenti e il danno sarebbe incalcolabile nel caso in cui venissero bloccate le esportazioni delle produzioni DOP. A tale proposito basti ricordare che nel 2021 le esportazioni del settore suinicolo sono state di circa 1,5/1,7 miliardi di euro, di cui 500 milioni destinate ai mercati extra UE<sup>233</sup>.

Il direttore di Assica, sulla previsione del blocco delle esportazioni, non si sbagliava, d'altra parte la limitazione era un atto dovuto, previsto dalla normativa internazionale. Infatti già il 7 gennaio 2022 la Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione del Ministero della Salute, nel rispetto degli accordi sottoscritti con i Paesi terzi in materia di export di carne suina e prodotti a base di carne suina, notificò alle Regioni e alle Province autonome di sospendere immediatamente le certificazioni sanitarie per l'esportazione di questi prodotti.

Questa severità non deve meravigliare in quanto la Peste Suina Africana pur

non essendo una zoonosi è una malattia considerata dalla comunità scientifica internazionale estremamente grave per il settore suinicolo in quanto non esiste un vaccino, la malattia si diffonde molto rapidamente e negli allevamenti colpiti la mortalità nelle prime fasi può raggiungere anche il 100%. Il virus colpisce anche i cinghiali selvatici che fungono da serbatoio e quando ciò accade l'eradicazione è estremamente difficile da raggiungere e richiede tempi molto lunghi.

Per queste ragioni nel Regolamento 2016/429 “Animal Health Law”, entrato in vigore in aprile 2021, fu inserita tra le 5 malattie più pericolose<sup>234</sup> e in base al Regolamento 2018/1882<sup>235</sup> fu categorizzata tra le malattie che richiedono l'adozione immediata di misure di eradicazione necessarie per limitare i danni economici al settore produttivo.

Il provvedimento nazionale di blocco delle esportazioni precedette di qualche giorno un'analoga decisione comunitaria. Il 10 gennaio 2022 la Commissione Europea approvò un provvedimento che dispose il divieto di movimentare i suini allevati nella zona infetta di Piemonte e Liguria e dei relativi prodotti verso altri Stati membri e Paesi terzi<sup>236</sup>. Il provvedimento della Commissione bloccò solo le esportazioni dalla zona infetta, questo grazie alla normativa della regionalizzazione che permette di limitare a livello territoriale il blocco delle esportazioni di carne suina macellata e lavorata in base alla valutazione del rischio<sup>237,238</sup>.

Sulla stessa lunghezza d'onda si esprime anche il WOAAH pubblicando una Linea guida sulla compartimentazione che limitava i vincoli e le restrizioni nel commercio<sup>239</sup>. Tuttavia questo approccio per essere valido richiede un accordo tra Stati e come era facile attendersi alcuni Paesi non lo ratificarono e considerarono a rischio l'intera Italia: unilateralmente chiusero i confini a tutti i nostri prodotti a base di carne suina indipendentemente dalla Regione di produzione. Tra questi Paesi nelle fasi iniziali dell'epidemia troviamo: Taiwan, Giappone, Cina, Serbia, Cuba e Brasile<sup>240</sup>.

### *Diffusione della PSA in Europa*

Come abbiamo detto il primo caso fu segnalato in Georgia il 17 maggio 2007, da quella data la malattia continuò a diffondersi in Europa e a novembre penetrò nel territorio della Federazione Russa da dove poi si diffuse in Armenia, Azerbaigian, Abkhazia e Ossezia meridionale.

Nel giugno 2013, per ragioni non note, la malattia cominciò a diffondersi anche verso occidente e il primo focolaio in questa direzione fu diagnosticato in Bielorussia in un allevamento familiare di suini nella regione di Grodno, vicino alla frontiera con la Lituania e la Polonia<sup>241</sup>.

Nel 2014 la malattia penetrò nel territorio orientale dell'UE e cominciò a diffondersi nella popolazione di cinghiali<sup>242</sup> con una progressione di circa 1-2 km al mese<sup>243</sup>. I primi casi riscontrati nel 2014 furono registrati in Lettonia, in Estonia, in Lituania e in Polonia e nel giugno del 2017 furono interessate anche la Repubblica Ceca e la Romania<sup>244</sup>.

Nei territori dell'Europa orientale la malattia continuava ad estendersi per continuità, ma inaspettatamente nel settembre del 2018 si manifestò un focolaio

nei cinghiali in Belgio a 800 chilometri dal fronte epidemico<sup>245</sup>. La trasmissione dell'infezione ad una distanza così considerevole non poteva essere spiegata con un contatto tra animali selvatici. Le due ipotesi più plausibili potevano essere solo il trasporto del virus con automezzi non disinfettati o la dispersione di rifiuti alimentari contaminati.

L'Europa non era l'unico continente sotto pressione in quegli anni. A partire dal 3 agosto 2018 nella Repubblica Popolare Cinese ci fu un'esplosione di focolai di PSA. In questo Paese la carne di maiale è un bene vitale nel sistema alimentare e la produzione di carne suina rappresenta oltre il 55% della produzione nazionale di carne<sup>246</sup>. Inoltre, la Cina ha la più grande popolazione di suini al mondo e i 689 milioni di animali ingrassati nel 2017 rappresentano circa il 48% della produzione mondiale di carne suina. Secondo stime internazionali il numero reale dei soli abbattimenti effettuati in Cina nel primo anno dell'epidemia fu probabilmente prossimo ai 200 milioni di capi e sempre secondo queste stime almeno il 40% della popolazione suinicola del Paese sarebbe andata persa.

Il piano d'azione adottato in Cina per eradicare la malattia si basò sui principi della diagnosi precoce, il blocco delle movimentazioni degli animali, il depopolamento dei suini nel raggio di 3 km dal focolaio e la distruzione di tutti i suini infetti<sup>247,248</sup>.

Dalla Cina l'epidemia si estese anche alle nazioni asiatiche vicine, come Cambogia e Vietnam. Un fatto singolare che merita di essere segnalato accadde il 22 ottobre 2018 quando il virus fu rilevato nelle salicce presenti nel bagaglio di un viaggiatore proveniente dalla Cina atterrato all'aeroporto di Hokkaido in Giappone. Fortunatamente il bagaglio fu intercettato e l'episodio non ebbe conseguenze<sup>249</sup>. Un fatto analogo si verificò all'aeroporto internazionale di Haneda sempre in Giappone il 13 giugno 2019 quando una studentessa vietnamita di 23 anni cercò di far entrare illegalmente in Giappone 10 chilogrammi di involtini di maiale fermentato; questi erano contaminati dal virus della Peste Suina Africana<sup>250</sup>, anche in questo caso l'azione di controllo evitò l'introduzione del virus.

Nei primi anni la Commissione Europea ritenne che il principale fattore di rischio per la diffusione della PSA nel territorio dell'Unione Europea fosse legato ai veicoli che trasportavano animali vivi e mangimi provenienti da zone infette oltre ai contatti stretti tra animali e alle zecche come vettori, mentre si parlò poco del ruolo dei cinghiali. Tuttavia quando nel 2014 furono notificati diversi casi di PSA in cinghiali, in Polonia e successivamente in Lituania e in Estonia, l'EFSA cominciò a considerare con maggiore attenzione il ruolo epidemiologico di questa specie nel mantenimento e nella diffusione dell'infezione nei suidi domestici e selvatici<sup>251</sup>.

La popolazione di cinghiali negli ultimi anni è cresciuta in maniera incontrollata in tutta Europa e l'Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA) stimò che in Italia nel 2021 vi fosse un milione e mezzo di cinghiali selvatici. La responsabilità di questa situazione è una mancata politica di gestione della fauna selvatica tra cui spicca il mancato depopolamento attraverso una campagna di abbattimento selettivo.

Nel luglio 2015, l'EFSA pubblicò un parere sulla prevenzione della diffusione

della PSA nell'Unione Europea nel quale affermò che la caccia mirata, la rimozione delle carcasse e il divieto di alimentazione dei cinghiali era il modo migliore per combattere l'epidemia<sup>252</sup>. Inoltre affermò che per controllare le popolazioni di cinghiali nelle zone colpite era necessaria una forte collaborazione tra istituzioni e cacciatori. Venne anche suggerito che un abbattimento eccessivo poteva essere controproducente in quanto incentivava la dispersione dei cinghiali che, spostandosi per molti chilometri da un sito infetto, avrebbero potuto diffondere il virus in nuove aree.

In un recente lavoro Vincenzo Gervasi e Vittorio Guberti<sup>253</sup>, ricercatori dell'ISPRA, hanno confrontato due capisaldi dell'eradicazione della Peste Suina Africana nei suidi selvatici rappresentati: dalla caccia intensiva al cinghiale e dalla rimozione dall'ambiente di una parte significativa delle carcasse di cinghiale infette; quest'ultime rappresentano il principale serbatoio del virus. Le due azioni sono state valutate con modelli matematici come strategie alternative e combinate. I risultati migliori furono ottenuti applicando una strategia combinata con una campagna di caccia annuale in grado di abbassare la densità di popolazione dei cinghiali a 0,6 soggetti per kmq e un'intensa opera per rilevare e rimuovere le carcasse infette nel tardo inverno, tra la fine della stagione venatoria e l'inizio del periodo riproduttivo.

Il 13 giugno 2023 in Italia è stato adottato un Piano straordinario per la gestione e il contenimento della fauna selvatica che avrà durata quinquennale<sup>254</sup>. Nell'allegato vi è uno spazio dedicato alla gestione del cinghiale. Questo era un atto dovuto in quanto con l'introduzione della PSA le limitazioni previste dalla normativa nazionale non erano più in linea con l'obbligo di eradicazione previsto ai sensi del Regolamento 2016/429. Secondo questo piano il contenimento delle presenze di cinghiali deve essere raggiunto attraverso un incremento del prelievo sino al raggiungimento di una quota equiparabile a quella espressa dal prelievo venatorio. La cosa strana è che si parla di prelievo come se si avesse paura di impiegare la parola "abbattimento".

Abbiamo già segnalato che a partire dal 2014 la direzione del movimento della malattia nei cinghiali aveva iniziato ad orientarsi verso l'occidente. Questo nuovo percorso aveva determinato il passaggio della PSA dalla Russia alla Bielorussia, per poi passare alla Lituania, all'Estonia e alla Polonia. Da quest'ultima ci si attendeva che quanto prima il virus sarebbe riuscito a penetrare in Germania e le attese non andarono deluse.

Il 9 settembre 2020 il Ministero dell'Alimentazione e dell'Agricoltura tedesco segnalò un caso sospetto di PSA in Brandeburgo. *ProMED* rilanciò l'allerta informando che il caso riguardava una carcassa di cinghiale trovata a pochi chilometri dal confine tedesco-polacco<sup>255</sup>. Il focolaio fu confermato l'11 settembre e da quel giorno vi furono molte altre segnalazioni nei cinghiali.

Nel frattempo a marzo 2020 il Belgio annunciò di aver eradicato la malattia dal proprio territorio. Ci vollero due anni per raggiungere questo obiettivo e il Belgio fu il secondo Stato membro dell'Unione europea a riuscire ad eradicare la PSA, prima di esso nell'aprile del 2018 ottenne questo risultato la Repubblica Ceca<sup>256</sup>.

Nonostante queste due notizie positive, nel 2019 la situazione Europea era particolarmente preoccupante in quanto la malattia era decisamente fuori controllo sia nei cinghiali che negli allevamenti di suini domestici.

Nel 2021 in Germania l'infezione passò dal cinghiale al suino domestico e vennero colpiti due allevamenti. La modalità dell'introduzione del virus nei due allevamenti non fu mai chiarita, ma si trattò probabilmente di un contatto dei suini con i cinghiali infetti. Infatti i due allevamenti si trovavano in zone dove erano stati segnalati numerosi casi di PSA nei cinghiali.

Negli stessi mesi anche in Polonia i focolai di PSA nei suini domestici salirono alle stelle; i dati riportati in ADNS-ADIS mostrarono come i casi di PSA nel 2021 nell'Unione Europea erano lungi dal regredire. È possibile ricostruire l'evoluzione temporale e spaziale dell'epidemia europea da PSA negli allevamenti di suini domestici e nei selvatici consultando le mappe pubblicate in ReSolVe<sup>257</sup> predisposte con i dati inseriti in Animal Diseases Information System (ADIS) a partire dal 2015.

L'EFSA nel 2021 pubblicò altri due documenti che affrontarono la questione del rischio di una diffusione della PSA in allevamenti di suini all'aperto e propose misure di biosicurezza e di controllo<sup>258,259</sup>.

Nel 2022 grazie alle nuove norme introdotte nell'Unione Europea fu registrata un'importante diminuzione dei focolai in tutti gli Stati membri ad eccezione della Romania che con i 327 focolai segnalati tra i suini domestici (87% dei focolai dell'UE) fu il Paese dell'UE più colpito. Mentre, tra i Paesi extra Unione Europea che hanno aderito al sistema ADNS-ADIS, la Serbia fu la più colpita con 107 focolai<sup>260</sup>.

L'Italia nel 2021 cercò di prepararsi all'epidemia attraverso la pubblicazione: del Piano di sorveglianza nazionale per la PSA<sup>261,262</sup>, delle Linee guida operative<sup>263</sup>, del Manuale per la gestione del cinghiale<sup>264</sup> e del Manuale operativo Pesti Suine<sup>265</sup>. Questi documenti furono aggiornati nel dicembre 2022 per quanto riguarda la Peste Suina Classica e Africana nei suini allevati<sup>266</sup> e per la Peste Suina Africana nei suidi selvatici<sup>267</sup>.

Per questa malattia attualmente non è disponibile un vaccino, ma ci sono notizie incoraggianti. La prima fu lanciata il 10 maggio 2021 da *ProMED*<sup>268</sup> e la fonte era il Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti (Usda) che annunciò che in collaborazione con un'azienda vietnamita (Navetco) era riuscito a far crescere il virus della PSA su una linea cellulare e a produrre un vaccino sperimentale<sup>269</sup>; a luglio 2023 il Vietnam ha approvato il vaccino denominato NAVET-ASFVAC e ha iniziato una campagna di immunizzazione di massa dei propri allevamenti suini. Sempre nel luglio 2023, il Vietnam ha approvato un secondo vaccino denominato AVAC ASF LIVE, che è stato sviluppato da un'azienda chiamata Avac sempre in collaborazione con i ricercatori dello Usda<sup>270</sup>. Attualmente anche l'Agenzia Nazionale Francese per la Sicurezza Alimentare, ambientale e del lavoro (Anses) sta lavorando a un suo vaccino contro il ceppo prevalente in Europa, chiamato Georgia 2007/1, con primi risultati che sembrano incoraggianti. La seconda notizia è rappresentata da un vaccino orale per i cinghiali, come a suo

tempo si fece per la lotta alla rabbia silvestre nelle volpi; i dati preliminari sono promettenti<sup>271,272</sup>, ma è ancora troppo presto per esprimere un giudizio.

In questo contesto è recentemente intervenuto anche il WOAAH raccomandando che questi vaccini, prima del loro impiego in campo, siano valutati e approvati secondo gli standard internazionali del WOAH<sup>273</sup>. Tale raccomandazione nasce dall'evidenza che l'uso di vaccini vivi attenuati non conformi e di scarsa qualità, oltre a non conferire protezione contro la malattia rischia di diffondere il virus nell'ambiente. Inoltre vi è il rischio di una ricombinazione tra virus vaccinale e virus di campo che potrebbe generare nuovi ceppi che potrebbero eludere il rilevamento e provocare infezioni persistenti negli allevamenti. Sulla base di questi rischi il WOAAH raccomanda inoltre di potenziare la sorveglianza e il monitoraggio post-vaccinazione come indicato nelle norme internazionali WOAH sulle vaccinazioni<sup>274</sup>.

Ma torniamo ai casi italiani. Il 4 maggio 2022 fu identificato un cinghiale positivo nel comune di Roma e il 9 giugno fu confermata la presenza del virus in un allevamento di suini semibrado ricadente nell'area infetta a pochi chilometri di distanza dalla zona in cui fu trovato il cinghiale infetto.

Nel gennaio 2023 l'epidemia riprese forza e la comparsa di nuovi focolai nel nord ovest dell'Italia e in Campania fu la dimostrazione della difficoltà incontrata per l'eradicazione e che questa era ben lungi da essere raggiunta.

Che la situazione PSA in Italia fosse fuori controllo trova conferma negli eventi accaduti a metà agosto 2023 quando è stato ufficialmente annunciato un caso di PSA in un piccolo allevamento di maiali a conduzione familiare a Montebello della Battaglia nell'Oltrepò Pavese. Pochi giorni dopo, il 25 agosto fu confermato un secondo focolaio nel comune di Zinasco sempre in provincia di Pavia; questa volta si trattava di un allevamento intensivo di 1000 capi da ingrasso. Nell'allevamento di suini di Zinasco in pochi giorni si registrò una mortalità anomala. In quei giorni questo allevamento deve aver avuto contatti con altri allevamenti della provincia di Pavia e in breve tempo i focolai di PSA salirono a 9 e in questi allevamenti sono stati abbattuti 46.500 capi.

La situazione registrata in Lombardia ci permette di fare alcune considerazioni a commento: 1) è inconcepibile come il virus sia penetrato negli allevamenti industriali di suini dopo mesi di raccomandazioni da parte delle autorità sanitarie e delle associazioni di categoria tese ad elevare le misure di biosicurezza; 2) è altrettanto inconcepibile il fatto che l'allevatore, proprietario del primo allevamento industriale colpito, di fronte ad una mortalità anomala non abbia informato l'autorità sanitaria e abbia invece inviato i suini rimasti vivi al macello; 3) è anomalo che gli organi istituzionali, subito dopo il focolaio manifestato nell'agriturismo, non abbiano pensato di modificare la norma che prevede la movimentazione dei suini vivi al macello senza una preventiva certificazione veterinaria. Solo dopo il terzo focolaio la Regione Lombardia emanò uno specifico provvedimento che prevedeva limitazioni per la movimentazione dei suini dal territorio pavese e lombardo vincolandolo all'esito favorevole di visite cliniche e campionamenti di materiale biologico<sup>275</sup>. Analoghi provvedimenti furono a quel punto adottati

anche da regioni confinanti. Il Ministero della Salute intervenne solo il 4 settembre emanando una circolare che regolamentava le movimentazioni dei suini, sia da vita che da macello, dagli allevamenti delle regioni in cui ricadevano le zone di restrizione per PSA nonché in quelle dove vi erano state movimentazione di partite di animali in qualche modo collegate ai focolai<sup>276</sup>. Nota modificata in maniera più restrittiva il 15 settembre<sup>277</sup>. Questi eventi e questi ritardi sollevano preoccupazione e perplessità in quanto ciò che è accaduto evidenzia palesi criticità che coinvolgono aspetti etici, normativi e organizzativi.

Ultimo provvedimento in ordine di tempo per il contrasto della malattia è stato approvato il 12 settembre 2023 dalla conferenza Stato/Regioni ed è il “Piano Straordinario di catture, abbattimento e smaltimento dei cinghiali (2023-2028)”<sup>278</sup>. Il provvedimento era atteso, ora aspettiamo l’applicazione, ma qualche dubbio rimane in quanto in Italia quando si parla di abbattimenti dei selvatici siamo abituati ai ricorsi nei confronti di questi provvedimenti da parte degli animalisti e alla sospensione e bocciatura da parte dei Tribunali Amministrativi Regionali.

Ultimo aggiornamento importante per quanto riguarda la PSA è rappresentato dal focolaio registrato nel mese di settembre 2023 quando la malattia è stata diagnosticata in un piccolissimo allevamento in provincia di Nuoro in Sardegna. L’aspetto singolare di questo evento è che la Sardegna dopo decenni di lotta nei confronti della PSA solo il 20 ottobre 2023 era riuscita ad ottenere il riconoscimento comunitario dell’eradicazione della PSA lineaggio I<sup>279</sup>. Il virus responsabile di questo nuovo focolaio sardo appartiene al lineaggio II, lo stesso che stava circolando in tutta Europa, pertanto il focolaio è da attribuire ad una nuova introduzione<sup>280</sup>.

### *Il vaiolo delle scimmie (MPox) - Ultima emergenza di sanità pubblica*

Nella primavera del 2022, mentre il Covid-19 continuava a creare problemi in tutto il mondo, si affacciò un’altra emergenza sanitaria epidemica di origine zoonotica, si trattò del vaiolo delle scimmie (MPox). Questo virus appartiene alla famiglia degli orthopoxvirus ed è responsabile di una malattia con sintomi simili al vaiolo umano, anche se meno gravi.

Il virus del vaiolo delle scimmie è stato scoperto per la prima volta nel 1958 a Copenaghen dove fu isolato dalle scimmie ospiti di una struttura di ricerca<sup>281</sup>.

Mentre il vaiolo umano è stato eradicato nel 1980, il MPox continua a serpeggiare nei Paesi dell’Africa centrale e occidentale. Attualmente si conoscono due clade distinti del virus: clade I tipico del bacino del Congo (Africa centrale) e clade II tipico dell’Africa occidentale.

Il serbatoio naturale del virus è attualmente sconosciuto; vari piccoli mammiferi come scoiattoli e scimmie possono essere infettati ed è noto che i primati non umani sono clinicamente sensibili<sup>282</sup>. La malattia è trasmessa dagli animali all’uomo attraverso il contatto con il sangue e con i fluidi corporei di un animale infetto<sup>283</sup>.

Il primo caso confermato fuori dalle aree endemiche del continente africano

fu registrato il 6 maggio 2022 in Gran Bretagna<sup>284,285</sup>. Si trattò di un cittadino britannico che si era recato in Nigeria e i dati di sequenziamento confermarono che i ceppi rilevati in Europa corrispondevano al clade dell’Africa occidentale<sup>286</sup>. In un primo periodo la notizia non fece grande scalpore forse perché colpiva una minoranza di popolazione rappresentata prevalentemente da uomini che avevano rapporti sessuali con altri uomini o individui bisessuali con più partner. Con il passare del tempo l’epidemia si allargò coinvolgendo una fetta di popolazione molto più ampia e con l’incalzare degli eventi il WHO il 23 agosto 2022 dichiarò l’epidemia un’emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale, PHEIC<sup>287</sup>, ma solo ad ottobre predispose un piano per fermare l’epidemia.

Il piano aveva tre obiettivi strategici: interrompere la trasmissione uomo-uomo, proteggere i gruppi vulnerabili a rischio e ridurre al minimo la trasmissione zoonotica<sup>288</sup>. Oltre ai comportamenti individuali la principale azione di prevenzione nei confronti della malattia si basò sull’utilizzo di un vaccino<sup>289</sup>.

I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) raccomandarono di somministrarlo entro 4 giorni dall’esposizione, in modo da prevenire l’insorgenza della malattia ed entro 2 settimane per ridurre la gravità dei sintomi.

Dai dati aggiornati al 25 novembre 2023 furono registrati nel mondo 91.778 casi e 167 decessi in 116 Paesi. Per un resoconto aggiornato sulla dinamica dell’epidemia nel mondo è possibile consultare i rapporti bisettimanali pubblicati dal WHO<sup>290</sup> e dai CDC di Atlanta<sup>291</sup>.

L’11 maggio 2023, 10 mesi dopo che era stata dichiarata l’emergenza sanitaria globale il WHO ne pose fine. La decisione fu motivata dall’evidenza che i casi erano diminuiti drasticamente in Europa e nelle Americhe<sup>292</sup>; l’andamento fu attribuito all’immunità acquisita attraverso la vaccinazione della popolazione a rischio e ai cambiamenti nel comportamento delle persone<sup>293</sup>. È chiaro che la fine del PHEIC non significa in alcun modo che il Mpx non sia più una minaccia.

Fatta questa carrellata sulle emergenze sanitarie infettive a carattere epidemico che si sono succedute a partire dalla metà degli anni Novanta del secolo scorso, ora non ci resta che concentrarci e descrivere l’ultima pandemia in ordine di tempo rappresentata dal Covid-19.



## Emergenze sanitarie: SARS-CoV-2 (Covid-19)

*A gennaio 2020 si palesò la seconda pandemia di questo secolo che con oltre 770 milioni di casi confermati e con oltre 6,9 milioni di decessi segnalati a livello globale ha causato un'emergenza sanitaria senza precedenti nell'era moderna.*

A livello storico l'epidemia di origine zoonotica con gli effetti più letali fu senza dubbio l'AIDS, che comparve per la prima volta sul fiume Sangha nella giungla del Camerun negli anni Sessanta. A partire dagli anni Ottanta, da quando si diffuse in tutto il mondo, si stima che 84 milioni di persone (range 64-113) siano state infettate dal virus e circa 40 milioni (range 33,6-48,6) siano morte<sup>1</sup>. Dopo questa esperienza e dopo una serie di epidemie che abbiamo raccontato nel capitolo precedente la comunità scientifica si interrogò su quale catastrofe sanitaria avremmo dovuto combattere in futuro. La domanda fu se questa sarebbe stata sostenuta da un virus e se questo virus sarebbe emerso dalle foreste pluviali africane o dell'Amazzonia o piuttosto che da un mercato cittadino della Cina meridionale. Questa domanda trovò la risposta nei primi mesi del 2020.

Nel 2019 la comunità scientifica era ancora una volta tutta protesa a studiare i virus influenzali e a definire gli scenari possibili legati a nuovi virus generati dal riassortimento tra ceppi umani e animali quando nel mese di dicembre del 2019 negli ospedali della città di Wuhan, capitale della provincia di Hubei iniziarono a ricoverare pazienti con una grave polmonite bilaterale di origine sconosciuta<sup>2</sup>.

Le autorità sanitarie cinesi, come era successo in eventi precedenti, si dimostrarono reticenti e non avvisarono subito la comunità internazionale di quanto stava accadendo. Tuttavia, a differenza del passato, la tecnologia oggi permette di divulgare le notizie molto rapidamente, e così il 30 dicembre 2019 un giovane medico cinese di nome Li Wenliang lanciò, in una chat privata tra colleghi, l'allarme di una nuova SARS. Egli comunicò ai suoi contatti che nel mese di dicembre nell'ospedale in cui lavorava erano stati ricoverati sette pazienti con sintomi simili alla SARS e consigliò di indossare sempre i dispositivi di protezione individuale. Il governo cinese venne a conoscenza di questa iniziativa e non apprezzò questa condivisione, fu così che quattro giorni dopo il medico ricevette un ammonimento con minaccia di sanzioni. La notizia però era uscita dalle segrete stanze e lo stesso 30 dicembre *ProMED* la diffuse a livello mondiale<sup>3</sup>. Il post indicava che c'erano stati circa 20 pazienti con una diagnosi di polmonite atipica e sette di loro erano gravemente malati. Nella nota di accompagnamento il moderatore del post affermò che questo evento ricordava molto da vicino quanto era accaduto

durante l'epidemia di SARS-CoV-1 del 2003.

Solo il 31 dicembre le autorità sanitarie cinesi, non potendo più rimanere in silenzio, ufficializzarono la presenza di un focolaio umano di sindrome febbrile associata a polmonite di origine sconosciuta. La notizia lanciata da *ProMED* è la conferma dell'importanza e dell'utilità delle fonti di informazione non istituzionali che spesso precedono quelle istituzionali.

Come accennato, per un certo verso la storia del medico cinese Li Wenliang ricorda quanto successo nel marzo del 2003 con la SARS-CoV-1 allorché il primo segnale d'allarme venne lanciato non dalla Cina, dove l'epidemia era comparsa, ma da Hanoi e a comunicarla fu Carlo Urbani che era un medico italiano funzionario del WHO<sup>4</sup>. Ciò che lega questi due protagonisti è che entrambi perirono per le conseguenze della malattia che avevano avuto il coraggio di denunciare per primi e tentato di curare.

Venerdì 3 gennaio 2020 dall'analisi del liquido di lavaggio bronco-alveolare raccolto da pazienti ospedalizzati i ricercatori cinesi dell'Istituto Nazionale per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie Virali esclusero la possibilità di un'infezione da parte di 26 virus respiratori noti e il 7 gennaio individuaronò la sequenza genomica di un nuovo coronavirus. Le fasi iniziali di questa epidemia furono raccontate in uno studio retrospettivo pubblicato su *The Lancet* il 24 gennaio 2020<sup>5</sup>.

Questo virus sarà ricordato come causa di lutti e di una crisi economica mondiale senza precedenti e l'analisi della sua gestione è l'occasione per verificare se gli eventi del passato hanno insegnato qualcosa o sono rimasti lettera morta. Per rispondere a questa domanda ricominciamo il racconto dall'inizio seguendo gli eventi in maniera cronologica.

Come abbiamo detto tutto ebbe origine tra la popolazione di Wuhan, una città di circa 11 milioni di abitanti situata nella provincia di Hubei nella Cina centromeridionale. Fin dal principio fu evidente che si trattava di una malattia infettiva trasmissibile e contagiosa, fu così che le autorità cinesi prima ancora di individuare l'agente eziologico ipotizzarono come sito d'origine del focolaio il mercato del pesce e di altri animali vivi presente in città e il 1° gennaio 2020 ne disposero preventivamente la chiusura.

Pensare al mercato di animali vivi, visto i precedenti, era abbastanza scontato. Questi luoghi detti anche wet market sono tipici del continente asiatico. Si tratta di spazi aperti, affollati e poco igienici dove vengono vendute le carni e sono presenti animali vivi anche di specie selvatiche e per noi esotiche. Per le loro caratteristiche questi siti rappresentano da sempre una vera bomba biologica, ma nonostante ciò per tradizione e per abitudini alimentari la popolazione di quest'area geografica acquista gli animali di piccola taglia, portati vivi dalle campagne e macellati sul posto al momento della vendita. Le autorità sanitarie non intervengono mai con provvedimenti regolatori permanenti, ma solo con chiusure temporanee.

L'aspetto preoccupante è che questi mercati non sono esclusivi della Cina, ma sono diffusi nelle città di Paesi a basso e medio reddito dell'Asia e dell'Africa<sup>6</sup>:

non adottando provvedimenti regolatori adeguati e permanenti rimane il rischio di comparsa di eventi simili in più parti del mondo.

In questi luoghi la commistione di animali vivi di specie diverse, tra cui anche selvatici, e lo stretto contatto di questi con l'uomo, viene facilitato lo scambio di agenti patogeni, come abbiamo già visto. Alla luce di ciò possiamo affermare che la storia non ci ha insegnato nulla.

Fortunatamente per noi i virus animali sono per lo più specie specifici e, pertanto, il più delle volte rimangono confinati nel loro ospite naturale, ma non è escluso che sporadicamente possano infettare l'uomo o altre specie animali e causare malattia. In alcuni casi la trasmissione animale/uomo genera casi isolati, vedi quanto già raccontato con il virus dell'influenza aviaria A/H5N1, e questo avviene quando non c'è un adattamento del virus al nuovo ospite. Tuttavia, a seguito di mutazioni genetiche naturali è possibile che gli antigeni virali si adattino ai recettori delle cellule umane: se questo avviene, da quel momento diventa possibile la trasmissione da uomo a uomo e si possono generare ampie epidemie che, in un breve arco di tempo e in certe condizioni igienico-sanitarie, si possono trasformare in pandemie.

Fatta questa breve nota introduttiva torniamo al racconto del Covid-19, così venne chiamata la malattia respiratoria sostenuta dal SARS-CoV-2.

#### *L'identificazione di un coronavirus come agente eziologico*

Nei giorni di gennaio 2020 i casi di polmonite in Cina continuarono a crescere e dopo aver escluso come causa dei focolai i virus dell'influenza aviaria e della SARS-CoV-1, su cui si erano appuntati i primi sospetti, il 7 gennaio le autorità cinesi annunciarono che l'agente eziologico era un nuovo coronavirus.

L'11 gennaio si registrò il primo decesso e di lì a poco la malattia esplose e fu chiaro a tutti che vi era stato il tanto temuto spillover<sup>7</sup>. La notizia venne ufficializzata il 20 gennaio attraverso un comunicato di un esperto della Commissione della Salute Pubblica del governo di Pechino. La progressione dell'epidemia fu superiore a quella registrata nel 2003 con la SARS anche se in quel momento era ancora territorialmente ben confinata e con una bassa mortalità.

Il 22 gennaio sulla base delle informazioni disponibili e memore degli eventi accaduti nel 2003 con la SARS, l'ECDC prudenzialmente comunicò che: 1) il potenziale impatto dei focolai del Covid-19 è elevato; 2) la diffusione globale è un evento probabile; 3) esiste una moderata probabilità di infezione per i viaggiatori dell'Unione Europea e dello Spazio Economico Europeo (UE/SEE) diretti a Wuhan; 4) c'è un'alta probabilità di introduzione del virus nei Paesi con il maggior volume di persone che viaggiano da e verso Wuhan; 5) c'è una probabilità moderata di rilevare casi importati nei Paesi UE/SEE; 6) tuttavia le pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni fanno sì che la probabilità che un caso segnalato all'interno dell'UE/SEE possa dare luogo a casi secondari è bassa<sup>8</sup>.

In queste affermazioni l'ECDC sottovalutò il potenziale pandemico del virus e sopravvalutò la capacità di prevenzione e controllo da parte delle strutture sanitarie dei Paesi UE/SEE. Ma in quel momento nessuno avrebbe potuto im-

maginare l'impatto della malattia sui sistemi sanitari nazionali, anche perché le epidemie precedenti si erano dimostrate meno aggressive delle attese e proprio su di esse gli esperti basavano le loro stime e previsioni.

A fronte delle notizie provenienti dalla Cina il governo italiano il 22 gennaio 2020 iniziò ad emanare i primi provvedimenti<sup>9</sup>. Il 31 gennaio il Consiglio dei Ministri in considerazione del rischio sanitario deliberò lo stato di emergenza<sup>10</sup> e il 23 febbraio emanò un primo decreto che prevedeva misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza che fu convertito in Legge il 5 marzo<sup>11</sup>. Attraverso questo decreto il Parlamento conferì al capo del governo l'autorità di emanare tutte le misure restrittive necessarie per fronteggiare in maniera uniforme l'emergenza sanitaria su tutto il territorio nazionale. Questo atto fu necessario per ristabilire le competenze e l'autorità dello Stato sottraendole alle Regioni e alle Province autonome a cui erano state attribuite nel 2001 dalla riforma del titolo V della Costituzione. In altre parole, questo decreto rappresentò la base normativa che giustificò tutti i successivi decreti che furono adottati dal Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM).

Con il tempo e con il miglioramento della situazione epidemiologica, e questo avvenne alla fine della prima ondata epidemica, il potere conferito al Presidente del Consiglio dei Ministri cominciò ad essere criticato dalle minoranze parlamentari in quanto i provvedimenti emanati non erano sottoposti ad alcun intervento di verifica legislativa derogando dal principio dell'equilibrio dei poteri. In tal modo si temeva venissero soppresse le prerogative del Presidente della Repubblica e del Parlamento e lesi i diritti e le libertà fondamentali previsti dalla Costituzione. Vi era inoltre un motivo meno nobile rappresentato dal fatto che le Regioni e le Province autonome, con questo provvedimento, si erano viste sottrarre il potere decisionale nella gestione dell'epidemia. Inoltre molte di esse non erano politicamente allineate con la maggioranza parlamentare che sosteneva il governo e così, per la ricerca del consenso popolare a prescindere dai motivi che stavano alla base dei provvedimenti, criticarono aspramente il modo di gestire l'evento da parte dello Stato centrale. Tuttavia il governo, con il sostegno della sua maggioranza parlamentare, difese il provvedimento e continuò a rispondere all'emergenza utilizzando questo strumento.

Fu un bene o fu un male attribuire questo potere al capo del governo? Ideologicamente si possono avere opinioni diverse, tuttavia se la questione viene analizzata dal punto di vista tecnico fu senz'altro un atto necessario in quanto gli approcci adottati dalle Regioni e dalle Province autonome nella prima fase dell'epidemia furono pericolosamente diversi tra loro e spesso non in linea con le indicazioni della scienza. Con il passare del tempo e con l'aggravarsi della situazione sanitaria i rapporti tra Stato, Regioni e Province autonome divennero meno conflittuali fino a conformarsi ad un equilibrato e corretto rapporto istituzionale.

All'inizio dell'epidemia in Cina, interrogato dai media Giuseppe Conte, allora Presidente del Consiglio italiano, affermò che erano stati adottati tutti i provvedimenti tesi a prevenire l'introduzione dell'infezione e se malauguratamente ciò

fosse avvenuto erano pronte tutte le misure atte al suo controllo e che eravamo molto più preparati rispetto ad altri Paesi europei. Se torniamo indietro nel tempo queste parole ricordano le dichiarazioni fatte dal Presidente del Consiglio dei Ministri Giuliano Amato nel 2001 dopo il riscontro del primo caso di BSE in Italia e come allora non portarono bene. A posteriori possiamo giudicare queste affermazioni troppo ottimistiche in quanto furono smentite dai fatti e a distanza di tempo possiamo asserire che le misure adottate non sempre furono adeguate, veloci, efficaci, trasparenti e ben comunicate ai cittadini. Inoltre fu evidente come le persone che gestirono questa prima fase sottovalutarono la reale portata del problema e ciò fu legato all'inesperienza. Proviamo a ripercorrere le settimane dell'epidemia italiana cercando di evidenziare carenze, errori, ritardi e disinformazione.

### *I provvedimenti adottati in Italia per contrastare l'epidemia*

L'analisi critica della gestione dell'epidemia prima e della pandemia poi si basa su atti amministrativi e normativi, sugli articoli di giornali e sulle notizie presenti in internet. Al fine di evitare, per quanto possibile, di incorrere in errori o imprecisioni sono state selezionate solo fonti istituzionali e siti di testate giornalistiche autorevoli. Per la cronologia dei provvedimenti amministrativi e normativi sono stati utilizzati i documenti pubblicati sul sito del governo italiano<sup>12</sup>; la raccolta dei verbali del Comitato Tecnico Scientifico istituito per contrastare il coronavirus pubblicati sul sito della protezione civile<sup>13</sup>; i comunicati stampa dell'Istituto Superiore di Sanità<sup>14</sup>; gli atti del Covid reference<sup>15</sup> e per quanto riguarda l'andamento nel tempo dell'epidemia sono state consultate le informazioni pubblicate dalla Fondazione Gimbe<sup>16</sup> e dal Sole 24Ore<sup>17</sup>, nonché l'aggiornamento epidemiologico settimanale pubblicato dal WHO<sup>18</sup>.

Il 21 gennaio 2020 in Italia fu adottato il primo provvedimento preventivo rappresentato dall'installazione dei termoscanner negli aeroporti internazionali. Con esso fu riproposta la prima misura di contrasto applicata anche nelle precedenti epidemie. Il primo strumento di misurazione fu installato all'aeroporto di Fiumicino in quanto aveva un volo diretto da Wuhan, poi a partire dal 5 febbraio il servizio fu esteso in tutti gli aeroporti e a tutti i viaggiatori provenienti dall'estero.

Il 22 gennaio in base alla nuova situazione epidemiologica internazionale e soprattutto alla comparsa dei primi casi in Germania, in Francia e in Gran Bretagna, l'ECDC aggiornò il primo parere pubblicato il 17 gennaio<sup>19</sup> dichiarando che il rischio di introduzione in Europa del virus SARS-Cov-2 era passato da «basso» a «moderato»<sup>20</sup>.

Nel frattempo l'epidemia di coronavirus in Cina continuò a diffondersi e il 27 gennaio il numero totale di casi superò quello delle epidemie di SARS e MERS. Infatti nel comunicato stampa dell'Istituto Superiore di Sanità, pubblicato lo stesso giorno, si apprende che con la SARS si ebbero in totale 8.096 casi con 774 decessi, con un tasso di letalità del 9,6% e con la MERS si ebbero 2.494 casi con 858 decessi, con un tasso di letalità del 34,4%. Il Covid-19 al 27 gennaio aveva

già causato 17.383 casi e 361 decessi, con una letalità stimata, in quel momento, intorno al 2%<sup>21</sup>.

Il tasso di letalità del Covid-19 rimase basso nel tempo, ma quello che fece la differenza con le precedenti epidemie fu la durata dell'evento e il numero delle infezioni. Nei primi due anni, quelli durante i quali non era disponibile il vaccino, nel mondo si ebbero 378 milioni di casi denunciati con 5,7 milioni di decessi e il tasso di letalità fu del 1,5%. In Italia nello stesso periodo si ebbero 11 milioni di casi con 146,5 mila decessi con un tasso di letalità dell'1,34%.

Sulla base di questi primi dati e in conformità al Regolamento Sanitario Internazionale<sup>22</sup> il 30 gennaio Tedros Adhanom Ghebreyesus, Direttore generale del WHO, sentito il Comitato di sicurezza, dichiarò il focolaio di Covid-19 un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale. Questo atto era conforme a quanto previsto dal Public Health Emergency of International Concern, PHEIC<sup>23</sup>.

Sempre il 30 gennaio in Italia avvenne quello che si temeva e che mai si sarebbe voluto accadesse: furono confermati i primi due casi di infezione da nuovo coronavirus. Si trattò di due turisti cinesi marito e moglie, 67 anni lui, 66 lei, della provincia di Wuhan che erano arrivati il 23 gennaio provenienti da Pechino e atterrati all'aeroporto di Malpensa con una comitiva di ventuno turisti. Nei giorni successivi i due coniugi avevano compiuto un tour in pullman per l'Italia e mercoledì 29 si sentirono male mentre erano in albergo a Roma. Furono subito ricoverati all'Istituto nazionale per le malattie infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma dove risultarono positivi per Covid-19. Questo ospedale, insieme al "Luigi Sacco" di Milano, è il polo nazionale di riferimento per le malattie infettive contagiose trasmissibili. A seguito di questo riscontro le autorità sanitarie avviarono immediatamente tutte le misure atte a rintracciare le persone che erano state in contatto con i turisti cinesi.

Era evidente che la via più probabile di introduzione del virus era rappresentata dal traffico aereo e il 30 gennaio su *Eurosurveillance*<sup>24</sup> venne pubblicato un lavoro che stimò il rischio di introduzione del virus in Europa da aree infette della Cina tramite questa via. Questo rischio fu stimato molto alto e le nazioni più esposte erano il Regno Unito, la Germania e la Francia.

A seguito delle due positività il Ministero della Salute italiano il 30 gennaio approvò un'ordinanza che prevedeva il blocco dei voli diretti provenienti dalla Cina<sup>25</sup>. Non ci volle molto a capire che il provvedimento fu tardivo. Inoltre fu insufficiente, infatti non impedì le entrate sul territorio nazionale dei passeggeri provenienti dalla Cina. I viaggiatori avevano solo cambiato rotta; bastava fare uno scalo intermedio presso un aeroporto aperto e il provvedimento veniva eluso.

Come abbiamo già avuto occasione di raccontare, nel capitolo precedente, nel 2010 venne pubblicato uno studio sull'efficacia del blocco aereo per impedire l'introduzione in Giappone del virus A/H1N1p e in quell'articolo fu dimostrato che questo provvedimento non era sufficiente, ma fu ritenuto efficace per ritardarla e così aumentare i tempi di risposta<sup>26</sup>.

Quanto affermato nello studio pubblicato in Giappone fu confermato anche

nell'articolo pubblicato il 6 Febbraio 2020 su *Eurosurveillance*. Questo articolo dimostrò che lo screening sindromico con termoscanner eseguito negli aeroporti era poco o per nulla efficace<sup>27</sup> e ciò era legato al fatto che la bassa prevalenza della malattia andava ad inficiare il valore predittivo negativo di questo sistema di verifica. Le stesse conclusioni contenute negli articoli citati furono ribadite anche in un articolo pubblicato su *Nature* nel 2021<sup>28</sup>. Una motivazione della sua poca efficacia era legata al fatto che l'inizio dell'escrezione virale, contrariamente a quello che avvenne con la SARS-Cov-1, precede di alcuni giorni la comparsa dei sintomi, tra cui l'ipertermia, inficiando di fatto l'efficacia del test e quindi permetteva a persone infette e infettanti di transitare indisturbate negli aeroporti.

Pur concordando con quanto riportato in questi articoli è mia convinzione che il controllo di tutti i passeggeri in arrivo con voli europei e internazionali attraverso la misurazione della temperatura corporea in aeroporto aveva in ogni caso una sua logica, poteva infatti individuare a basso costo le persone con sintomi clinici non rilevati al momento dell'imbarco. Non c'era però da aspettarsi una grande efficacia, perché molti positivi sarebbero sfuggiti alla maglia dei controlli, ma comunque poteva ritardare l'introduzione e darci più tempo per prepararci all'impatto.

In alternativa al blocco aereo sarebbe stato molto più efficace la registrazione di tutti passeggeri provenienti direttamente o con scali intermedi dalla Cina obbligandoli a loro spese ad una quarantena in residenze controllate dove le autorità sanitarie avrebbero potuto monitorarli oppure in alternativa obbligarli al rientro immediato nel Paese di provenienza. Queste due misure avrebbero scoraggiato i viaggi in Italia e il numero di persone in entrata sarebbe stato gestibile. Ma riconosco che è facile dire questo oggi, sapendo la tragedia che abbiamo vissuto, il difficile era assumersi questa responsabilità nelle fasi iniziali dell'epidemia quando le conoscenze epidemiologiche erano ancora scarse e le precedenti epidemie si erano concluse senza grandi interventi da parte delle autorità sanitarie.

Alla luce degli eventi possiamo quindi affermare che il blocco aereo e lo screening con termoscanner, con la loro imprecisione, non impedirono l'ingresso del virus, ma probabilmente lo ritardarono e ci fecero guadagnare del tempo che sarebbe stato utile per attivare tutte le procedure previste nel piano di contrasto nei confronti dell'epidemia. Dopo questa affermazione è logico chiedersi se esisteva questo piano e se questo tempo fu utilizzato bene.

Quando si parla di piano di contrasto si deve fare riferimento al Piano Pandemico Nazionale. Quello italiano venne predisposto ed approvato nel 2006 per contrastare l'epidemia di influenza aviaria sostenuta dal virus di tipo A/H5N1<sup>29</sup> e andò a sostituire il Piano italiano multifase d'emergenza per una pandemia influenzale pubblicato nel 2002<sup>30</sup>.

Nel 2005, il WHO raccomandò gli Stati membri di aggiornarlo costantemente e dal 2006 al 2021 vi furono molte revisioni delle linee guida da parte del WHO su come aggiornare il piano. La prima risale al 2009<sup>31</sup>, quando fu ridefinita la fase pandemica, e la seconda nel 2013<sup>32</sup>. Infine ci fu un aggiornamento anche nel 2017 sia da parte del WHO<sup>33</sup> che dell'ECDC<sup>34</sup>.

Anche l'Unione Europea nel 2013 aveva sollecitato la revisione del piano<sup>35</sup>, ma l'Italia fu inadempiente e fu così che la pandemia venne affrontata con strumenti non aggiornati. Questa inadempienza del Ministero della Salute italiano fu messa in evidenza in un documento redatto dall'ufficio veneziano del WHO che fu pubblicato sul sito dell'organizzazione<sup>36</sup> e poi subito ritirato, e tutta la vicenda fu amaramente raccontata in un libro da Francesco Zambon, capo progetto del lavoro<sup>37</sup>.

Nei momenti più drammatici la notizia della mancanza del piano scatenò molte polemiche e l'argomento entrò in un'indagine giudiziaria sulla gestione della pandemia presso il tribunale di Bergamo. Questa città fu quella più colpita e dove le immagini toccanti della colonna di camion militari che durante la notte trasportavano le bare dei deceduti sconvolsero l'opinione pubblica. Il nuovo piano pandemico influenzale (2021-2023) venne approvato dalla Conferenza Stato-Regioni solo nel gennaio del 2021<sup>38</sup>.

Per il rispetto della verità bisogna segnalare che in altri Paesi pur avendo piani pandemici aggiornati le cose non andarono meglio, in quanto nessun piano avrebbe potuto evitare l'impatto violento della pandemia e il dramma che ne seguì. Tuttavia l'inadempienza italiana sta a dimostrare la disattenzione e la sciattezza delle istituzioni sanitarie e politiche italiane nei confronti della prevenzione delle malattie infettive.

Ritorniamo sul controllo dei viaggiatori. Il 1° febbraio 2020 la direzione generale della prevenzione sanitaria emanò una circolare che precisava che gli scolari che erano rientrati dalla Cina potevano tornare a scuola senza un periodo di quarantena<sup>39</sup>. Questo provvedimento è difficile da capire in quanto oltre ad essere poco logico in considerazione della situazione cinese era incoerente rispetto al blocco dei voli dei viaggiatori provenienti dalla Cina e con l'atteggiamento tenuto durante il rimpatrio, sempre dalla Cina, di 66 connazionali avvenuto il 2 febbraio. In quest'ultimo caso le persone furono rimpatriate con un aereo militare e furono alloggiate in quarantena all'ospedale militare della Cecchignola per 14 giorni. L'applicazione del protocollo fu corretta in quanto uno di loro, qualche giorno dopo, si positivizzò<sup>40</sup> e la quarantena gli impedì di infettare altre persone.

Un comportamento incoerente e palesemente plateale fu anche il rimpatrio di un diciassettenne di Gorizia che non si era potuto imbarcare sull'aereo militare con i 66 connazionali in quanto febbricitante. Costui fu rimpatriato giorni dopo con un Boeing dell'Aeronautica militare italiana attrezzato con una barella ad alto biocontenimento. Questa tecnologia era stata utilizzata per la prima volta nel 2006 per il trasporto di un paziente affetto da una grave forma di tubercolosi polmonare resistente ad ogni trattamento farmacologico<sup>41</sup>. Fu adottato anche nel 2014 quando rimpatriò il medico Fabrizio Pulvirenti, l'unico italiano ad avere contratto l'Ebola mentre prestava servizio volontario per Emergency in Sierra Leone<sup>42</sup>. Nei due casi citati la misura adottata aveva una logica, ma nel caso del ragazzo mi chiedo che ragione c'era di mettere in piedi uno spettacolo di quel tipo visto che poté partire solo dopo essere guarito e dopo essere stato controllato per Covid-19 con un tampone molecolare risultato negativo.

Nel frattempo, in Cina la malattia continuava a diffondersi drammaticamente tanto da indurre il governo a limitare pesantemente la libertà di movimento di milioni di persone.

### *La comparsa del primo caso autoctono in Italia*

Il primo caso autoctono italiano fu rilevato in Lombardia, all'ospedale di Codogno il 20 febbraio 2020. Ad essere colpito fu un 37enne ricoverato in rianimazione con una grave insufficienza respiratoria. Questo fu il primo caso ufficiale, ma sicuramente ce ne furono molti altri prima che però non furono diagnosticati in quanto non venivano cercati in maniera appropriata.

Infatti il primo caso fu diagnosticato perché una dottoressa dell'ospedale di Codogno prese autonomamente l'iniziativa di eseguire un tampone rinofaringeo per Covid-19 al paziente ricoverato con polmonite bilaterale, contravvenendo alle indicazioni del Ministero della Salute. Queste prevedevano l'esecuzione del tampone solo sui casi sospetti rappresentati da: 1) persone con una storia di viaggi a Wuhan nei 14 giorni precedenti l'insorgenza della sintomatologia; 2) pazienti che lavoravano in aziende in cui i viaggi all'estero dei dipendenti erano all'ordine del giorno ed erano quindi a rischio in quanto a contatto con colleghi rientrati dal viaggio<sup>43</sup>.

Il Ministero della Salute riteneva queste disposizioni sufficienti per evitare l'introduzione nel territorio nazionale del virus, ignorando che forse poteva essere già entrato e diffuso. Questa scelta scellerata ritardò di molto la prima diagnosi e permise al virus, che nel frattempo era già entrato, di diffondersi indisturbato.

Il 22 febbraio l'Italia registrò in provincia di Padova la prima vittima. Si trattò di un 78enne, di Vò, ricoverato con polmonite bilaterale nell'Ospedale di Schiavonia da 15 giorni senza una diagnosi eziologica. Il motivo di questo inconcepibile comportamento lo abbiamo appena spiegato. Nessuno dei casi segnalati a Codogno e a Vò aveva avuto una storia di viaggi in Cina, era quindi evidente che il virus era già penetrato e si era già diffuso sul territorio nazionale.

A commento di tutto questo mi viene da osservare che è incomprensibile come di fronte a pazienti ricoverati con polmonite, sapendo che imperversa un'epidemia mondiale, che come sintomo aveva questa lesione, non siano state date indicazioni corrette per l'esecuzione di un approfondimento diagnostico. In situazioni come queste accolgo il principio dell'etica della disobbedienza e approvo pienamente il comportamento della dottoressa di Codogno.

Dopo questi due casi il Ministero corse ai ripari prima con la circolare del 27 gennaio 2020 che prevedeva l'esecuzione dei test anche a persone con sintomatologia, che avevano avuto un contatto stretto con un positivo<sup>44</sup>. Successivamente - e direi finalmente - con la circolare del 9 marzo 2020 venivano inclusi come casi sospetti da testare anche le persone con un'infezione respiratoria acuta grave che necessitavano di ricovero ospedaliero e per le quali non c'era altra spiegazione eziologica<sup>45</sup>. Certo che attendere quaranta giorni per avere un dispositivo coerente sembra eccessivo. Inoltre in quest'ultimo provvedimento mancava ancora un pezzo in quanto la circolare ignorava le persone con sintomi, ma che per varie

ragioni che diremo poi non erano state ricoverate in ospedale.

Questo ritardo come tante altre decisioni discutibili dimostra l'impreparazione dei tecnici che avevano il compito di supportare i decisori politici. Purtroppo i cosiddetti esperti selezionati dal Ministero della Salute erano virologi, microbiologi o immunologici. Questi potevano essere dei luminari nei loro campi, ma erano le persone meno indicate per capire come si sviluppa un'epidemia anche perché molti di loro nella loro vita professionale non avevano ricevuto alcuna preparazione o formazione per gestire un'emergenza che coinvolgeva migliaia di persone al giorno per lunghi periodi. La figura professionale mancante in questa fase era quella dell'epidemiologo. Questo professionista non può dare nessun contributo per la messa a punto di un test diagnostico, di un vaccino o di una terapia, ma è in grado di dire come si muove il virus in una popolazione e quali sono le misure più idonee da adottare per modificare la progressione dell'epidemia.

La carenza di persone con questa professionalità è la conseguenza di una mancata formazione a livello europeo. Nel considerando numero 10 del Regolamento 851/2004 con il quale venne creato l'ECDC era stato fatto uno specifico riferimento alla necessità di organizzare corsi di preparazione per formare epidemiologi in grado di operare in situazioni di emergenza sanitaria. All'art. 9, comma 6, dello stesso Regolamento, era stato espressamente indicato che l'ECDC avrebbe avuto il compito di sostenere e coordinare i programmi di formazione in modo tale da aiutare gli Stati membri e la Commissione europea a disporre di un numero sufficiente di specialisti formati nei settori della sorveglianza epidemiologica, nella gestione delle indagini sul campo e nella definizione delle misure sanitarie di controllo dei focolai di malattia<sup>46,47</sup>. Attribuzione questa, ahimè, rimasta lettera morta.

Dal momento della prima diagnosi, avvenuta il 20 febbraio, l'epidemia si ramificò soprattutto in Lombardia seguendo una crescita esponenziale con focolai molto distanti tra loro, il che la dice lunga sul livello di diffusione già raggiunto e ciò stava a significare quello che abbiamo detto e cioè che il virus circolava in questa regione già da tempo.

Al 27 febbraio 2020, il 92% (424/463) dei casi segnalati nell'UE/SEE era autoctono e la maggior parte di questi (93%) fu registrato in Italia<sup>48</sup>.

Il tempo che ci era stato concesso per prepararci non fu utilizzato adeguatamente. Forse, come ho già avuto occasione di dire, i decisori ritennero che l'epidemia non avrebbe avuto un andamento diverso da quello della SARS-CoV-1 o del virus influenzale A/H1N1p. Probabilmente pensarono che sarebbe stata non più di una semplice influenza, affermazione questa espressa ripetutamente nella prima fase della pandemia da parte di molti virologi intervistati, ma così non fu. Nel frattempo i casi e soprattutto i morti continuarono a crescere fino ad arrivare al 27 marzo 2020 quando in Italia si raggiunse il picco con 969 decessi in un solo giorno.

Alla comparsa dell'epidemia di Covid-19 i laboratori degli ospedali non erano pronti per eseguire la diagnosi molecolare sul sempre maggiore numero di richieste giornaliere. Questa incapacità era legata all'organizzazione che si erano

dati. Infatti, i laboratori erano stati programmati per far fronte alle richieste diagnostiche dei reparti ospedalieri e non a situazioni di emergenza nella popolazione. Preso atto di questa criticità il Ministero della Salute il 25 febbraio emanò una circolare che prevedeva l'esecuzione dei test solo ai casi sospetti con sintomi e non più ai contatti asintomatici<sup>49</sup>. In pratica con questa decisione si iniziò a rincorrere il virus in quanto si era nell'impossibilità tecnica di prevenire l'infezione.

Bastarono poche settimane per capire che l'ipotesi che il Covid-19 seguisse l'andamento delle epidemie che l'avevano preceduto e dell'influenza stagionale era completamente sbagliata. In pochi giorni fu registrato un incremento di ospedalizzazioni senza precedenti nella storia sanitaria italiana; molti malati dovettero ricorrere alle cure in terapia intensiva in quanto mancava un farmaco antivirale efficace e un protocollo terapeutico sperimentato e condiviso.

Gli ospedali in poco tempo andarono in crisi in quanto nei programmi di ristrutturazione della sanità non si era tenuto conto che potessero accadere eventi così catastrofici: il numero di posti letto in terapia intensiva e sub-intensiva disponibili e soprattutto il personale sanitario specializzato per questi reparti era insufficiente rispetto alle esigenze. La conseguenza fu che il sistema deflagrò e molti che non riuscirono ad essere ricoverati morirono a casa o nelle residenze per anziani (RSA) senza la dovuta assistenza.

In quei giorni si fece un gran parlare delle morti in ospedale senza che il paziente potesse avere l'affetto dei propri cari. È mia opinione che fu molto più drammatica per i malati e per coloro che li dovevano accudire la situazione nelle RSA e tra le mura domestiche, in cui la morte era preceduta da violente crisi respiratorie e asfissia. Almeno in ospedale chi riusciva ad essere ricoverato in terapia intensiva era sedato e incosciente.

Per correre ai ripari le regioni si attivarono per aprire nuovi reparti di terapia intensiva, ma trovarono molte difficoltà per reperire sul mercato la strumentazione necessaria in quanto entrarono in competizione con altre nazioni e in ogni caso, anche trovando le attrezzature, mancava il personale sanitario specializzato. Per ovviare a questa carenza si fece ricorso alla mobilità interna da altri reparti e a nuove assunzioni, ma ovviamente queste persone non avevano l'adeguata formazione a scapito della qualità assistenziale. Il 22 marzo arrivarono in Italia 52 sanitari cubani esperti in emergenze epidemiche<sup>50</sup>. Ovviamente questo numero rappresentò una goccia rispetto alle necessità, ma dimostrò lo spirito di condivisione e di solidarietà internazionale che si instaurò in quel triste momento. Analoga solidarietà fu dimostrata dalla Germania che accolse alcuni malati nei propri reparti di terapia intensiva.

Ad aggravare la situazione italiana fu anche la carenza di dispositivi di protezione individuale (DPI), in particolare delle mascherine filtranti. Questa circostanza portò alla diffusione delle infezioni e all'incremento dei morti soprattutto tra gli operatori sanitari, negli ospiti delle RSA e tra i familiari dei malati che dovettero fornire l'assistenza domiciliare ai propri cari che non avevano trovato posto negli ospedali.

Nelle prime settimane dell'epidemia una questione che fece discutere fu pro-

prio l'uso delle mascherine. Agli inizi le autorità sanitarie, consigliate dagli esperti del WHO, sostennero che le mascherine erano utili per non diffondere il virus se fossero state indossate da persone malate e indispensabili per gli operatori sanitari, tuttavia si invitava alla cautela rispetto all'uso generalizzato sottolineando che non esistevano sufficienti prove scientifiche sulla loro efficacia per prevenire l'infezione in una persona sana<sup>51</sup>. Successivamente il WHO riconobbe l'errore fatto durante i primi mesi della pandemia e nel giugno 2020 cambiò opinione: con la pubblicazione di nuove linee guida consigliò ai governi di incoraggiare l'uso delle mascherine in situazioni e contesti specifici come in caso di luoghi chiusi con scarsa ventilazione o di assembramenti all'aperto<sup>52,53</sup>.

Fino ad allora nessuno si era preoccupato di fare scorta di mascherine o di organizzarne la produzione e quando ci si accorse dell'errore e di quanto fossero indispensabili erano ormai introvabili e quelle disponibili raggiunsero costi incredibili. Non mancarono anche episodi di commercio di mascherine spacciate per dispositivi medici, ma completamente inefficaci. Solo in quei giorni si cercò di ovviare a questa criticità riconvertendo la produzione di alcune imprese nazionali chiuse per il blocco delle attività lavorative, le quali modificarono la loro linea produttiva specializzandosi nel confezionamento di questi DPI.

Il 5 marzo *Eurosurveillance* pubblicò un articolo che descriveva i potenziali scenari legati alla progressione dell'epidemia da Covid-19 nell'UE/SEE<sup>54</sup>. Lo scopo di questo documento era quello di indicare i punti di forza e di debolezza del sistema e per quanto riguarda i punti di debolezza segnalati quasi tutti si dimostrarono azzeccati. In particolare si affermò che: 1) era probabile che i casi lievi e asintomatici non venissero rilevati, ma che potessero contribuire alla trasmissione; 2) la pressione sui sistemi sanitari a causa dell'influenza stagionale poteva ridurre la capacità di risposta alla domanda aggiuntiva dovuta ai casi Covid-19; 3) lo screening in ingresso al Paese non era efficace perché la maggior parte delle persone infette sarebbero entrate durante il periodo di incubazione (tempo che intercorre tra l'infezione e la manifestazione dei sintomi, definito "periodo finestra") e quindi non sarebbero state rilevate; 4) le catene di approvvigionamento dei dispositivi di protezione individuale e dei farmaci potevano non essere sufficienti per rispondere ad un'epidemia globale; 5) la capacità di isolare i casi aveva un limite e non poteva essere aumentata a dismisura; e infine 6) gli assembramenti di massa di persone nell'UE/SEE avrebbero ostacolato gli sforzi di contenimento dell'epidemia. Queste criticità, purtroppo, furono confermate nei mesi successivi. L'unica che si dimostrò errata fu la pressione sui sistemi sanitari a causa dell'influenza stagionale. Quell'anno l'epidemia influenzale fu blanda probabilmente limitata dalle restrizioni della libertà di movimento e dall'uso dei DPI, tuttavia la pressione sugli ospedali si verificò lo stesso, sebbene la causa fu esclusivamente del Covid-19.

L'11 marzo il WHO dichiarò che l'epidemia da SARS-CoV-2 doveva essere considerata una pandemia<sup>55</sup>, ma aggiunse avventatamente in maniera troppo ottimistica tanto da essere poi smentito dai fatti, che il fenomeno poteva essere ancora controllato.

### *Gli interventi di contenimento dei focolai italiani*

Nella prima ondata italiana, iniziata il 20 febbraio, conclusasi il 31 maggio 2020, il 72% dei casi segnalati si concentrò nel nord Italia<sup>56</sup> e nell'arco di due settimane l'organizzazione sanitaria delle regioni settentrionali andò in crisi. L'incalzare degli eventi, rappresentati dal numero dei contagi e dei morti, e la consapevolezza che l'organizzazione non era più in grado di eseguire puntualmente il rintraccio dei contatti (contact tracing), indussero il governo ad emanare un provvedimento che limitava la libertà di movimento delle persone. In via precauzionale il governo decise di applicare questa restrizione su tutto il territorio nazionale anche se in quei giorni l'epidemia era concentrata nelle regioni settentrionali. La ragione dell'estensione era legata alla fragilità dell'organizzazione sanitaria presente nell'Italia meridionale e al timore che non fosse in grado di reggere all'impatto della malattia. Fu così che il 9 marzo entrò in vigore il blocco di tutte le attività produttive non essenziali, denominato "lockdown", con cui fu limitato il movimento delle persone e furono chiuse le scuole su tutto il territorio nazionale<sup>57</sup>.

Questo provvedimento non aveva precedenti nella storia del nostro Paese ed era ispirato alla strategia adottata in Cina. Il blocco delle attività aveva come scopo quello di interrompere la catena di trasmissione e quindi rallentare l'incremento dei casi consentendo al sistema sanitario di far fronte all'afflusso di pazienti negli ospedali. Questo provvedimento fu reiterato nel tempo ad ogni inizio di ondata epidemica anche se in maniera meno stringente.

In quel periodo l'opinione pubblica cominciò ad interessarsi ad un parametro epidemiologico di grande importanza chiamato  $R_0$  (numero riproduttivo di base). Questo valore rappresenta il numero medio di infezioni secondarie prodotte in una popolazione da ciascun individuo infetto e il suo calcolo si basa sull'equazione sviluppata per la prima volta più di 60 anni fa dall'epidemiologo George MacDonald per comprendere quantitativamente la trasmissione della malaria<sup>58</sup>.

Per un certo periodo abbiamo sentito parlare di  $R_0$ , poi di  $R_t$  (indice di trasmissione). La differenza tra i due indici è che  $R_0$  rappresenta il numero di riproduzione di una malattia infettiva all'inizio dell'epidemia (cioè al tempo 0), in altre parole all'inizio della misurazione;  $R_t$  invece esprime il valore al tempo "t" cioè tutti gli istanti successivi a 0. Nel caso specifico, quest'ultimo veniva calcolato settimanalmente dall'Istituto Superiore di Sanità in base al numero di nuove infezioni.

L'indice  $R_t$  è utile per valutare l'efficacia delle misure adottate in funzione del controllo della diffusione dell'infezione e quindi dell'evoluzione dell'epidemia<sup>59</sup>. In estrema sintesi il valore  $R_t$  indica se l'epidemia è in espansione ( $R_t > 1$ ) o in regressione ( $R_t < 1$ ).

A partire dal 28 marzo, grazie alle misure adottate dal governo, si osservò una diminuzione progressiva dell'incidenza delle infezioni che fu particolarmente evidente nel mese di maggio e questo risultato dimostrò l'efficacia del lockdown. A seguito della condizione epidemiologica favorevole i provvedimenti restrittivi vennero ritirati il 4 maggio e da quella data la situazione continuò a migliorare.

### *L'impatto economico delle misure di contenimento della pandemia*

In questo racconto non è possibile ignorare gli scenari economici che ne seguirono. Il blocco delle attività produttive indotte dal lockdown comportò una grave recessione interna negli Stati che l'avevano adottato. Alcuni Paesi come gli Stati Uniti e il Brasile e in un primo momento anche la Gran Bretagna, per non deprimere l'economia teorizzarono sull'immunità di gregge e lasciarono che l'epidemia si diffondesse.

L'immunità di gregge si basa sulle teorie di Hamer del 1906<sup>60</sup>. Egli ipotizzò che la diffusione delle epidemie rallentasse fino a fermarsi quando il numero di individui suscettibili scendeva sotto la soglia necessaria a consentire la trasmissione del patogeno. In altre parole, la diffusione dell'epidemia dipendeva dalla probabilità di incontro tra individui contagiosi e individui sani infettabili.

La teoria è corretta, ma in una epidemia che stava evolvendo con una elevata incidenza anche se con una bassa mortalità, in assenza di interventi tesi a limitarne la diffusione, prima di raggiungere un'immunità di gregge ci sarebbero stati (cosa che avvenne) un numero di decessi insopportabile per l'opinione pubblica di Paesi con governi democratici.

Gli USA con il presidente Donald Trump in quel momento poteva essere considerato un Paese con una democrazia sospesa e il Brasile con il presidente Jair Messias Bolsonaro un Paese con una democrazia incompiuta. Entrambi questi governanti incuranti degli eventi e della scienza continuarono a preoccuparsi più dell'economia e meno della salute dei propri cittadini. Il governo di Boris Johnson nel Regno Unito, invece, dopo aver sposato la teoria dell'immunità di gregge, si rese conto che il numero dei decessi sarebbe stato inaccettabile e fece una rapida retromarcia allineandosi alle strategie adottate dagli altri Paesi europei. Forse il cambio di strategia da parte di Boris Johnson fu influenzato anche dal fatto che il 27 marzo il premier contrasse la malattia e fece l'esperienza del ricovero in terapia intensiva.

Il confronto retrospettivo è uno strumento importante per comprendere le lezioni apprese dalla pandemia e prevedere le future esigenze del sistema sanitario<sup>61</sup>. Per confrontare l'andamento dell'epidemia nelle diverse nazioni e l'efficacia delle misure adottate è sufficiente osservare il tasso di decessi calcolato su 100.000 abitanti. Da questo calcolo si può notare che i Paesi che hanno adottato maglie più larghe nel controllo dell'epidemia, come USA e Brasile, hanno avuto i risultati peggiori rispetto ai Paesi che hanno adottato misure più stringenti. Infatti sulla base dei dati riportati dalla Johns Hopkins University al 31 dicembre 2022, data indicativa di inizio della campagna vaccinale, gli Stati Uniti registrarono 334 decessi ogni 100.000 abitanti, seguiti dal Brasile con 329, quindi dalla Gran Bretagna con 321.

Gestendo meglio la situazione, i Paesi dell'Unione Europea ebbero risultati migliori: la Germania si fermò a 196, la Francia a 250 e la Spagna a 252. In Italia le cose andarono peggio e si registrò un poco edificante numero di decessi pari a 311 ogni 100.000 abitanti. Questo risultato è dovuto ad una serie di scelte gestionali e allo smantellamento del servizio sanitario pubblico territoriale perseguito per anni

dai vari governi che si sono succeduti. Questi provvedimenti avevano l'obiettivo di fare cassa in momenti economici difficili, ma si dimostrarono poco lungimiranti ignorando che la prevenzione costa meno dell'intervento in emergenza.

I Paesi che adottarono il lockdown fecero ricorso al debito pubblico per sostenere le famiglie e le imprese e per evitare una crisi sociale. In questo frangente l'atteggiamento adottato dall'UE fu pragmatico e per la drammaticità del momento modificò radicalmente la sua posizione intransigente e rigorista e sospese i parametri economici previsti dal trattato di Maastricht. Acconsentì in tal modo agli Stati membri, anche a quelli molto indebitati, come il nostro, di fare ulteriore debito pubblico.

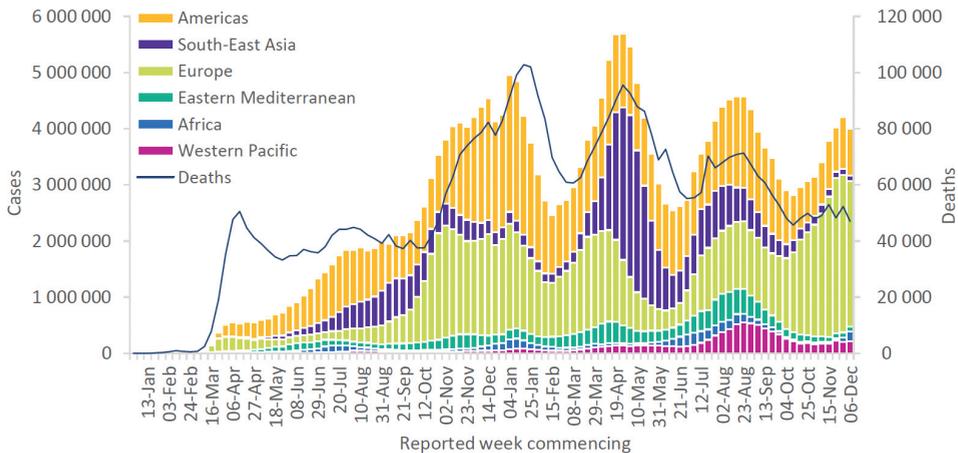
### *La seconda ondata*

Come abbiamo detto dal mese di maggio la situazione cominciò a migliorare e l'estate 2020 trascorse serena, molti si convinsero che il pericolo fosse definitivamente scongiurato e fu un "liberi tutti". Questi errori, però, si pagano a caro prezzo e alla fine dell'estate, a seguito della rilassatezza dei comportamenti, l'epidemia riprese forza.

Prima di questo periodo furono diffuse notizie contrastanti. Alcuni esperti suggerirono la cautela e sostennero la necessità di mantenere le prescritte norme igienico-sanitarie adottate fino a quel momento, altri invece affermarono che il virus era clinicamente morto<sup>62</sup> e che fosse il momento di riacquistare la libertà perduta. Tuttavia si sbagliarono perché il virus fu molto più efficiente di quanto loro stimassero e al rientro dalle vacanze estive si registrò un incremento dei casi. In autunno con la ripresa delle attività produttive e la riapertura delle scuole la situazione si aggravò ulteriormente.

Questa seconda ondata, iniziò nell'autunno del 2020 e fu caratterizzata dalla comparsa di tre varianti: 1) la variante Alfa, isolata per la prima volta nel Regno Unito nel mese di settembre; 2) la variante Gamma isolata per la prima volta in Brasile in novembre; e soprattutto 3) la variante Delta isolata per la prima volta in India in ottobre<sup>63,64,65,66</sup>. La diffusione delle varianti Gamma e Delta non deve meravigliare in quanto in Brasile e in India il virus circolò per mesi liberamente senza che venissero adottate restrizioni e, replicandosi, era evidente che ci sarebbero state mutazioni del suo genoma con possibile adattamento ai recettori delle cellule umane.

In breve tempo queste varianti, in particolare la Delta, si diffusero in tutto il mondo quasi all'unisono<sup>67</sup>. Infatti osservando la Fig. 4 si può notare come i picchi degli infetti nei sei settori che costituiscono l'organizzazione del WHO siano cresciuti simultaneamente e questo dimostra come il mondo sia un grande villaggio globale e come i virus viaggino velocemente da un continente all'altro.



*Fig. 4 - Casi di Covid-19 e decessi segnalati settimanalmente dagli uffici regionali dell'WHO fino al 12 dicembre 2021.*

Osservando il grafico si può notare come sia evidente un picco di mortalità all'inizio dell'epidemia in assenza di un picco di casi come avviene invece nelle ondate successive e questo è dovuto al fatto che nelle prime fasi in tutto il mondo i sistemi sanitari non disponevano di un numero sufficiente di laboratori attrezzati per eseguire l'intensa attività diagnostica richiesta.

La variante Delta fu particolarmente pericolosa in quanto risultò avere una trasmissibilità maggiore del 55% rispetto alla variante Alfa e maggiore del 97% rispetto al virus originale di Wuhan. Ciò dimostra che le mutazioni del genoma sono state particolarmente efficienti nell'adattarsi ai recettori umani e che la libera circolazione e replicazione del virus ne sia la causa.

Nella seconda ondata i primi Paesi europei a registrare l'incremento dei contagi furono il Regno Unito, la Francia e la Spagna. Noi in un primo momento, questa volta, fummo risparmiati. Registrammo, infatti, un numero di nuovi contagi giornalieri ancora accettabile, ma ci illudemmo: le nuove varianti non perdonarono. Non avendo preso provvedimenti restrittivi nel mese di settembre, quando si palesarono le prime avvisaglie, nel breve volgere di qualche settimana ci ritrovammo invischiati in una situazione prima pericolosa e poi drammatica con un numero di casi impressionante e con la necessità di rincorrere l'infezione come era avvenuto in primavera.

In Italia la seconda ondata fu caratterizzata da un numero di nuove infezioni molto superiore alla prima (Fig. 5), dovuto soprattutto a una questione tecnica correlata alla quantità di test giornalieri eseguiti.

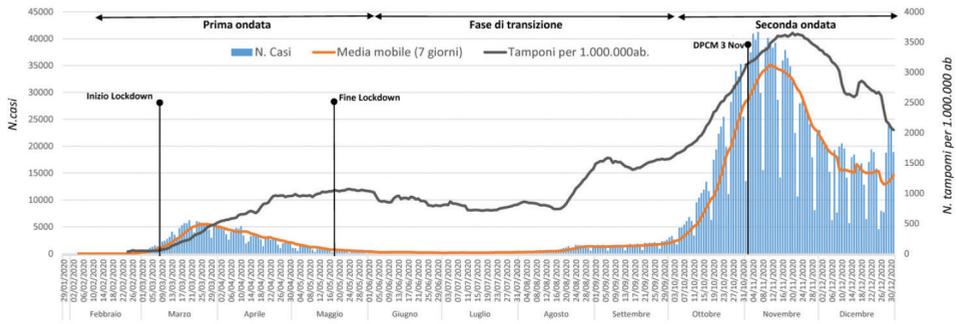


Fig. 5 - Numero di nuove infezioni, periodo febbraio-dicembre 2020 - Iss, Sistema di sorveglianza integrata Covid-19 - <https://www.istat.it/it/archivio/254507> [ultimo accesso, 31 lug. 2023].

Infatti nella prima ondata, per i limiti organizzativi dei laboratori, furono testati solo i sintomatici, come era previsto dalla circolare del Ministero del 25 febbraio. Nella seconda ondata invece, attraverso il potenziamento ed efficientamento dei laboratori, i test vennero eseguiti anche sugli asintomatici individuati con il rintraccio dei contatti. A partire dai primi di ottobre si registrò un raddoppio settimanale dei casi. I numeri furono impietosi: il 4 agosto, all'inizio della seconda ondata, i nuovi infetti erano 190 con 8 decessi, ma solo un mese dopo il 4 settembre salirono a 1.733 con 6 decessi.

Questo incremento fu attribuito al rientro dei vacanzieri, soprattutto giovani, dalle località di mare dove gli assembramenti e il mancato rispetto delle misure di prevenzione erano la regola. A partire dal 14 settembre vennero aperte le scuole e ripartì l'attività produttiva e a partire dai primi giorni di ottobre la trasmissione dell'infezione accelerò assumendo connotati incontrollabili. La settimana del 3 ottobre fece registrare 2.578 nuove infezioni con 20 decessi; successivamente, il 10 ottobre vi furono 5.724 nuove infezioni con 24 decessi, il 18 ottobre 11.705 nuove infezioni con 48 decessi, il 25 ottobre 21.273 nuove infezioni con 105 decessi, il 31 ottobre 31.758 nuove infezioni con 180 decessi, il 7 novembre 39.811 nuove infezioni con 331 decessi e il 14 novembre le nuove infezioni furono 40.902 con 500 decessi<sup>68,69</sup>. Nell'interpretare questi dati bisogna segnalare che la curva dei decessi è sempre sfalsata di almeno due settimane rispetto alla curva degli infetti.

La situazione era chiaramente fuori controllo. Con questi numeri non era più possibile fare il tracciamento dei contatti e le persone infette presintomatiche e asintomatiche avevano la possibilità di circolare liberamente e diffondere il contagio.

Dal 14 novembre la curva dei contagi e dei morti cominciò ad appiattirsi grazie alle misure di restrizione imposte dal governo mentre la curva dei morti, come era atteso, iniziò a flettere dopo un paio di settimane.

Come è stato detto il numero delle nuove infezioni nella seconda ondata fu più alto rispetto alla prima per motivi tecnici legati al numero di test eseguiti.

Tuttavia nonostante il numero più alto di nuove infezioni individuate dal sistema di sorveglianza nazionale il numero di decessi nella seconda ondata fu equivalente alla prima (Fig. 6).

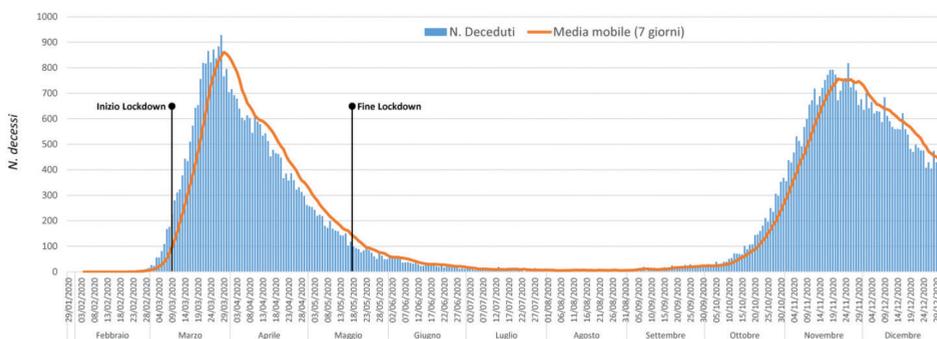


Fig. 6 - Numero dei decessi, periodo febbraio-dicembre 2020 - Iss, Sistema di sorveglianza integrata Covid-19 - <https://www.istat.it/it/archivio/254507> [ultimo accesso, 31 lug. 2023]

Osservando l'evolversi dell'infezione nei Paesi europei che avevano avuto per primi la seconda ondata il governo italiano avrebbe dovuto intervenire già ai primi di settembre mentre emanò i primi provvedimenti restrittivi solo il 13 ottobre<sup>70</sup>. Ulteriori misure restrittive vennero adottate il 25 ottobre<sup>71</sup> e i risultati cominciarono ad essere apprezzabili dopo il 14 novembre per quanto riguarda le nuove infezioni e a metà dicembre per quanto riguarda i decessi. La critica che si deve fare in questo caso è che se i provvedimenti fossero stati adottati ai primi di settembre, alle prime avvisaglie, ci sarebbero stati meno infezioni e meno morti. Le restrizioni in questo periodo non furono drastiche come quelle adottate a marzo e furono tarate per colpire quelle situazioni che da tempo erano state considerate maggiormente a rischio e precisamente gli assembramenti sui mezzi pubblici che trasportano i pendolari e gli studenti e i punti di ritrovo collettivo, come ad esempio bar e ristoranti.

In sintesi, possiamo affermare che la seconda ondata fu il frutto di tre situazioni ampiamente prevedibili, ma mal governate. La prima fu la ripresa a settembre di tutte le attività lavorative/ricreative/scolastiche confidando sull'efficacia nelle misure già note: mascherina, distanziamento, igiene personale. Tuttavia il mancato potenziamento dei mezzi di trasporto collettivi, i contatti stretti nei locali chiusi con un insufficiente ricambio d'aria, gli assembramenti nelle piazze e la mancanza dei controlli sul rispetto delle disposizioni sanitarie, generarono un volano di trasmissione che portò al numero di casi registrato da ottobre a novembre.

La seconda criticità fu che in questa occasione le autorità politiche, prima di emanare i provvedimenti restrittivi, attesero l'aggravarsi degli eventi. In quei giorni il mantra era che i casi erano tanti perché si eseguivano molti più tamponi rispetto alla primavera.

La terza criticità che aggravò la situazione epidemiologica durante la seconda ondata deve essere senz'altro attribuita a come vennero utilizzati i test antigenici rapidi. A partire dall'autunno del 2020 l'attenzione dei politici e dei commentatori si concentrò sull'efficacia e sull'utilità di questi test diagnostici e questo argomento merita un approfondimento in quanto fu fatta molta confusione sul loro uso impattando molto sull'evoluzione dell'epidemia.

### *La storia dei test diagnostici rapidi*

Nella primavera del 2020 furono applicati solo i test molecolari in quanto erano gli unici disponibili. Questi sono in grado di evidenziare il materiale genetico del virus e possono essere eseguiti solo in laboratori specializzati da personale esperto. I test molecolari sono veloci, ma richiedono sempre alcune ore per avere il risultato. L'assenza di una adeguata strategia organizzativa dei laboratori a livello territoriale poneva dei limiti al numero di esami eseguibili giornalmente e con il carico di lavoro che si andava accumulando gli esiti venivano emessi con giorni di ritardo vanificando in tal modo la possibilità di agire celermente con l'isolamento degli infetti e con la ricerca dei contatti. Ecco quindi che con il progredire dell'epidemia alcune aziende misero a punto i kit antigenici rapidi. Questi sono in grado di evidenziare le proteine presenti sulla superficie del virus che sono codificate dal materiale genetico; hanno il vantaggio di essere estremamente veloci e non richiedono strumentazioni complesse e costose e personale di laboratorio specializzato, anzi alcuni possono essere eseguiti all'interno delle mura domestiche. L'esito è disponibile dopo soli pochi minuti, ma ovviamente hanno il limite di essere meno sensibili dei test molecolari.

I kit antigenici rappresentano uno strumento utile nella gestione di una epidemia, ma come tutti i test diagnostici devono essere usati in maniera corretta. Se si crede, come è stato affermato nell'ottobre del 2020, che *“Questo ci consentirà di non restare aggrappati all'attività di laboratorio e di portare la diagnostica fuori dall'ospedale, praticamente ovunque, con la stessa garanzia di attendibilità del risultato”*, abbiamo sbagliato bersaglio<sup>72,73</sup>.

Come abbiamo detto il kit rapido ha il vantaggio della velocità, ma ha una sensibilità inferiore rispetto al test molecolare e pertanto non può essere utilizzato come strumento per certificare la negatività al virus o per screening<sup>74</sup> e il suo utilizzo con queste finalità è pericoloso in quanto la bassa sensibilità produce un numero di falsi negativi<sup>75</sup> superiore ai test molecolari. Individui presintomatici, asintomatici e paucisintomatici, falsamente negativi ai test, possono fare una vita sociale normale e inconsapevolmente infettare i loro contatti.

Gli effetti sfavorevoli dei test rapidi si fecero sentire in alcuni territori che li utilizzarono con sistematicità e con una strategia sbagliata in un periodo durante il quale l'epidemia aveva preso vigore. Stiamo parlando della seconda ondata epidemica.

Il Veneto fu uno dei primi e dei principali fautori del loro impiego. Se andiamo a leggere i dati di quel periodo vediamo che proprio in questa regione si registrò un elevato numero di contagi. Le autorità sanitarie venete giustificarono

questa situazione come conseguenza di un'intensa opera di controllo eseguita attraverso l'impiego di questi test, ma è lecito chiedersi se l'elevato numero di positivi fosse in realtà legato soprattutto alla vigorosa circolazione del virus conseguenza dei falsi negativi al test antigenico.

Una risposta a questa domanda la si può trovare attraverso il confronto di altri due parametri: il numero dei nuovi ricoverati in terapia intensiva e il numero dei decessi, entrambi rapportati su 100mila abitanti. Se si vanno a controllare i dati di quel periodo si può notare che da Natale del 2020 fino alla terza settimana di gennaio, in Veneto si registrò un numero di nuovi ingressi in terapia intensiva e di decessi superiore rispetto alle regioni confinanti.

Questa evidenza confuta l'affermazione che c'erano più positivi perché si facevano più test rispetto alle regioni limitrofe, la realtà è che c'erano più positivi perché vi erano maggiori contagi. Allargando il ragionamento possiamo affermare che l'elevato numero di contagi erano legati ad una maggiore circolazione virale e questa era anche la conseguenza di falsi esiti negativi ai tamponi antigenici e quindi ai contatti sociali tra ignari infetti, negativi al test ma infettanti, e persone recettive. I dati in Veneto rientrarono lentamente a partire dalla quinta settimana del 2021, ma il lento ritorno a valori accettabili fu possibile solo grazie all'introduzione delle note restrizioni adottate dal Governo nazionale.

In quel momento le autorità statali si preoccuparono più dei falsi positivi al test antigenico che dei falsi negativi. Infatti in una circolare del Ministero della Salute vennero date indicazioni affinché i tamponi positivi al test antigenico venissero confermati dal test molecolare<sup>76</sup>. Considerato che il test antigenico ha una buona specificità la probabilità che i positivi fossero veri positivi era molto alta e quindi la loro conferma aveva poco senso e per di più andava ad intasare il laboratorio che eseguiva i test molecolari. Intanto i falsi negativi presintomatici, asintomatici o paucisintomatici potevano continuare a circolare liberamente.

Un secondo esempio ancora più eclatante sull'utilizzo improprio dei test antigenici rapidi lo troviamo in provincia di Bolzano<sup>77</sup>. Tra il 20 e il 22 novembre 2020 in questa provincia furono analizzate con i test antigenici rapidi 362.050 persone che rappresentavano il 68% della popolazione residente e furono individuate 3.619 persone positive, pari all'1% dei residenti<sup>78</sup>.

L'obiettivo del piano era quello di individuare e isolare il maggior numero di infetti e metterli in quarantena con i loro contatti stretti in modo da spezzare la catena delle infezioni e così facendo salvare la stagione sciistica.

Dai dati della Fondazione Gimbe la provincia di Bolzano, nel periodo 26 ottobre 9 novembre 2020, aveva un'incidenza di infezioni pari a 1.300 nuovi casi ogni due settimane. A seguito dello screening della popolazione con i kit antigenici, nel periodo che andava dall'8 al 22 dicembre, l'incidenza scese a 550 casi: questo parziale miglioramento fu effimero in quanto ben presto cominciò a risalire e nelle due settimane che vanno dal 18 gennaio al 1° febbraio il numero di nuovi contagi ritornò ai livelli registrati a novembre. La provincia di Bolzano si riallineò ai numeri delle altre regioni nelle settimane tra 17 febbraio e il 3 marzo e questo fu possibile solo grazie alle misure di contenimento adottate dal Governo nazionale.

A questo punto c'è da chiedersi: cosa è successo, a cosa è servito, ne valeva la pena? Si può rispondere a queste domande affermando che dopo una prima scrematura si registrò un miglioramento grazie all'individuazione e conseguente isolamento di una fetta di popolazione infetta, ma la ventata di ottimismo e la speranza di aver risolto il problema fece abbassare i livelli di guardia. I falsi negativi continuarono inconsapevolmente a diffondere il virus tra la popolazione e in poco tempo riportarono la situazione al livello di partenza. In conclusione, il risultato fu temporaneo, dispendioso e la stagione sciistica non fu salvata.

Le criticità dei test antigenici vennero chiaramente dimostrate in un bell'articolo pubblicato su *The New England Journal of Medicine* il 20 gennaio 2022<sup>79</sup>. Gli autori spiegarono molto bene gli aspetti fisiopatologici della malattia che sono indispensabili per definire le strategie di impiego dei test diagnostici (Fig. 7). Le prestazioni dei test utilizzati sono state valutate utilizzando come test di riferimento (gold standard) l'esame colturale.

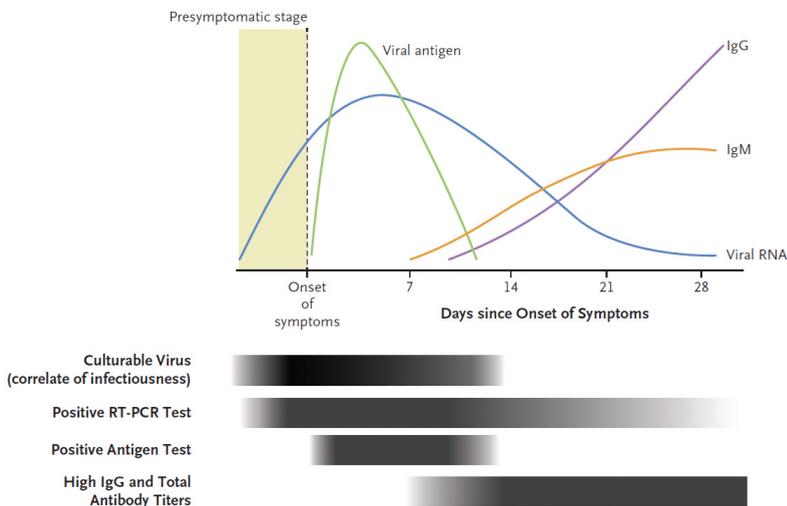


Fig. 7 - Aspetti fisiopatologici della malattia indispensabili per definire le strategie di impiego dei test diagnostici - NEJM, 2022.

Questo studio dimostrò che le persone possono essere infettive circa due giorni prima della comparsa dei sintomi e in questa fase la persona può essere individuata solo attraverso l'impiego dei test molecolari che avendo una elevata sensibilità sono in grado di rilevare anche concentrazioni molto basse di virus. Per quanto riguarda i test antigenici, questi non sono in grado di rilevare le persone infette in fase presintomatica, la massima sensibilità la raggiungono 4-5 giorni dalla comparsa dei sintomi, pertanto non devono essere utilizzati subito dopo il contatto con un positivo perché il virus non ha ancora raggiunto una carica virale sufficiente per essere rilevata; la finestra più appropriata per l'esecuzione del test è generalmente considerata da 5 a 7 giorni dopo l'esposizione.

Dopo 12 giorni i test antigenici non sono più in grado di rilevare la positività, tuttavia questo dato non sembrerebbe essere un problema in quanto, in base al test colturale, si stima che una persona infetta rimanga contagiosa fino al decimo giorno dall'inizio dei sintomi. In conclusione, si può affermare che i test antigenici non devono essere utilizzati nella fase presintomatica in quanto non danno garanzie di efficacia.

### *Il tracciamento digitale dei contatti*

Un altro aspetto interessante nella gestione della crisi fu rappresentato dal tracciamento dei contatti. In Corea del Sud fu sviluppata un'applicazione attraverso la quale venivano ricercate le persone che erano state a contatto con i positivi e una volta individuate venivano messe in isolamento. Per il rintraccio fu utilizzata una tecnologia digitale applicata attraverso i cellulari<sup>80</sup>. Con l'impiego di questo strumento la Corea del sud nel corso della pandemia registrò il più basso numero di decessi a livello mondiale che fu di 63 casi ogni 100 mila abitanti.

In Italia all'inizio dell'estate del 2020 venne proposta l'app Immuni che mediante l'aggancio alle celle telefoniche avrebbe dovuto informare l'utilizzatore del cellulare di avere avuto un contatto ravvicinato con una persona poi risultata positiva. L'app era volontaria, ma fu violentemente criticata da una fetta di popolazione che ritenne il suo uso una violazione della privacy e pertanto non ebbe successo. Tuttavia questo strumento dovrebbe essere riesaminato e migliorato per un uso futuro in quanto non ci possono essere alternative per un tracciamento efficace quando si ha un numero elevato di contagi. Inoltre, in situazioni di emergenza questa app non può essere proposta come volontaria e per motivi sanitari le informazioni devono assolutamente essere trasferite agli organi istituzionali che gestiscono l'epidemia in quanto l'interesse pubblico supera quello privato.

### *L'origine della pandemia*

Quando sorgono emergenze sanitarie è normale che gli scienziati cerchino di scoprirne l'origine in quanto tale conoscenza può migliorare la comprensione dei rischi e orientare le strategie da adottare per la prevenzione e la mitigazione degli eventi<sup>81</sup>.

All'inizio della pandemia questo argomento sollevò notevoli polemiche. Fonti politiche americane ipotizzarono che il virus fosse fuggito dal laboratorio di ricerca cinese del Wuhan Institute of Virology, dove sarebbero stati eseguiti esperimenti di manipolazione genetica.

Il 9 febbraio 2021 il capo missione del WHO a Wuhan Peter Ben Embarek, in conferenza stampa affermò che l'ipotesi dell'incidente di laboratorio come causa di diffusione del virus tra la popolazione umana era un evento improbabile<sup>82</sup>. Inoltre Peter Daszak, famoso ecologo e membro della delegazione del WHO aggiunse che gli allevamenti di animali selvatici nel sud della Cina erano la fonte più probabile della pandemia<sup>83</sup>. Il rapporto venne pubblicato il 31 marzo 2021 e suscitò molte polemiche da parte di chi si aspettava conclusioni diverse, più politiche e meno tecniche<sup>84</sup>.

Fin dal principio l'origine animale era stata considerata l'evento più probabile<sup>85</sup>. Quello che è certo è che saranno necessari ulteriori studi per colmare diverse lacune nelle nostre conoscenze. Per esempio si dovrà chiarire, quale fu l'ospite ancestrale dell'agente patogeno, in quale specie animale o popolazione suscettibile all'infezione il virus si è evoluto<sup>86</sup>, come il virus è arrivato nel mercato di Wuhan e infine dove si verificarono gli eventi di spillover iniziale.

A supporto della teoria dell'origine animale furono pubblicati molti articoli e documenti<sup>87,88,89,90</sup>. Tra questi risulta molto interessante il rapporto consegnato al WHO in modalità riservata da parte di 19 biologi evolucionisti. In questo documento gli autori riportarono i dati delle analisi genetiche eseguite su campioni ambientali prelevati dal mercato di Wuhan prima dell'intervento di sanificazione eseguito dalle autorità cinesi. Il contenuto del rapporto rafforzava l'ipotesi che cinque mammiferi, in particolare: il cane procione, l'istrice malese, il riccio dell'Amur, lo zibetto delle palme mascherato e il ratto di bambù, avessero scatenato la pandemia di Covid-19.

Le prove a sostegno di questa teoria consistevano nel fatto che questi mammiferi erano tutti presenti nel mercato di Wuhan e, inoltre, che in 49 campioni, prelevati prima della disinfezione del sito fu trovato RNA del virus e tracce di DNA mitocondriale di questi animali.

Questo gruppo di ricercatori ha prodotto una mappa colorata che mostra la densità di virus trovata nelle aree di mercato vicino alle bancarelle che vendevano i mammiferi. Il colore della mappa in prossimità di queste bancherelle era più intenso, il che suggerisce che proprio da queste aree potrebbe essere partita l'infezione. Poiché il rapporto rimase fermo nei cassetti del WHO il 20 marzo gli autori lo pubblicarono in modalità preview sulla piattaforma web Zenodo<sup>91</sup> e Jon Cohen lo divulgò su *Science*<sup>92</sup>. Il rapporto venne poi pubblicato in peer-reviewed su *Nature*<sup>93</sup>.

Naturalmente in questi anni si sono sviluppate anche opinioni opposte a queste. Per esempio il professore Luc Montagnier, premio Nobel per la Medicina nel 2008 per le scoperte sull'AIDS, in una intervista rilasciata nella primavera del 2020, affermò che l'origine del virus era dovuta a manipolazioni genetiche avvenute nel laboratorio di Wuhan dove si studiava il vaccino per l'AIDS. Nell'intervista il professore citò uno studio di un gruppo di ricercatori dell'Indian Institute of Technology di New Delhi, i quali avevano segnalato una somiglianza che difficilmente poteva essere casuale tra le sequenze amminoacidiche di una proteina del SARS-CoV-2 e quelle del HIV. Tuttavia questo studio che fu pubblicato preprinting sulla rivista *BioRxiv* fu poi ritirato a seguito di violente critiche da parte di tutto il mondo scientifico<sup>94</sup>.

Le accuse che ancora oggi vengono sollevate sulla fuga del virus dal laboratorio di Wuhan non erano tanto legate ai suoi dispositivi di sicurezza, aspetto che non è irrilevante visti i precedenti accaduti per altri virus in molti laboratori sparsi nel mondo, ma bensì al fatto che in questo laboratorio venivano eseguite operazioni di manipolazione genetica.

È singolare che l'accusa di fuga del virus da un laboratorio durante le prati-

che di manipolazione genetica provenga da Paesi occidentali dove in passato, in due occasioni, fu concesso a dei laboratori universitari di eseguire ricerche tese a creare un super virus.

A tale proposito ricordo che nel 2012 su *Nature* venne pubblicato un lavoro sulle modalità di manipolazione di un virus che univa la letalità dell'influenza aviaria tipo A/H5N1 e la contagiosità del virus pandemico dell'influenza suina tipo A/H1N1p. La sperimentazione fu eseguita in un laboratorio ad alta sicurezza biologica dell'università del Wisconsin da un team di ricercatori guidati da Yoshihiro Kawaoka<sup>95</sup>. Pochi mesi dopo sulla rivista *Science* venne pubblicato un esperimento parallelo a quello americano, condotto da un team dell'Erasmus Medical Center di Rotterdam guidato da Ron Fouchier<sup>96</sup>. Usando tecniche di ingegneria genetica i team di Kawaoka e Fouchier ottennero un virus letale quasi come l'influenza aviaria e capace di trasmettersi all'interno della specie umana come l'influenza suina.

Molti scienziati, politici e media chiesero una moratoria internazionale su queste ricerche ritenendole pericolose per la salute delle persone come anche per rischio di utilizzo del virus così generato per finalità terroristiche. In contrapposizione vi fu una parte del mondo scientifico che era contraria alla moratoria ritenendo che le restrizioni su tali esperimenti fossero di ostacolo alla ricerca<sup>97</sup>. Dopo qualche anno di silenzio nel 2022 il problema etico si ripropose. Sulla rivista *BioRxiv* fu pubblicato in versione preprinting uno studio dei ricercatori della Boston University che riuscirono a generare in laboratorio un nuovo ceppo di SARS-CoV-2 che combina l'elevata contagiosità con l'alta patogenicità<sup>98</sup>.

La polemica sull'origine del virus proseguì e nell'ottobre del 2022 quando lo staff della minoranza repubblicana di una commissione bipartisan del Senato americano, istituita per sondare l'origine del SARS-CoV-2, pubblicò un rapporto sostenendo la narrazione secondo cui il virus si era diffuso negli esseri umani a causa di un incidente di laboratorio e non per un salto naturale dagli animali<sup>99</sup>. Più recentemente anche il *Wall Street Journal* riferì<sup>100</sup> che il Dipartimento dell'Energia americano aveva diffuso un rapporto in cui si affermava che la pandemia di Covid-19, molto probabilmente, era nata da una fuga del virus da laboratorio<sup>101</sup>. Il direttore dell'FBI Christopher Wray sostenne pubblicamente qualche giorno dopo la stessa teoria e la notizia venne riportata da fonti giornalistiche della CNN<sup>102</sup>.

Quello che si percepisce da tutte queste iniziative è il desiderio di trovare un colpevole a tutti i costi per poter utilizzare questa informazione in maniera strumentale, ma ritengo che questo non sia lo spirito giusto e non aiuta a capire a pieno come è iniziata la pandemia e cosa ne ha favorito la diffusione in modo da ridurre il rischio che analoghi eventi si manifestino in futuro<sup>103</sup>. Tali strumentalizzazioni generano confusione nell'opinione pubblica e sarebbe assolutamente necessario evitare che eventi globali di questo tipo vengano utilizzati in futuro per fini politici, per rafforzare la divisione tra la popolazione<sup>104,105</sup>.

Un altro grave problema riscontrato durante questa pandemia fu l'infodemia, a significare la sovrabbondanza di informazioni, accurate o meno, che vennero fatte circolare.

L'infodemia include anche la diffusione di notizie deliberatamente false e l'operazione di manipolazione viene definita "blind spotting"<sup>106</sup>. Queste informazioni trovarono grande diffusione anche online attraverso i social media<sup>107</sup>. Infatti a differenza dei media tradizionali che attraverso un gatekeeping professionale o peer-review filtrano i contenuti per accertarne la veridicità i social media per la loro tipologia partecipativa consentono a chiunque di pubblicare qualsiasi cosa, vera o falsa che sia, senza che il lettore sia in grado di verificare l'accuratezza dell'informazione. Per contrastare il blind spotting è necessaria la collaborazione di più discipline, tra cui le scienze sociali, la comunicazione, la salute pubblica, l'epidemiologia<sup>108</sup>.

Forse non si riuscirà mai a dimostrare se il virus sia fuggito accidentalmente da un laboratorio, tuttavia non si può nemmeno escluderlo<sup>109</sup> anche perché questi incidenti sono già successi in passato e ciò pone degli interrogativi sul livello di sicurezza dei laboratori.

### *I laboratori ad alta sicurezza*

Nel giugno del 2020 l'Unione Europea al fine di proteggere la salute delle persone che operano all'interno dei laboratori contro i rischi che derivavano o potevano derivare dall'esposizione al virus SARS-CoV-2, decise di inserirlo nell'allegato III della direttiva 2000/54 per cui le operazioni di manipolazione dovevano essere eseguite solo in laboratori di classe III che sono progettati per i microrganismi di classe 3<sup>110</sup>. La motivazione di questa decisione fu che "il SARS-CoV-2 può causare una grave malattia rappresentando un serio rischio in particolare per i lavoratori anziani e quelli con una patologia soggiacente o una malattia cronica e all'indisponibilità al momento dell'emanazione della norma di vaccini o cure efficaci"<sup>111</sup>. Tuttavia il dispositivo della Commissione distinse la manipolazione del virus dall'attività diagnostica e quest'ultima poteva continuare ad essere eseguita in laboratori di classe II. Se non fosse stata fatta questa distinzione si sarebbe messa in crisi tutta l'attività diagnostica dei laboratori che in quel momento erano impegnati in prima linea.

I laboratori di classe III in Italia non sono molti. Nel 2014 quando iniziò seriamente la progettazione della struttura che io dirigevo a Verona fu decisa la realizzazione di un laboratorio di questo livello e partecipai alla sua progettazione. La ratio di questa decisione era legata al fatto che le emergenze infettive spesso derivano da malattie animali e spesso i patogeni coinvolti appartengono al 3° livello di rischio, come ad esempio i virus influenzali ad alta patogenicità tipo A/H5N1, oltre al fatto che il Veneto occidentale è considerato un territorio molto fragile e a rischio per la densità di allevamenti presenti e per i frequenti contatti tra gli animali allevati, gli animali selvatici e l'uomo.

La finalità del laboratorio di livello III voluto a Verona era quello di elevare la protezione degli operatori nei confronti di agenti patogeni pericolosi per la salute umana e contenere il rischio di fuga dal laboratorio e diffusione nell'ambiente; per la sua realizzazione sono state seguite le indicazioni tecniche contenute nel documento del WOA<sup>112</sup>.

### *La diffusione della malattia nelle specie animali*

Non si può parlare di questa pandemia senza fare un approfondimento sulla diffusione della malattia negli animali. La prima notizia rilevante fu la segnalazione del riscontro di positività al Covid-19 in due allevamenti di visoni in Olanda avvenuto tra aprile e maggio 2020<sup>113</sup>.

L'infezione nei visoni si manifestò con una malattia respiratoria caratterizzata da polmonite interstiziale e aumento della mortalità. Nell'indagine eseguita negli allevamenti infetti fu rilevata la presenza di RNA virale nelle polveri raccolte e queste rappresentarono la fonte più probabile che causò l'infezione in alcuni lavoratori. Dopo questa segnalazione altre ne seguirono, in Olanda e anche in altre parti del mondo. Il WOAAH periodicamente pubblica un report contenente i casi di Covid-19 negli animali. Il report n. 22 del 30 giugno 2023 riporta 775 focolai in 36 Paesi nel mondo e in 29 specie animali<sup>114</sup>.

Lo studio sulla recettività degli animali nei confronti del Covid-19 è importante ai fini della sanità pubblica e attualmente le informazioni vengono raccolte in una banca dati ad accesso aperto<sup>115</sup>. Anche l'EFSA ha recentemente pubblicato un report relativo alla suscettibilità delle specie animali al virus SARS-CoV-2 indicando il rischio per la salute pubblica umana e animale<sup>116</sup>.

Fino a poco tempo fa nell'elenco degli animali recettivi al Covid-19 mancavano i ruminanti, ma in un recente articolo pubblicato su *Emerging Infectious Diseases*<sup>117</sup> è stata dimostrata la recettività anche dei bovini, degli ovini e dei caprini. L'articolo riporta che in diverse fattorie un basso numero di bovini era sieropositivo e che gli animali potrebbero essere stati infettati attraverso un contatto con gli esseri umani a loro volta infetti. Per fortuna, a differenza di quanto avviene nelle specie umana sembra che la trasmissione all'interno della specie bovina sia poco efficiente e non dovrebbe avere un ruolo nel corso della pandemia umana<sup>118</sup>.

Tuttavia gli esperti sono convinti che tutti gli animali dovrebbero essere inclusi nei futuri programmi di sorveglianza<sup>119</sup> anche perché vi sono molti altri coronavirus che possono causare malattia e la loro presenza non ha impedito a questi animali di infettarsi con SARS-CoV-2. Per esempio il BCoV è molto diffuso nella popolazione bovina<sup>120</sup>; il PEDV è causa di una grave gastroenterite acuta nei suini<sup>121</sup>; la bronchite infettiva (IBV) è una malattia aviaria acuta e altamente contagiosa<sup>122</sup>. Oltre a questi segnali i coronavirus presenti negli animali da compagnia<sup>123</sup>.

In conclusione, l'attenzione nei confronti degli animali è consigliata perché le doppie infezioni possono potenzialmente portare alla ricombinazione tra i due virus, fenomeno descritto per altri coronavirus<sup>124,125,126</sup>.

Infine, alla domanda "quali animali sono serbatoio del virus e quali possono aver diffuso il virus agli uomini e ad altri animali" attualmente non ci sono risposte, ma sono in corso molte ricerche in questo senso<sup>127,128</sup>, alcune delle quali concentrate sui mammiferi, in particolare quelli con cui condividiamo la vicinanza, sia genetica come i primati non umani, sia fisiologica come i maiali, sia per il loro adattamento domestico come i pet<sup>129,130</sup>.

### *La lotta al Covid-19 attraverso l'immunità passiva*

In assenza di un vaccino nei confronti del Covid-19, tra il 2020 e il 2021 la scienza medica sperimentò molti strumenti di cura per contrastare la malattia. Uno di questi fu l'immunità passiva eseguita attraverso l'inoculazione a persone malate di emoderivati, tra cui sangue intero e plasma, donati da persone convalescenti<sup>131</sup>.

Questa pratica era già stata adottata nell'epidemia del virus Ebola che colpì l'Africa occidentale dal 2013 al 2016<sup>132</sup>, sebbene rudimentale, aveva una base scientifica che viene da lontano. Nel 1890 Emil Adolf von Behring e il giapponese Shibasaburo Kitasato evidenziarono nel sangue di animali immunizzati nei confronti del vaiolo e del tetano delle sostanze che vennero poi chiamate anticorpi, in grado di dare protezione agli animali esposti all'infezione. Con questa scoperta nacque la sieroterapia. Nel 1899, il francese Maurice Nicolle e il turco Adil Mustafa, furono i primi a sperimentare e successivamente a produrre un siero iperimmune nei confronti della peste bovina<sup>133</sup>.

I sieri policlonali nei confronti delle principali malattie infettive degli animali domestici ebbero una grande rilevanza fino alla metà del XX secolo<sup>134</sup> poi vennero sostituiti prima dai vaccini e poi anche dagli anticorpi monoclonali.

### *L'inizio della profilassi vaccinale umana*

Dopo tante notizie negative a dicembre 2020 arrivò finalmente l'annuncio che tre vaccini avevano ottenuto l'autorizzazione dal FDA americano e dall'EMA europea, un quarto seguì poco dopo.

Riuscire a rendere disponibile un vaccino nell'arco di otto mesi fu un grande successo. Le aziende farmaceutiche Pfizer e Moderna riuscirono a presentare un prodotto innovativo costituito da un vaccino RNA messaggero (mRNA). Il merito di questa innovazione fu riconosciuto a Katalin Karikó e Drew Weissman ai quali venne assegnato il premio Nobel per la medicina 2023.

Questi due vaccini basano la propria azione sulla capacità di fornire alle cellule umane le istruzioni genetiche necessarie per sintetizzare le proteine virali verso le quali l'organismo ospite è in grado di produrre anticorpi. Queste istruzioni vengono trasportate all'interno della cellula dal mRNA. La procedura fece credere a qualcuno che con questo farmaco si alterasse il nostro codice genetico, in realtà dopo qualche giorno le istruzioni si decompongono e la produzione delle proteine si interrompe. La terza azienda farmaceutica fu AstraZeneca che mise a punto un vaccino tradizionale utilizzando un adenovirus di scimmia come vettore virale in grado di portare all'interno dell'organismo la sequenza del codice genetico che codifica la proteina spike e lo stesso fece la Johnson & Johnson produttrice del quarto vaccino. Una panoramica su questi vaccini è disponibile sul sito del CDC<sup>135</sup>.

La vaccinazione prese avvio nell'ultima settimana di dicembre 2020. Ometto di raccontare le difficoltà iniziali di approvvigionamento e le critiche dovute alla cattiva gestione mediatica riguardante le prime reazioni avverse che inevitabil-

mente si presentarono e che contribuirono ad allontanare una fetta di popolazione scettica o impaurita. In ogni caso la vaccinazione fu un grande successo sanitario ed organizzativo. La dimensione della popolazione vaccinata in Italia fu molto alta, infatti in un lasso di tempo molto breve, che va da gennaio a settembre 2021, l'80% della popolazione si vaccinò completando il ciclo vaccinale primario, per raggiungere poi una copertura del 86,7%<sup>136</sup>.

Purtroppo rimasero delle sacche di non vaccinati soprattutto nella fascia dei quarantenni. Tra i contrari o restii alla vaccinazione troviamo persone timorose degli effetti indesiderati che furono segnalati durante la campagna o impaurite dai messaggi tambureggianti di coloro che erano contrari al vaccino che diffusero informazioni false e volutamente distorte<sup>137</sup>.

Vediamo le ragioni per cui alcune persone rifiutarono la vaccinazione: i) partiamo dal cosiddetto «negazionismo». Una fetta, fortunatamente piccola, di popolazione ritenne che la pandemia fosse legata ad interessi economici delle industrie farmaceutiche e negò l'esistenza stessa del virus; ii) altri sostennero che i vaccini erano sperimentali e non sufficientemente testati e avanzarono dubbi sulla loro efficacia e sicurezza ; iii) altri sostennero che le persone ricoverate in terapia intensiva per SARS-CoV-2 non fossero morte per il virus, ma per altre cause tra cui in primis le infezioni ospedaliere sostenute da microrganismi resistenti agli antibiotici; iv) altri sostennero che la persona vaccinata poteva trasmettere l'infezione a persone sane non vaccinate; v) altri ancora sostennero che l'inoculazione di mRNA modificasse il patrimonio genetico umano.

Al 31 dicembre 2022, data di riferimento di avvio della campagna vaccinale, in Italia si ebbero 25 milioni di infetti e più di 183mila morti<sup>138</sup> e in 3 anni di pandemia vi furono centinaia di migliaia di pazienti gravemente malati e ricoverati nelle terapie intensive che soffrivano ad ogni respiro e lottavano per avere un'altra opportunità di vita. In questa situazione ci saremmo aspettati un Paese coeso, invece mentre il Covid-19 colpiva senza pietà gli individui e le famiglie alcune forze politiche e alcuni media non persero occasione per fare dei distinguo e lanciare messaggi ambigui, in alcuni casi distorti o palesemente falsi, assecondando a seconda dei casi le teorie più assurde.

Proviamo a confutarne alcune.

1) Negare l'esistenza della pandemia non meriterebbe commenti tuttavia per non sottrarmi all'impegno di offrire una risposta basterà qui ricordare che da marzo 2020 a gennaio 2022 il delta di mortalità in Italia, rispetto alla media dei cinque anni precedenti, fu di 178 mila decessi in cui gran parte dell'eccesso del 2021 si registrò nel primo quadrimestre quando la copertura vaccinale era ancora molto bassa. A partire dalla 20<sup>o</sup> settimana del 2021 con il progredire della campagna di vaccinazione la mortalità diminuì significativamente.

Questi dati sono pubblicati nel settimo rapporto congiunto sull'impatto dell'epidemia sulla mortalità totale predisposto dall'Istituto Nazionale di Statistica (Istat) e dall'Istituto Superiore di Sanità<sup>139</sup>: un incremento di questa rilevanza non può essere stato casuale. Anche dagli Stati Uniti arrivò una analoga informazione. In uno studio eseguito dal CDC di Atlanta nel 2020 il tasso di

mortalità nella popolazione era aumentato del 16,8% rispetto al 2019. Questo aumento era il più grande dal primo anno in cui negli Stati Uniti furono raccolti e divulgati i dati sulla mortalità annuale. Inoltre, secondo i ricercatori statunitensi il Covid-19 nel 2020 era diventato la terza causa di morte e aveva determinato una diminuzione dell'aspettativa di vita nella popolazione di 1,8 anni rispetto all'anno precedente. Questo risultato rappresentava la più grande diminuzione in un solo anno, in più di 75 anni di osservazione, delle dinamiche della popolazione statunitense<sup>140</sup>.

2) La risposta alla questione della sicurezza dei vaccini fu pubblicata in una review del 2022. In questo articolo venne riportato l'esito di uno studio condotto negli Stati Uniti sull'insorgenza di una rara e grave forma di trombocitopenia trombotica immunitaria indotta dal vaccino con vettore adenovirale che fece registrare 4 casi per milione di persone vaccinate<sup>141</sup>. Tale sindrome fu riscontrata anche in 3 pazienti che avevano ricevuto il vaccino a mRNA di Moderna<sup>142</sup>.

Anche il Comitato sulla farmacovigilanza dell'Agenzia Europea sui Medicinali (EMA) prese in considerazione una possibile relazione causale tra questi vaccini e la sindrome da trombocitopenia<sup>143</sup>: sebbene la patogenesi non sia stata ancora completamente compresa, fu ipotizzato che questo fenomeno fosse la conseguenza di una risposta immunitaria indotta dal vaccino che portava allo sviluppo di anticorpi attivatori piastrinici patologici<sup>144,145</sup>.

Sebbene questi eventi siano molto rari, il numero assoluto di pazienti colpiti è sostanziale a causa dell'elevato numero di dosi di vaccino somministrate in tutto il mondo<sup>146</sup>. Questi eventi mi ricordano quanto osservai tra il 2007 e il 2011 quando in alcuni allevamenti bovini comparve una sindrome trombocitopenica che colpiva i vitelli di 1-4 settimane. La sindrome era caratterizzata da mortalità con gravi lesioni a livello del midollo osseo con conseguente trombocitopenia e diatesi emorragica e per tale ragione venne denominata Pancitopenia Neonatale Bovina (BNP). Dopo una prima fase di incertezza eziologica si scoprì che la causa scatenante era collegata alla vaccinazione delle madri nei confronti del virus della diarrea virale bovina (BVDv) e successiva somministrazione del colostro ai vitelli. Dopo il ritiro del vaccino l'incidenza di questa sindrome diminuì rapidamente per poi scomparire definitivamente<sup>147</sup>.

Tornando alla questione vaccino Covid-19 furono segnalati anche fenomeni di miocarditi e pericarditi quali complicanze dopo la seconda vaccinazione con i due vaccini a mRNA. Queste reazioni furono registrate con un tasso di incidenza pari a 40,6 casi per milione di seconde dosi di vaccino somministrato ad adolescenti e giovani maschi<sup>148</sup>. Tuttavia è bene ricordare che la miocardite è stata riconosciuta anche come una complicanza dell'infezione naturale da SARS-CoV-2, indipendentemente dalla vaccinazione<sup>149</sup>.

Negare l'evidenza di reazioni avverse causate dal vaccino è sbagliato tuttavia la valutazione del rischio/beneficio è ampiamente a favore della vaccinazione.

3) Venne affermato che le persone ricoverate in terapia intensiva per SARS-CoV-2 non sono morte per il virus, ma per una setticemia di origine batterica. È vero che durante l'epidemia in tutto il mondo fu osservato un aumento di

infezioni batteriche resistenti agli antibiotici nei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva<sup>150,151</sup>, tuttavia se è corretto affermare che l'evento finale è da attribuire alla setticemia si deve obiettare che se non ci fosse stato il Covid-19 queste persone non sarebbero state ricoverate, non si sarebbero infettate con batteri resistenti agli antibiotici e non sarebbero morte.

4) Per quanto riguarda il fatto che una persona vaccinata possa trasmettere l'infezione a persone sane non vaccinate, è stato dimostrato che i vaccini disponibili dopo un ciclo completo avevano un'ottima efficacia protettiva nei confronti del ceppo SARS-CoV-2 ancestrale<sup>152</sup>. Tuttavia vi era una piccola fetta di popolazione che pur vaccinata non produceva anticorpi ed era quindi a rischio di infezione e poteva trasmetterla ad altre persone. Purtroppo, nel tempo la risposta anticorpale decade fisiologicamente e si stima che questo avvenga dopo 4-6 mesi dal completamento della vaccinazione e che il decadimento anticorpale sia più evidente e veloce nei soggetti vulnerabili come ad esempio le persone anziane nelle quali la copertura permane solo 3 mesi<sup>153</sup>. In questi casi se non si effettua un richiamo attraverso un nuovo intervento vaccinale queste persone si possono infettare e possono trasmettere l'infezione ad altre persone recettive.

Un'altra spiegazione è legata al continuo sviluppo di varianti e sottovarianti. Queste comparvero a seguito di una scarsa copertura vaccinate nella popolazione, soprattutto nei Paesi poveri<sup>154</sup> o in Paesi emergenti disorganizzati.

A dimostrazione di quanto affermato basti citare che la variante Omicron e le sue sotto varianti comparvero negli ultimi mesi del 2021 in Paesi dove vi era un tasso di vaccinazione tra i più bassi a livello mondiale<sup>155</sup> e in poco tempo ne diventarono i ceppi dominanti.

In conclusione possiamo affermare che le varianti, soprattutto la Omicron, è il risultato di un duplice problema: uno organizzativo da parte di Paesi che pur avendo le risorse necessarie non hanno investito adeguatamente nella campagna vaccinale ed uno etico, di disuguaglianza sociale, nei confronti della disponibilità dei vaccini da parte dei Paesi poveri<sup>156,157,158</sup>. Queste due cause hanno comportato la replicazione incontrollata del virus in una popolazione non protetta e lo sviluppo di nuove varianti del virus verso le quali il primo vaccino prodotto non era sufficientemente efficace<sup>159,160,161,162,163,164</sup>.

Il ragionamento fin qui fatto per le varianti e per i vaccini può essere replicato nei confronti degli anticorpi monoclonali (mAbs). Nel 2020 la Food and Drug Administration (FDA) americana aveva concesso l'autorizzazione 6 mAbs per la terapia nei confronti del SARS-CoV-2 ma il 30 novembre 2022, a distanza di due anni, decise di ritirarla. La ragione di questo provvedimento fu che dai dati in loro possesso non erano più efficaci nei confronti delle sottovarianti di Omicron<sup>165</sup>. Conclusioni analoghe furono riportate anche in un lavoro pubblicato su *The Lancet* nel 2022<sup>166</sup>.

In conclusione se si confronta l'incidenza delle diagnosi di nuove infezioni, delle ospedalizzazioni, dei ricoveri in terapia intensiva e dei decessi tra il 2020 e il 2021, nonostante tutto, risulta evidente l'efficacia della vaccinazione nel contrastare la pandemia<sup>167,168,169</sup>.

5) I contrari alla vaccinazione contestarono la validità dell'immunità di gregge. Di questa abbiamo già parlato e spiegato che la teoria si basa sulla probabilità di incontro tra individui contagiosi e individui infettabili. Contestando l'immunità di gregge, una fetta di popolazione, aizzata da alcuni politici e osservatori, teorizzò sul tampone antigenico negativo ritenendolo più sicuro del vaccino e sostennero che sarebbe stato meglio prevedere il tampone gratuito su tutta la popolazione ogni 2-3 giorni anziché insistere sulla vaccinazione. A parte che non è vero che il tampone antigenico sia più efficace del vaccino, l'altro aspetto da sottolineare è che eseguire i test con questi intervalli temporali su milioni di individui sarebbe stato operativamente ingestibile ed economicamente insostenibile.

*Il green pass: strumento di libertà personale e per la riapertura delle attività economiche*

All'inizio dell'autunno 2021 con le prime avvisaglie del risveglio dell'epidemia vi fu chi propose di spingere sulla vaccinazione rendendola obbligatoria per tutta la popolazione, il governo decise invece di attivare una certificazione sanitaria denominata "green pass". La vaccinazione obbligatoria di tutta la popolazione non venne presa in considerazione in quanto ritenuta inapplicabile: non è pensabile mandare le forze dell'ordine a prelevare le persone a casa per vaccinarle contro la loro volontà. Per completezza dell'informazione è però necessario precisare che l'obbligo vaccinale fu imposto ad alcune categorie di lavoratori. Per esempio nell'aprile del 2021 esso fu imposto al personale sanitario<sup>170</sup>, e lo stesso provvedimento fu emanato per quello della scuola e per le forze di polizia il 15 dicembre 2021<sup>171,172</sup>. Alcune persone di queste categorie decisero di non vaccinarsi e furono sospese dall'attività lavorativa. Ritengo utile una breve riflessione sull'opportunità della vaccinazione per chi lavora in ospedale: essendo a contatto con persone fragili, spesso immunodepresse, è doveroso che il personale sanitario si vaccini nel rispetto degli obiettivi e dell'etica professionali.

Tornando al green pass, esso offriva dei grandi vantaggi in quanto permetteva al possessore di accedere liberamente alle attività lavorative e agli eventi ludici, ricreativi, sociali e sportivi e fu introdotta a partire dal 15 ottobre 2021<sup>173</sup>. Quella della certificazione sembrerebbe una iniziativa lodevole e efficace, eppure anche questa venne contestata da una fetta di popolazione, la stessa che era contraria all'uso delle mascherine e aveva avanzato dubbi sull'efficacia del vaccino, nonché da una fetta di classe politica che fin dall'inizio della pandemia aveva tenuto una posizione ambigua. Una delle contestazioni sul green pass riguardava il fatto che si riteneva che fosse un provvedimento che avrebbe depresso l'economia. Fu infatti definito "economicida"<sup>174</sup>, oltre che una misura vessatoria e inutile non in grado di fermare il contagio, che introduceva surrettiziamente l'obbligo della vaccinazione e che non vi erano provvedimenti simili nel mondo. La storia fece chiarezza sulla falsità di queste affermazioni e altri Paesi europei come Austria (dopo il cambio di governo), Germania e Francia adottarono questo strumento. La stessa WHO nel giugno 2023 annunciò che in futuro adotterà il sistema di certificazione digitale Covid-19 applicato nell'Unione europea al fine di facilitare la mobilità globale e proteggere i cittadini di tutto il mondo dalle minacce sanita-

rie<sup>175</sup>. Nonostante queste evidenze, purtroppo non ho sentito nessuno nel nostro Paese fare autocritica.

### *Le nuove varianti che si sono affacciate nell'inverno del 2022-2023*

Il 24 dicembre 2022 ProMED lanciò l'informazione che il governo cinese, a partire dai primi giorni di dicembre, aveva iniziato a smantellare le restrizioni definite "Covid Zero" e ciò aveva portato alla diffusione di nuove varianti altamente contagiose.

Queste sottovarianti svilupparono delle mutazioni che permettevano loro di sfuggire agli anticorpi neutralizzanti generati dai vaccini in quel momento disponibili o da precedenti infezioni<sup>176</sup>. Nei primi mesi del 2023 le sottovarianti di Omicron soppiantarono tutte le altre varianti circolanti<sup>177</sup>. Una disamina sull'evoluzione del virus e sull'efficacia dei vaccini nei confronti di queste varianti è presente in alcuni articoli pubblicati sul *The New England Journal of Medicine* e su *Eurosurveillance* nel 2023<sup>178,179,180,181,182</sup>. L'emergere di nuove varianti continua ancora oggi a minacciare la capacità di sviluppare contromisure indispensabili per proteggere i pazienti vulnerabili<sup>183</sup>.

A partire da 2020 si affermò sempre più la pratica del sequenziamento del genoma virale e la pubblicazione delle sequenze in database pubblici, come ad esempio GISAID<sup>184</sup>. Grazie alla trasparenza di questo strumento fu possibile mappare i ceppi virali circolanti e dominanti. Attualmente l'ECDC e il WHO possono aggiornare periodicamente l'evoluzione delle varianti<sup>185,186</sup> ed indicare alle ditte farmaceutiche la composizione antigenica da utilizzare per la predisposizione dei nuovi vaccini<sup>187,188</sup>.

### *Riflessioni su cosa non ha funzionato*

A quattro anni dallo scoppio dell'epidemia, dopo che il WHO nella seduta del 4 maggio 2023 ha dichiarato conclusa l'emergenza sanitaria<sup>189</sup>, si può ragionare su cosa non ha funzionato<sup>190,191,192</sup> comparandolo con quanto non funzionò negli eventi passati.

Proviamo a riassumere le criticità evidenziate.

- 1) mancò la volontà di attivare una vera politica di prevenzione nei confronti di quei luoghi che furono la causa di questa epidemia e di altre insorte in precedenza;
- 2) mancò un valido sistema di sorveglianza basato sull'individuazione precoce (early detection) di eventi insorti oltre i livelli previsti a livello spazio/temporale<sup>193</sup>;
- 3) mancò una valida rete informativa nazionale e internazionale;
- 4) mancò un piano di emergenza da parte delle istituzioni nazionali e ci fu una risposta lenta e insufficiente da parte delle Organizzazioni internazionali, probabilmente dovuta alla convinzione, che poi si dimostrò sbagliata, che l'epidemia avrebbe seguito l'evoluzione di quelle precedenti e dell'influenza stagionale;
- 5) il processo decisionale spesso si basò sull'opportunità politica e non su prove scientifiche;
- 6) il tracciamento manuale dei contatti fu lento e incompleto e non si ebbe il coraggio di insistere con lo sviluppo di sistemi digitali;

7) mancò un protocollo terapeutico per i pazienti con sintomi clinici gravi<sup>194</sup>;

8) ci furono carenze organizzative e insufficienti competenze professionali dovute al fatto che negli ultimi 25 anni la pratica medica si era concentrata in gran parte sulla medicina clinica e sul trattamento dei singoli pazienti, mentre la sanità pubblica e la sanità territoriale era stata dimenticata<sup>195</sup>;

9) la comparsa delle varianti fu il risultato di un duplice problema all'inizio organizzativo e successivamente etico per la disegualianza sociale rispetto all'accesso vaccini, e ciò ha comportato la replicazione incontrollata del virus in una popolazione non protetta.

Se nella seduta del 4 maggio 2023 il WHO ha dichiarato conclusa l'emergenza sanitaria, non si può dire altrettanto per quanto riguarda la presenza dell'infezione, in quanto il virus continua a circolare.

In conclusione, possiamo affermare che la pandemia ha causato enormi sconvolgimenti economici, sociali e politici e ha bloccato o invertito i progressi verso altri obiettivi sanitari come ad esempio il processo di eradicazione verso altre malattie. Inoltre ci ha insegnato che quando la salute è a rischio, tutto è a rischio: la salute non è solo un diritto umano fondamentale, ma è anche il fondamento di società sicure, pacifiche e prospere<sup>196</sup>.

Purtroppo con il Covid-19 le criticità evidenziate nelle epidemie passate si sono riproposte in tutta la loro drammaticità in quanto nessun Paese si era preparato adeguatamente e le Organizzazioni internazionali si sono dimostrate deboli, senza una forte leadership, con risultati che sono quelli che tutti abbiamo visto e vissuto.



## Le malattie infettive come interfaccia: Uomo-Animali-Ambiente

*Nei capitoli precedenti abbiamo raccontato alcune delle più importanti emergenze sanitarie legate a malattie infettive epidemiche, soprattutto zoonotiche, che a partire dagli ultimi anni Novanta del secolo scorso hanno colpito e allarmato il mondo intero. Qui torniamo a parlare di malattie infettive epidemiche emergenti, ma con un approccio diverso. Affronteremo la questione delle ragioni che stanno alla base della loro comparsa e della loro diffusione.*

Tutto quello che è accaduto ed abbiamo fin qui raccontato è la conseguenza di due crisi mondiali, una ecologica e una sanitaria. Tuttavia, come vedremo nei capitoli che seguono, la questione è molto più complessa e diversi fattori entrano in gioco, così come descritto negli articoli di Morens del 2004<sup>1</sup> e Jiménez-Clavero del 2012<sup>2</sup>, parzialmente modificati: evoluzione e adattamento dei patogeni; cambiamento degli ecosistemi; cambiamento climatico; dati demografici e comportamento umano; nuovi processi produttivi agroalimentari; organizzazione dei sistemi di sanità pubblica; impegno politico.

*L'approccio internazionale e interdisciplinare per combattere le malattie infettive*

È necessario fare una premessa generale e chiarire che lo sviluppo delle malattie infettive epidemiche è legato a vari fattori che rappresentano un problema ampio e complesso che coinvolge discipline diverse.

Questo concetto trovò conferma nel simposio organizzato nel 2004 presso la Rockefeller University a New York dal titolo “One World, One Health: Building Interdisciplinary Bridges to Health in a Globalized World”<sup>3</sup>. Il congresso trattò la questione delle malattie infettive trasmissibili tra la popolazione umana, gli animali domestici e la fauna selvatica. In quella occasione esperti sanitari di tutto il mondo delinearono le priorità e coniarono per la prima volta la definizione “One World, One Health” che bene sintetizza il concetto che la salute in generale e le malattie infettive contagiose in particolare richiedono un’unità di approccio. Questa unità è raggiungibile solo attraverso la collaborazione degli organismi che operano nel campo della salute umana, degli animali domestici, dell’agricoltura e della flora e della fauna selvatica con un impegno mondiale in quanto la terra - con il progresso e lo sviluppo dei collegamenti - può essere considerata un unico grande “villaggio globale”.

In questo congresso venne prodotto un documento chiamato “Manhattan Principles” in cui vennero approfonditi alcuni fenomeni come la perdita del-

la biodiversità, il degrado dell'habitat, l'inquinamento, l'introduzione in nuovi territori di specie aliene invasive e il cambiamento climatico. Gli organizzatori dell'evento esortarono i leader mondiali, la società civile, le comunità sanitarie e le istituzioni scientifiche a raccogliere le sfide per salvaguardare la salute delle persone, degli animali domestici e della fauna selvatica e per l'integrità degli ecosistemi. Con il passare degli anni il concetto di "One Health" si affermò e ci insegnò che non è sufficiente approfondire le nostre conoscenze di ogni singolo dominio scientifico in modo sempre più dettagliato, ma si deve anche essere in grado di condividerle attraverso una stretta collaborazione tra i diversi settori: politici, economico-sociali e le diverse discipline scientifiche<sup>4</sup>.

Fu così che nel corso degli anni si affermò il concetto che lo scambio di informazioni era il miglior strumento per combattere le malattie infettive alla pari degli antimicrobici, dei vaccini, dell'educazione sanitaria della popolazione, della biosicurezza degli allevamenti e della salubrità degli alimenti. Per rendere efficiente il sistema era necessaria la collaborazione tra i centri di ricerca scientifica e le principali Organizzazioni internazionali<sup>5</sup>.

### *L'evoluzione e l'adattamento dei patogeni*

I microrganismi e i virus in particolare hanno la capacità di modificarsi nel tempo attraverso processi adattativi naturali facilitati dagli alti tassi di replicazione e dall'enorme capacità di mutazione. Le mutazioni avvengono con una frequenza variabile nei diversi microrganismi, permettendo loro di evolvere e adattarsi ai cambiamenti ecologici. Infatti attraverso questo processo possono invadere nuove nicchie ecologiche, raggiungere nuovi ospiti eludendo le loro difese e infine diffondersi più facilmente tra la popolazione umana e animale<sup>6</sup>.

Sebbene diversi patogeni che infettano gli animali e l'uomo siano, in certe condizioni, in grado di ampliare la loro gamma di ospiti al momento non è stato trovato alcun virus delle piante in grado di cambiare il proprio organismo ospite adattandosi ad un animale o ad un uomo<sup>7</sup>.

Questi processi evolutivi e adattivi sono la conseguenza delle interazioni che si sviluppano, in un determinato ecosistema, tra il microrganismo e la popolazione bersaglio. Ciò avviene fino al raggiungimento di un equilibrio (climax) che garantisce l'interazione dinamica e la sopravvivenza delle specie dotate della maggiore capacità di adattamento<sup>8</sup>.

Oggi molte delle malattie emergenti derivano "da interazioni dinamiche tra agenti infettivi in rapida evoluzione e cambiamenti nell'ambiente e nel comportamento dell'ospite che forniscono a tali agenti nuove nicchie ecologiche favorevoli"<sup>9,10</sup>. Tra i primi ricercatori che approcciarono la questione dello sviluppo e diffusione delle malattie infettive come fenomeno biologico di interazione tra uomo, animali ed ambiente fu Franck MacFarlane Burnet che nel suo libro "Le malattie infettive. Cosa sono, come si sviluppano, come si combattono", pubblicato nel 1950, aveva affermato che tutti gli esseri viventi stabiliscono un equilibrio tra loro in quanto tutte le catene alimentari sono naturalmente interdipendenti<sup>11</sup>. Il libro illustra la storia dell'incessante conflitto che si svolge tra i

microrganismi causa delle malattie da un lato e gli uomini e gli animali dall'altro. Inoltre, analizza la natura degli aggressori e i processi di difesa messi in opera dall'organismo ospite e si estende a considerare come la malattia si diffonde, si conserva o si estingue all'interno di una comunità.

Un altro scienziato che affrontò la questione del rapporto tra patogeno, organismo ospite e ambiente, secondo un approccio epidemiologico fu Theobald Smith, infettivologo statunitense vissuto a cavallo tra il XIX e il XX secolo<sup>12</sup>. Egli propose uno schema semplice per inquadrare un patogeno, che si fonda su quattro capisaldi e per questo venne chiamato "quadilatero di Theobald Smith". Secondo questo schema un patogeno deve essere in grado: 1) di entrare nell'ospite; 2) deve essere in grado di replicarsi; 3) deve essere capace di uscire per infettare nuovi ospiti; 4) deve riuscire a sopravvivere nell'ambiente esterno il tempo sufficiente per incontrare un nuovo ospite. Quindi, lo schema proposto indica quali sono le esigenze del patogeno per perpetuare la propria specie, consentendoci di individuare quali sono i punti deboli e gli strumenti a nostra disposizione per combatterlo.

Tornando alla questione di adattamento del patogeno si possono distinguere due possibili scenari. Nel primo caso il patogeno può occasionalmente infettare una nuova specie causando la malattia, ma i nuovi ospiti non sono in grado di trasmetterlo in modo efficiente<sup>13</sup> per cui viene impedita un'ampia diffusione nella popolazione. Un ottimo esempio è dato dal virus influenzale HPAI tipo A/H5N1. Nel secondo caso, l'adattamento a nuove specie è più efficiente, nel senso che l'agente patogeno riesce ad attraversare la barriera di specie e nel nuovo ospite stabilisce un ciclo completo di trasmissione. Come esempi possiamo citare il SARS-CoV-1, il MERS-CoV, l'influenza suina tipo A/H1N1p e forse, se sarà definitivamente dimostrato, il SARS-CoV-2. Detto questo si può ipotizzare che tutti i virus attualmente conosciuti abbiano in passato attraversato un processo evolutivo per poi adattarsi alla specie che oggi è il loro ospite naturale<sup>14</sup>.

### *Cambiamento degli ecosistemi*

Questi fattori sono responsabili della comparsa e diffusione della maggior parte delle malattie infettive zoonotiche emergenti insorte soprattutto a partire dalla metà del XX secolo che già molti chiamano Antropocene<sup>15,16,17</sup>.

Nel corso dei secoli abbiamo imparato a controllare, in alcuni casi eradicare<sup>18</sup>, e in molti casi a convivere con una serie di malattie infettive adattando i nostri stili di vita e migliorando le condizioni igieniche della popolazione umana e animale, anche in situazioni di intensa aggregazione urbana o di allevamento intensivo. In questo adattamento una grossa mano ci fu data dalle scoperte scientifiche che si sono succedute a partire dalla fine dell'800 nel campo della microbiologia, della immunologia e della farmacologia. Alcuni protagonisti di queste scoperte sono illustrate in un libro della prima metà del secolo scorso scritto da Paul De Kruif<sup>19</sup>.

Ad oggi le nostre conoscenze a riguardo del mondo dei microbi sono ancora insufficienti e siamo tutti consapevoli che attualmente vi sono molti microrganismi

smi patogeni di cui ignoriamo l'esistenza, e che esiste un'immensa popolazione di germi non patogeni a noi sconosciuti che circolano silenziosamente e che sicuramente sono in numero e varietà molto maggiore rispetto alla componente patogena conosciuta.

A questo punto la domanda che ci dobbiamo porre è se vi sono microrganismi, soprattutto virus, attualmente sconosciuti che hanno il potenziale di generare in futuro situazioni di emergenza sanitaria. Considerando gli eventi che andremo a raccontare la risposta è ovviamente affermativa. La seconda domanda è da dove vengono e perché si affacciano solo ora.

Iniziamo questa disamina affrontando il processo antropogenico della deforestazione che da alcuni decenni ha avuto una accelerazione in molte parti del mondo. Questo scempio ha l'obiettivo di recuperare terreno da destinare all'agricoltura, ai pascoli e all'urbanizzazione<sup>20,21</sup>. Tutto questo è avvenuto nella logica del neoliberismo per il quale i profitti e la ricchezza sono gli unici indicatori chiave del successo economico anche quando sono costruiti sulla distruzione dell'ecosistema per uno sfruttamento spietato dei beni comuni.

Con la deforestazione si ebbe un arretramento della foresta e uno sviluppo degli insediamenti urbani ai limiti degli habitat riservati alla fauna selvatica<sup>22</sup>. Questo processo determinò una inusuale concentrazione di uomini e animali domestici e una convivenza forzata tra questi e gli animali selvatici che in altre condizioni avrebbero avuto minori probabilità di incontrarsi.

Questi frequenti contatti esposero le persone e gli animali domestici a microrganismi potenzialmente patogeni. In tali aree, infatti, vivono milioni di virus, batteri, miceti, parassiti, in gran parte a noi sconosciuti che in molti casi stazionano quieti e indisturbati come innocui ospiti in animali selvatici, portatori sani, e possono essere o diventare potenzialmente patogeni per l'uomo e per gli animali domestici.

La deforestazione ha un duplice ruolo nella trasmissione di nuovi patogeni. Da un lato i cambiamenti dell'ecosistema hanno alterato l'equilibrio instaurato tra ospite e parassita in funzione della disponibilità di cibo e molti microrganismi non riuscendo più a trovare le condizioni necessarie per la loro sopravvivenza, in alternativa all'estinzione, si sono adattati ad un nuovo ospite<sup>23,24</sup>. Il secondo aspetto è invece legato alla normale convivenza che in alcuni casi si è instaurata tra animale selvatico, uomo e animale domestico e che è particolarmente evidente nel sud-est asiatico<sup>25</sup>.

Per dare concretezza a quanto fin qui descritto e quindi comprendere il legame che esiste tra gli stravolgimenti ecologici dell'ambiente, come la deforestazione, e la possibilità che un microrganismo possa invadere nuove specie ospiti utilizzerò come esempio la storia del virus Hendra (HeV).

Questo non fu certo il primo virus ad eseguire il salto di specie altri, come ad esempio l'Ebola nel 1976 e l'HIV nel 1981, lo precedettero e furono anche più letali. Ho scelto Hendra per due ragioni: la prima è che descrive bene il rapporto che esiste tra disintegrazione antropica degli ecosistemi e la comparsa di malattie infettive contagiose; la seconda è che la sua scoperta in Australia, nel 1994, coin-

cise con l'inizio dell'era delle moderne malattie emergenti, con l'avvio di internet e con l'inizio del periodo affrontato in questo testo.

La malattia sostenuta dal HeV venne osservata a Hendra, sobborgo della città di Brisbane in Australia nel settembre del 1994. Non deve meravigliare l'abbinamento del nome del luogo con il nome attribuito al virus, che era una consuetudine. Oggi, secondo le indicazioni del WHO, questa usanza dovrebbe essere evitata <sup>26</sup>.

Il primo caso di HeV fu riscontrato in un cavallo che pascolava nei sobborghi del paese in prossimità della foresta. L'animale morì dopo pochi giorni senza una diagnosi eziologica precisa. Nei giorni seguenti molti altri cavalli presenti nel pascolo presentarono gli stessi sintomi: febbre, dispnea, congiuntivite, spasmi, disturbi del coordinamento motorio e presenza di secrezioni nasali schiumose. Ne morirono una dozzina. Nel frattempo, si ammalò anche il proprietario della scuderia e dopo una settimana seguì la stessa sorte dei cavalli.

Nessuno aveva la cognizione di cosa si trattasse. Poteva essere un avvelenamento causato da qualche pianta presente nel pascolo - ipotesi scartata dopo la morte dell'uomo - ma poteva essere anche una malattia infettiva sconosciuta. Fu proprio la seconda ipotesi quella che venne poi confermata quando nel laboratorio di massima sicurezza dell'Australian Animal Health Laboratory di Geelong, a sud di Melbourne, che ebbi occasione di visitare nel 1999, identificarono un virus che fino ad allora era sconosciuto e che oggi è classificato nella famiglia dei Paramyxoviridae.

L'evento rilevato a settembre del 1994 non fu il primo in quanto a posteriori si scoprì che nell'agosto dello stesso anno si era verificato un caso simile a Mackay, nel Queensland, sempre in Australia, e aveva coinvolto due cavalli e una persona. Questo evento fu riconosciuto solo nel 1995 dopo che la persona morì di encefalite recidivante<sup>27,28,29</sup>. Dal 1994 al 2020 furono segnalati 62 focolai che coinvolsero 105 cavalli e sette persone di cui quattro morirono. Una tabella riassuntiva aggiornata di tutti i casi di HeV segnalati nel Queensland e nel Nuovo Galles del Sud è consultabile sul sito del Queensland Government<sup>30</sup>.

La ragione che sta alla base della comparsa di questa nuova malattia è riconosciuta legata alla deforestazione selvaggia della costa orientale dell'Australia. Questo intervento ha comportato una frammentazione delle grandi foreste, di conseguenza negli spazi interstiziali bonificati il bestiame poteva venire facilmente a contatto con gli animali selvatici<sup>31</sup>.

Nel caso di Hendra i reservoir naturali del virus sono i pipistrelli del genere *Pteropus* che vivono nelle foreste australiane e che sono chiamati anche volpi volanti. Lo sconvolgimento del loro habitat dovuto alla deforestazione ha stravolto l'etologia di questi mammiferi che invece di arretrare nella foresta si sono adattati alla vita ai limiti dei sobborghi urbani accettando di convivere in stretto contatto con l'uomo e con gli animali domestici.

D'altra parte le risorse alimentari nei sobborghi urbani sono abbondanti e disponibili tutto l'anno; le volpi volanti, pertanto, invece di continuare a cercare il nettare e la frutta nella foresta dove sono distribuiti in modo irregolare, cioè

piuttosto di essere obbligati ad eseguire voli su vaste aree con un grande dispendio di energia, hanno pigramente preferito urbanizzarsi<sup>32</sup>.

Questa nuova condizione ha instaurato un legame epidemiologico tra loro e i cavalli liberi al pascolo. Si presume che gli equini si siano infettati attraverso l'ingestione di foraggi o acqua, contaminati da escrementi o secrezioni dei pipistrelli e che, a loro volta, abbiano trasmesso la malattia ad altri cavalli e all'uomo. Ad oggi i cavalli sono gli unici mammiferi conosciuti che sono stati infettati da HeV direttamente dai pipistrelli e ad essere in grado di agire come amplificatori del virus<sup>33</sup>.

Nella storia recente molte altre epidemie in molti luoghi diversi hanno avuto origini simili<sup>34</sup> e tutte queste malattie tragicamente note negli ultimi decenni hanno avuto come denominatore comune la deforestazione e i pipistrelli come serbatoio del virus<sup>35,36,37</sup>. A volte come animali amplificatori troviamo i cavalli come nel caso appena descritto, altre volte le scimmie antropomorfe come nel caso del virus Ebola<sup>38</sup> e altre ancora i suini come nel caso del virus Nipah<sup>39,40,41,42</sup>.

Il problema della deforestazione era stato affrontato dall'Unione Europea già nel 1989<sup>43</sup>, ma solo oggi gli effetti drammatici di questo fenomeno sono sotto gli occhi di tutti e anche i governi hanno iniziato seriamente ad affrontarlo. Su questo argomento l'Unione Europea al proprio interno sta lavorando per creare una "fascia di sicurezza", si parla infatti di lasciare un 30% del territorio alle specie selvatiche in modo da dar loro uno spazio adeguato ed evitare i problemi di convivenza con l'uomo e con gli animali domestici e nello stesso tempo salvaguardare la biodiversità<sup>44</sup>. Questa è un'iniziativa interessante, ma insufficiente se non la si integra affrontando in maniera seria e pragmatica la questione del controllo della densità della popolazione selvatica.

Il Parlamento Europeo e il Consiglio Europeo sono intervenuti di recente e il 6 dicembre 2022 hanno raggiunto un accordo preliminare con i governi degli Stati membri su una nuova legge che vieta l'importazione e la commercializzazione nell'Unione Europea di prodotti che implicano la deforestazione in qualsiasi parte del mondo. A seguito di questo accordo le aziende non potranno più vendere i prodotti importati in assenza di una dichiarazione in tal senso. Questa rappresenta la prima iniziativa al mondo che vieta la vendita di prodotti provenienti da terreni disboscati e degradati<sup>45</sup>.

Per quanto riguarda gli interventi a livello internazionale segnaliamo gli accordi raggiunti nella conferenza Cop26 di Glasgow del 2021 dove i leader di cento Paesi hanno trovato un accordo e gli Stati che hanno l'85% delle foreste mondiali si sono impegnati a fermare la deforestazione entro il 2030<sup>46</sup> a fronte di un finanziamento di oltre 19 miliardi di dollari. In futuro vedremo se saranno tutti di parola e se l'obiettivo verrà raggiunto.

### *Il ruolo epidemiologico dei pipistrelli nella diffusione dei virus*

Visto il coinvolgimento dei pipistrelli nella trasmissione di alcune malattie infettive emergenti è utile approfondire i meccanismi che sono alla base della trasmissione di alcuni coronavirus da questi mammiferi all'uomo<sup>47</sup> e agli animali domestici<sup>48,49,50</sup>.

Per anni si è cercata una risposta sul perché in questi eventi siano coinvolti sempre i pipistrelli e si è ipotizzato che la loro storia co-evolutiva con i virus abbia plasmato la relazione pipistrello/virus, consentendo a entrambi di esistere in equilibrio<sup>51,52</sup>.

La prima ipotesi prevede che i virus, nei pipistrelli, non attivino una risposta immunitaria imponente come invece avviene nell'uomo e nei modelli animali di laboratorio. La mancanza di patologia nei pipistrelli può essere dovuta ad una combinazione di differenze nel tropismo virale e nella risposta immunitaria dell'ospite<sup>53,54</sup>. Inoltre sembra che l'alta temperatura corporea che si sviluppa durante il volo sia in grado di attivare il sistema immunitario di questi mammiferi ed impedire ai virus di causare la malattia<sup>55</sup>.

Una seconda ipotesi è che i pipistrelli sono animali sociali e vivono in colonie molto numerose e proprio l'elevata dimensione delle colonie può avere un ruolo primario nella trasmissione dei virus. È noto infatti che se una popolazione non è abbastanza numerosa i virus si diffondono al suo interno infettando i soggetti suscettibili che in parte muoiono mentre i rimanenti si immunizzano (immunità di gregge). Ciò accade fino al momento in cui non rimane nessun individuo infettabile e a questo punto il virus non è più in grado di perpetuarsi nella stessa popolazione. Ma per quanto riguarda i pipistrelli, le loro grandi comunità offrono un rifornimento costante di neonati recettivi al virus che si possono infettare, aiutando a perpetuare la popolazione virale<sup>56</sup>.

Una terza ipotesi è legata alla alta densità di popolazione. I pipistrelli da soli rappresentano 1/5 della popolazione dei mammiferi presenti sulla terra e sono costituiti da un ampio numero di specie. È stato dimostrato che maggiore è la popolazione e la diversità di specie al suo interno, maggiore è la possibilità di coinvolgimento di questo animale nella trasmissione delle infezioni ad altre specie<sup>57</sup>.

Infine, un altro aspetto legato all'efficienza e al ruolo epidemiologico dei pipistrelli nella diffusione dei patogeni è costituito dalla loro capacità di volare in modo prolungato in un largo raggio, il che gli consente di venire a contatto con l'uomo ed altre specie animali e in tal modo trasmettere i virus<sup>58</sup>.

### *Il ruolo e gli effetti dei cambiamenti climatici sull'incidenza e sulla prevalenza delle infezioni*

I cambiamenti climatici rappresentano una minaccia all'intero ecosistema e alla nostra società<sup>59</sup>. ProMED nel gennaio del 1996 informò della pubblicazione di alcuni articoli che trattavano dell'impatto dei cambiamenti climatici sulla salute delle popolazioni e dei potenziali effetti sulla diffusione di malattie infettive<sup>60</sup>, inoltre annunciò che la National Academy of Sciences (NAS) degli Stati Uniti aveva avviato una ricerca sul ruolo che eventi legati ai cambiamenti climatici, come ad esempio El Niño, potevano avere sulla comparsa e diffusione nel mondo di malattie umane come: colera, dengue e malaria<sup>61</sup>.

Proseguendo la disamina sugli articoli pubblicati in quegli anni troviamo che nel 1997 McMichael e Haines con preveggenza misero in evidenza che la nostra sensazione di sicurezza era ingiustificata e imprudente e che quindi avremmo

dovuto aspettarci che il cambiamento climatico globale avrebbe influenzato in futuro la salute e il benessere delle popolazioni umane a seguito della diffusione di agenti tossici e infettivi<sup>62</sup>.

Anche *Eurosurveillance* nel 1998<sup>63</sup> trattò del rapporto tra clima e salute e asserì che “Il cambiamento climatico è una preoccupazione globale attuale e, nonostante le continue affermazioni controverse sulla sua causa e l’entità dei suoi effetti, sembra probabile che influenzerà l’incidenza e la prevalenza delle infezioni, sia autoctone che importate, in Europa”. In quel momento eravamo al secondo anno di pubblicazione della rivista ed era già chiaro che i cambiamenti climatici si stavano verificando e affermando<sup>64</sup>. Già c’era chi preconizzava scenari drammatici e sosteneva che gli esseri umani avevano la responsabilità della cura della Terra e dell’ambiente in generale e che per questa ragione avrebbero dovuto agire per proteggere la popolazione umana e animale.

Per dare concretezza a questo impegno la scienza indicò come fosse necessario intervenire sulle cause ed organizzare programmi di monitoraggio degli effetti sanitari del fenomeno. Gli interventi governativi sulle cause si fecero desiderare, d’altra parte i tempi non erano ancora maturi, mentre si cominciò già allora, almeno in Europa, ad agire a livello di sorveglianza sanitaria. Fu così che la Commissione Europea decise di organizzare una rete di laboratori specializzati nei confronti delle infezioni virali rare ed emergenti, che avevano anche il compito di fornire un aiuto reciproco nello scambio di campioni (sierici e ceppi), metodi diagnostici e informazioni<sup>65,66</sup>. Oltre a questo, la Commissione Europea avanzò l’idea di istituire un centro europeo “snello” con un importante ruolo di analisi dei rischi e di coordinamento. Questa idea rappresentò l’embrione del Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) che verrà istituito nel 2005 solo dopo l’epidemia di SARS-CoV-1<sup>67</sup>.

Con il tempo crebbe la consapevolezza che un sistema di sorveglianza efficiente si dovesse basare sull’integrazione di discipline diverse e sul riconoscimento che la salute umana, la salute animale e la salute dell’ecosistema erano indissolubilmente legate come indicato nel convegno di Manhattan del 2004.

Importante precursore di questa filosofia fu Calvin W. Schwabe che nel suo libro “Veterinary medicine and human health” pubblicato nel 1964 aveva espresso il concetto di come la medicina veterinaria e la medicina umana si incontrassero e interagissero<sup>68</sup>.

Ma torniamo agli anni da cui hanno inizio questi racconti. Nel 1996 l’Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) diffuse un documento contenente i progressi della scienza che erano alla base della comprensione del cambiamento climatico. Il comitato affermò che vi erano sufficienti evidenze scientifiche a sostegno della teoria che le attività umane avevano avuto un effetto percepibile sul clima mondiale, facendolo riscaldare<sup>69</sup>.

Tutti i rapporti dell’IPCC pubblicati negli anni successivi sostennero sempre questa teoria. Nel rapporto, pubblicato nel 2021, il IPCC documentò come la temperatura media globale del pianeta nel decennio 2011-2020 sia stata di 1,09°C superiore a quella del periodo 1850-1900<sup>70</sup> e nel rapporto del 2022 ven-

ne affermato che questo incremento della temperatura media sarà la causa di inondazioni, siccità, ondate di calore, riduzione della produzione alimentare e riduzione della produttività del lavoro<sup>71</sup> e di un incremento delle diseguaglianze sociali<sup>72</sup>. Tali affermazioni non possono più essere chiamate previsioni perché rappresentano l'attualità nel mondo in cui viviamo. Pubblicazioni più recenti confermano queste teorie e il legame esistente tra i cambiamenti climatici e l'emersione di nuovi salti di specie di virus dai mammiferi verso l'uomo<sup>73</sup>, soprattutto nell'Africa sub-sahariana<sup>74,75</sup>.

Recentemente è stato evidenziato che il 58%, cioè 218 su 375, delle malattie infettive che colpiscono la popolazione umana nel mondo si siano aggravate a seguito dei cambiamenti climatici<sup>76</sup>, tra queste sono da segnalare soprattutto quelle trasmesse da artropodi vettori<sup>77,78,79,80,81,82,83</sup>.

Per quanto riguarda quest'ultime oltre al cambiamento climatico altri determinanti devono essere chiamati in causa<sup>84</sup>. Per esempio per la diffusione autoctona di una malattia infettiva trasmessa da un artropode vettore serve innanzitutto l'agente patogeno, serve un vettore competente per la trasmissione, serve un ambiente che permetta la vita del vettore<sup>85</sup>, serve un serbatoio del virus che spesso è un animale e infine serve l'ospite bersaglio che può essere un animale o l'uomo.

Negli ultimi trent'anni, molte malattie trasmesse da artropodi vettori sono salite alle cronache a causa della loro comparsa in territori prima indenni e per aver messo a rischio la salute di persone e di animali. Questi vettori possono essere autoctoni o alloctoni, nel primo caso sono originari del territorio in cui vivono, nel secondo sono introdotti in un territorio che non appartiene loro. Questi ultimi possono non trovare le condizioni per sopravvivere e quindi sono destinati ad estinguersi, oppure possono trovare le condizioni favorevoli e in tal caso si insediano e popolano il nuovo territorio. Tutto questo vale anche nei confronti degli agenti patogeni.

Individui alloctoni (vettori e patogeni) possono invadere una nuova area in maniera involontaria, ad esempio a causa degli intensi commerci internazionali, altre volte invece possono essere introdotti volontariamente: l'introduzione volontaria non è assolutamente una pratica recente. Un esempio un po' datato di entrambe le situazioni fu quanto accaduto in California nel XVIII secolo e che fu raccontato nel libro del già citato Franck MacFarlane Burnet, di cui cito un passo:

*'In California nell'ultimo decennio del XVIII secolo le coltivazioni di arance furono gravemente danneggiate dalla diffusione di un afide. L'insetto non era indigeno dell'America, ma era stato importato involontariamente - probabilmente con i commerci - dall'Australia dove vive sulle acacie e qui quando attacca gli aranceti non produce danni degni di nota. La differenza dei comportamenti dell'afide nel continente americano rispetto a quello australiano era dovuta al fatto che nel paese di origine l'afide rappresenta il principale alimento di una coccinella e i due insetti controllano automaticamente la popolazione dell'altro. Se gli afidi sono particolarmente numerosi le coccinelle trovano cibo in abbondanza e proliferano, ma quando sono troppo numerose la quantità di afidi non è più sufficiente per sfamare la generazione successiva e quindi la popolazione di coccinelle diminuisce e con la diminuzione di questi predatori riprende a crescere*

*la popolazione di afidi. Il risultato finale è che si instaura un equilibrio tra predatore (coccinella) e quantità di cibo (afidi). In California non vi erano insetti come le coccinelle, fu così che nel 1889 furono importate dall'Australia e liberate nell'ambiente. Il risultato finale fu che l'afide fu ridotto a una causa di danno privo di importanza economica”.*

Un altro esempio è rappresentato dall'introduzione in Australia del coniglio europeo (*Oryctolagus cuniculus*). Il giorno di Natale del 1859, una cassa con 24 conigli arrivò a Melbourne, in Australia, dall'Inghilterra. Questi animali furono importati da Thomas Austin, un ricco inglese che voleva creare una colonia nella sua tenuta australiana<sup>86</sup> per avere selvaggina da cacciare. Purtroppo gli animali non trovarono predatori e si moltiplicarono in maniera incontrollata causando enormi danni alla flora del paese. Fu così che per limitare l'abbondanza e la diffusione del coniglio europeo furono rilasciati volontariamente due virus letali, nei confronti dei lagomorfi, fino a quel momento non presenti in Australia. Il primo fu il Myxomavirus che fu introdotto tra il 1937 e il 1950 e il secondo fu il virus della Malattia Emorragica del Coniglio (RHDV) che fu introdotto nel 1995<sup>87,88</sup>. Entrambi questi virus sono trasmessi da un artropode vettore, la zanzara, che era già presente nel continente australiano. L'iniziativa ebbe successo e come nel caso della coccinella in California non ci furono conseguenze dannose per l'ambiente e per le persone e le altre popolazioni di animali.

Ma le cose non andarono sempre così. Negli anni Novanta una zanzara esotica (*Aedes albopictus*) originaria dell'Asia invase il mondo. In Italia arrivò nei porti di Genova e Venezia trasportata da navi cariche di pneumatici usati provenienti dagli Stati Uniti<sup>89,90,91,92</sup>. Per questi insetti gli pneumatici usati, immagazzinati all'aperto, hanno costituito un ottimo sistema di trasporto in quanto l'acqua piovana raccolta nel loro incavo forma piccole pozze e riproduce il loro habitat naturale rappresentato dai tronchi cavi degli alberi della foresta pluviale. In breve tempo questa zanzara, denominata tigre per la sua colorazione, si diffuse in maniera inarrestabile trovando le condizioni ambientali adatte per completare il suo ciclo biologico. Oggi rappresenta un fastidioso insetto e un importante potenziale vettore di agenti patogeni per l'uomo<sup>93</sup>. Fortunatamente in Italia non ci sono patogeni endemici trasmessi da questo vettore, tuttavia il patogeno può essere introdotto casualmente e un esempio della potenzialità vettoriale della zanzara tigre si affermò con l'epidemia di Chikungunya registrata in provincia di Ravenna nel 2007<sup>94</sup>. Questa epidemia fu attribuita al rientro in Italia di un turista viremico che si era infettato durante un viaggio nell'area dell'Oceano Indiano<sup>95</sup>, luogo dove la malattia è endemica, e la sua diffusione in Romagna fu la conseguenza proprio dell'enorme popolazione di *Aedes albopictus* presente nel periodo stagionale in cui avvenne l'introduzione<sup>96</sup>. Questa zanzara ormai ampiamente diffusa sul nostro territorio è anche il vettore competente per la trasmissione di altre gravi malattie virali esotiche come Dengue<sup>97</sup> e Zika<sup>98,99</sup> che ogni tanto fanno capolino in Europa e sono introdotte con le stesse modalità segnalate per il Chikungunya. Ad esempio per quanto riguarda la Dengue, in Italia, il 2023 si è dimostrato un anno caratterizzato da un numero significativamente elevato di

infezioni, sia importate da altri Paesi (222), sia autoctone (66)<sup>100</sup>. I dati aggiornati settimanalmente sulla situazione italiana di infezioni da Arbovirus sono disponibili online nella dashboard dell'Istituto Superiore di Sanità<sup>101</sup>.

Questi virus pur trovando sul nostro territorio un vettore competente alla trasmissione hanno una storia di comparsa occasionale e di rapida eclissi in quanto fino ad ora non hanno trovato le condizioni ambientali per endemizzarsi. Soprattutto non hanno trovato un ospite nel quale completare il ciclo biologico e in grado di garantire al virus il superamento del periodo invernale, il cosiddetto “overwintering”.

Ben diverso il racconto di due malattie che nel primo decennio di questo secolo furono considerate emergenti in quanto l'agente eziologico non era presente sul nostro territorio, mentre oggi sono saldamente endemiche in ampie aree del continente europeo. Mi riferisco alla bluetongue e alla West Nile.

Iniziamo ad inquadrare la questione relativa alla comparsa e alla diffusione della bluetongue (BT) o febbre catarrale degli ovini. Questa è una malattia infettiva non contagiosa trasmessa da insetti ematofagi (culicoidi) che agiscono come vettori meccanici<sup>102</sup> ed è sostenuta da un virus appartenente al genere Orbivirus (famiglia Reoviridae) di cui attualmente si conoscono 24 diversi sierotipi. Venne chiamata così in quanto durante la forma clinica la lingua degli ovini si presenta tumefatta e cianotica.

La BT non è una zoonosi, colpisce solo gli animali, ma è un ottimo modello per descrivere il rapporto che esiste tra cambiamenti climatici e malattie infettive trasmesse da vettori. Storicamente era considerata una malattia africana, poiché in Africa è presente il *Culicoides imicola* che è l'insetto coinvolto nella trasmissione e dove le condizioni climatiche e ambientali sono ideali per permettere al virus di completare il suo ciclo biologico<sup>103</sup>.

In passato il virus aveva compiuto solo brevi e sporadiche incursioni nell'Europa meridionale con epizootie che si erano estinte spontaneamente. In Italia la malattia fu accertata per la prima volta nel 2000 in greggi di ovini in Sicilia, in Calabria e in Sardegna<sup>104</sup>.

Si ritiene che il virus sia arrivato sul territorio italiano trasportato insieme agli insetti e alla sabbia del deserto tunisino dal vento di scirocco. La trasmissione del virus con il vento non è una novità: già nel 1967 fu dimostrata la trasmissione dell'afta epizootica dagli allevamenti di suini infetti presenti nella regione della Bretagna, in Francia, fino all'isola di Wight nel sud dell'Inghilterra<sup>105</sup> compiendo un salto di circa 400 km e lo stesso accadde nel 1981<sup>106,107</sup>.

Tuttavia, la particolarità della BT rispetto all'afta è che non fu solo il virus ad essere trasportato dal vento, ma anche il vettore infetto. Infatti, a posteriori fu dimostrato che la spinta del vento sul mare è in grado di diffondere i culicoidi per distanze fino a 700 km<sup>108,109</sup>. La dimostrazione dell'efficienza della diffusione eolica dal nord Africa fino alle coste della Sicilia occidentale fu dimostrata nell'ottobre 2017 con il ritrovamento del sierotipo 3 proveniente dalla Tunisia. In questa occasione fu eseguito uno studio utilizzando modelli matematici e informazioni meteorologiche sulla direzione e sull'intensità del vento. I modelli

suggerirono che nel mese di settembre 2017, forti correnti di vento e adeguate condizioni climatiche avrebbero potuto permettere ai culicoidi di raggiungere la provincia di Trapani tra il 2 e 12 settembre<sup>110</sup> e la stessa cosa probabilmente era successa anche nel 2000<sup>111,112</sup>.

Affinché questo processo di dispersione del vettore possa avere un'importanza epidemiologica, una volta giunti a destinazione i culicoidi devono poter sopravvivere abbastanza a lungo da incontrare un ospite e tutto questo è influenzato dall'habitat locale, dalle condizioni meteorologiche e dalla presenza di ospiti recettivi. L'assenza in quegli anni di *Culicoides imicola* sul territorio nazionale fece ritenere che il nostro Paese fosse un'area a basso rischio di diffusione della malattia e che questi eventi sarebbero rimasti eccezionali. Purtroppo, questa convinzione si dimostrò sbagliata in quanto la malattia si endemizzò grazie alla presenza di altri vettori autoctoni competenti rappresentati dai culicoidi *Obsoletus* e *Pulicaris*.

Fino al 2006 la malattia era confinata in un'area endemica compresa tra il 35° parallelo sud e il 41° parallelo nord. Tuttavia nel 2006 accadde un fatto inatteso; mi riferisco alla comparsa di focolai di BT nel nord Europa, a 800 km più a nord rispetto alle aree precedentemente interessate. La malattia in questa occasione si era spostata fino a raggiungere il 53° parallelo nord<sup>113,114</sup>.

Come il virus sia arrivato così a settentrione è ancora oggi ignoto, ma la via più probabile è rappresentata dalla movimentazione di animali infetti provenienti da zone viremiche. Se le cause dell'introduzione sono ignote è invece certo che la diffusione sul territorio sia stata determinata dalla presenza di specie autoctone europee di culicoidi. Anche in questo caso, come era già accaduto in Italia, i vettori coinvolti furono le specie *Obsoletus* e *Pulicaris*<sup>115</sup>.

Alla luce di questi riscontri, a partire dal 2010 in Europa si iniziò a mappare la distribuzione dei vettori in modo da definire i territori in cui il virus avrebbe potuto endemizzarsi e a valutare il rischio di trasmissione della malattia: questo compito venne assegnato all'ECDC<sup>116</sup>.

L'epidemia del nord Europa fu diagnosticata nell'agosto 2006 e fu sostenuta dal sierotipo 8<sup>117,118,119</sup>. Fino a quel momento la BT nei Paesi che si affacciano sul Mediterraneo era una malattia che colpiva principalmente gli ovini, ma in questo caso fu coinvolto soprattutto il bovino. Questa variazione epidemiologica era legata al fatto che a quelle latitudini l'allevamento ovino era irrilevante. Nel bovino la malattia non dà manifestazioni cliniche apprezzabili e l'animale si limita ad un ruolo di amplificatore del virus. Questo andamento clinico ed epidemiologico permette di affermare che non è certo che una malattia si comporti sempre nello stesso modo in cui si è comportata in altre aree geografiche in passato<sup>120</sup>.

Il coinvolgimento dei bovini incrementò il rischio di trasmissione del virus<sup>121</sup> e ciò era legato al fatto che mentre negli ovini la malattia ha un'elevata mortalità e quindi è facilmente individuabile, nei bovini gli animali possono essere asintomatici o paucintomatici; inoltre la durata della fase viremica è molto più lunga rispetto agli ovini e può arrivare fino a 60 giorni post infezione. Queste caratteristiche epidemiologiche fanno sì che i bovini assumano il ruolo di "reservoir" in grado di diffondere l'infezione attraverso la movimentazione di animali viremici

e permettendo al virus di superare i periodi di freddo invernale (overwintering).

Questa è una condizione molto importante per le malattie trasmesse da vettore e verso la quale sono state eseguite molte ricerche per verificare le modalità con cui si realizza, ma ad oggi non si è ancora arrivati ad una conclusione definitiva. Una delle ipotesi è rappresentata dalla trasmissione transplacentare negli ospiti infetti. Si ritiene infatti che la nascita di una prole clinicamente sana, ma viremica, contribuisca a mantenere il virus nella popolazione ospitante durante tutto il periodo invernale in assenza di una popolazione vettoriale attiva<sup>122,123</sup>. Tuttavia questa ipotesi per essere accettata necessita ancora di conferme più solide.

Una seconda ipotesi è rappresentata dalla dimostrazione che durante i climi avversi i culicoidi subiscono un arresto dello sviluppo accompagnato da un blocco del metabolismo che consente loro di superare inverni rigidi, stagioni secche o altre condizioni stagionali avverse e permette al virus di rimanere inattivo per poi riprendere a replicarsi nel momento in cui si ha un aumento della temperatura. Questo comportamento è stato dimostrato anche per il virus della West Nile e per il suo vettore, la zanzara *Culex*<sup>124</sup>.

Nel Novecento la medicina umana e veterinaria hanno acquisito grande competenze nella lotta alle malattie infettive a trasmissione diretta, ma per quanto riguarda le malattie trasmesse da artropodi vettori la scienza medica presenta ancora oggi evidenti lacune.

L'attuale strategia di lotta nei confronti della BT si basa sulla sorveglianza entomologica e virologica dei vettori e sierologica degli animali bersaglio, sul blocco delle movimentazioni degli animali recettivi verso territori indenni durante il periodo di attività del vettore e infine sulla vaccinazione della popolazione recettiva.

Quest'ultimo strumento fu utilizzato in Italia e venne programmato a partire dal 2001<sup>125</sup>. Nei primi anni furono utilizzati vaccini vivi attenuati monovalenti per i sierotipi 2 e 9 che erano i due presenti in quel momento sul territorio. Il vaccino sierotipo 2 era prodotto dall'Istituto Onderstepoort Biological Product (OBP) del Sudafrica ed era importato e distribuito dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise (IZSAM). Il vaccino sierotipo 9 invece fu prodotto presso l'IZSAM, con il ceppo vaccinale vivo attenuato, fornito sempre dall'Istituto sudafricano<sup>126</sup>. Entrambi erano considerati sperimentali e il loro utilizzo in Italia fu possibile in quanto in quel momento, stiamo parlando dei primi anni Duemila, in Europa non c'erano vaccini registrati nei confronti di questa malattia. Per questa ragione l'utilizzo di un vaccino sperimentale fu legittimo in base all'articolo 3, comma 1, lettera b, del D.Lgs 27 gennaio 1992, n. 119, modificato dal D.Lgs 24 febbraio 1997, n. 47.

Questi decreti stabilivano che “in caso di malattie epidemiche gravi” il Ministero della Salute “consente temporaneamente l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica, senza preventiva autorizzazione di immissione sul mercato, in mancanza di medicinali appropriati e dopo avere informato la Commissione delle Comunità europee delle condizioni di impiego”.

Questi vaccini erano a virus vivo attenuato e furono impiegati per immunizzare gli ovini in tutti i Paesi infetti dell'Africa australe e successivamente furono

impiegati anche nei Paesi europei che si affacciano sul Mediterraneo, come Spagna e Francia e appunto l'Italia. Tuttavia il nostro paese fu l'unico al mondo che oltre agli ovini decise di vaccinare anche i bovini. Questa strategia suscitò molte polemiche per i presunti danni provocati dalla campagna vaccinale ritenuti da alcuni superiori ai benefici nei confronti della malattia. Tutto ciò indusse negli allevatori malcontento e sfiducia nei confronti del servizio veterinario tanto che nel 2003 ci fu un'indagine parlamentare che tuttavia, come c'era da aspettarsi, si concluse con un nulla di fatto<sup>127</sup>.

La situazione relativa alla disponibilità di presidi immunizzanti mutò nel 2006, dopo la comparsa dei primi focolai nel nord Europa. A quel punto l'industria farmaceutica predispose un vaccino inattivato monovalente nei confronti del sierotipo 8. Questo presidio fu ampiamente utilizzato nelle campagne di vaccinazione attuate in Francia, Paesi Bassi e Germania<sup>128</sup> e diede ottimi risultati. L'endemizzazione e il overwintering richiesero la ripetizione delle campagne vaccinali anche negli anni successivi; infatti secondo uno studio EFSA pubblicato nel 2017, dopo solo cinque anni di vaccinazione del 95% degli animali, la prevalenza dell'infezione si poteva avvicinare ai livelli di eradicazione<sup>129</sup>.

Grazie alla vaccinazione i Paesi del nord Europa riuscirono ad eradicare la malattia, ma il rischio di reintroduzione rimase ancora molto alto tanto che il 7 settembre 2023 *ProMED*<sup>130</sup> diffuse la notizia che il 6 settembre il governo dei Paesi Bassi aveva annunciato che in quattro allevamenti di pecore nel comune di Wijdemeren (provincia dell'Olanda Settentrionale) e nel comune di Stichtse Vecht (provincia di Utrecht) era stata diagnosticata un'infezione da BT, sierotipo 3<sup>131</sup>. Probabilmente le autorità Olandesi programmeranno una vaccinazione, tuttavia dovranno prima attendere la disponibilità del vaccino visto che in questo caso il sierotipo implicato è diverso da quello responsabile delle epidemie precedenti. L'ultima volta che la BT era stata diagnosticata nei Paesi Bassi era il 2009 e con questi focolai l'Olanda perderà lo status di Paese libero da malattia ottenuto dall'Unione Europea nel 2012. Poco dopo anche la Germania confermò la comparsa di focolai di BT sierotipo 3 e la notizia venne confermata da WOA<sup>132</sup>.

Negli stessi giorni anche la Francia era stata interessata da un focolaio di BT: in questo caso il sierotipo implicato era lo stesso che aveva causato l'epidemia del 2006<sup>133</sup>. La notizia è stata riportata da *ProMED* citando come fonte l'Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale/Agenzia francese per la salute e la sicurezza alimentare. Infine l'ultima notizia è quella di un focolaio di BT sierotipo 3, riscontrato in un allevamento di bovini nel Regno Unito il 2 novembre 2023, confermato il 10 novembre e comunicato dal WOA<sup>134</sup>; l'ultima epidemia si era verificata nel 2007, il che significa che il Regno Unito con questo focolaio aveva perso l'indennità nei confronti di questa malattia che aveva acquisito nel 2011<sup>135</sup>.

Tutte queste notizie confermano che il rischio di introduzione della malattia è sempre presente anche a queste latitudini e nel tardo autunno in quanto i cambiamenti climatici hanno innalzato le temperature e hanno allungato il periodo di attività degli insetti vettori.

Come è stato detto in precedenza uno dei rischi che comportano l'introdu-

zione dell'infezione nelle aree indenni è rappresentato dalla movimentazione di animali provenienti da territori infetti. Un chiaro esempio di quanto affermato fu l'insorgenza delle due epidemie di BT che interessarono il nord Italia e in particolare il territorio veneto nel 2008 e nel 2016. La Regione Veneto è la prima in Italia per la produzione di carne bovina e nel periodo dell'anno in cui è maggiore il rischio di malattia, per la presenza attiva del vettore, introduce un numero considerevole di bovini giovani provenienti dalla Francia e dalla Germania. Probabilmente questa fu la fonte di introduzione del virus nella primavera del 2008<sup>136</sup>.

L'epidemia del 2008 venne diagnosticata in provincia di Verona. Fu sostenuta dal sierotipo 8 come quello circolante nel nord Europa e colpì solo la specie bovina. I focolai vennero rapidamente circoscritti e la malattia fu prontamente eradicata. Questo fu possibile grazie ad un sistema di sorveglianza attiva che permise di individuare precocemente l'introduzione del virus e grazie alla capacità di reazione immediata da parte degli organi tecnici supportati da quelli politici regionali.

Gli interventi che permisero una rapida eradicazione furono: il blocco delle movimentazioni e la vaccinazione a tappeto degli animali sensibili. Il Veneto durante quell'epizoozia non utilizzò il vaccino attenuato prodotto con l'antigene sudafricano e fu invece la prima regione in Italia ad utilizzare il vaccino inattivato già impiegato con successo nel Nord Europa.

Altra storia fu l'epizoozia del 2016. In questo caso i focolai furono sostenuti dal sierotipo 4 e si ipotizzarono due possibili fonti di introduzione. La prima ipotesi fu che il virus provenisse dalle regioni centro-meridionali dell'Italia, la seconda dalla Slovenia<sup>137</sup>. Purtroppo però non fu possibile dimostrare quale delle due ipotesi fosse quella corretta. L'epidemia comparve nel mese di agosto e colpì un gregge di pecore transumante presente nei pascoli del bellunese e del trevigiano e successivamente interessò anche i bovini all'alpeggio nelle stesse zone.

Nella comparsa di questa epizoozia potrebbe essere stata coinvolta anche la popolazione di ruminanti selvatici, in particolare il cervo rosso (*Cervus elaphus*)<sup>138</sup>. Tale ipotesi venne proposta dal fatto che nel Nord America è dimostrato che l'infezione da BTV persiste localmente nella popolazione di cervi o in altri ruminanti selvatici in aree ad alta densità dove vi è un basso numero di animali domestici concorrenti e condizioni vettoriali favorevoli. Queste condizioni sono tipiche della foresta demaniale del Cansiglio che è un vasto altopiano delle Prealpi Bellunesi, situato a cavallo tra Veneto e Friuli-Venezia Giulia, tra le province di Belluno, Treviso e Pordenone. Tuttavia, l'ipotesi richiede ancora conferma<sup>139,140</sup>.

Nel 2016 la prima diagnosi non fu eseguita attraverso la sorveglianza attiva, come era avvenuto del 2008, ma attraverso quella passiva basata sull'indagine diagnostica eseguita su ovini deceduti. La differenza fu che nel 2008 la diagnosi fu precoce, mentre nel 2016 fu fatta quando il virus stava già circolando da tempo sul territorio. Per cercare di limitare i danni, legati al blocco delle movimentazioni degli animali, le organizzazioni agricole nel mese di settembre chiesero di procedere celermente con la vaccinazione di tutto il patrimonio zootecnico sensibile presente nelle due province coinvolte, ma non furono ascoltate.

Gli organi politici regionali ignorarono il suggerimento dei tecnici e le ri-

chieste degli allevatori sperando che il freddo autunnale potesse fermare la trasmissione. Purtroppo, le cose non andarono come loro speravano: l'autunno del 2016 fu caratterizzato da un clima caldo umido e fu così che il virus si diffuse velocemente e in poche settimane tutta la regione fu coinvolta nell'epizoozia. Solo allora la Regione Veneto con il beneplacito del Ministero della Salute autorizzò un piano straordinario di vaccinazione gratuita, ma solo nei confronti degli ovini e dei caprini. Per i bovini invece la vaccinazione fu volontaria e i costi erano a carico dei proprietari. Successivamente su pressione degli allevatori vi fu un cambio di orientamento e venne autorizzata la distribuzione di vaccini gratuiti anche per i bovini nelle aree di restrizione.

In un territorio dove l'allevamento ovino è marginale e la malattia nei bovini è spesso asintomatica, e in ogni caso non mortale, i danni di questa epizoozia erano limitati al blocco delle movimentazioni. Questo intervento pesava pesantemente sugli allevatori di vacche da latte in quanto i vitelli maschi scolostrati (baliotti) che non rappresentano una risorsa riproduttiva all'interno dell'allevamento non potevano essere spostati verso gli allevamenti specializzati per la produzione del vitello a carne bianca. La cattiva gestione dell'epidemia permise al virus di diffondersi ed invadere ampi territori del nord Italia. Questa nuova situazione da un lato fu benefica per gli allevatori in quanto le movimentazioni all'interno delle aree infette furono di nuovo possibili e i vitelli scolostrati poterono di nuovo essere venduti ai centri di produzione della carne bianca presenti nel nord Italia, tuttavia l'estensione dell'epidemia complicò non poco i successivi interventi di eradicazione.

Nella Fig. 8, nella cartina a sinistra sono evidenziate in blu le aree soggette a restrizione per la circolazione del sierotipo di BTV4 nel mese di settembre del

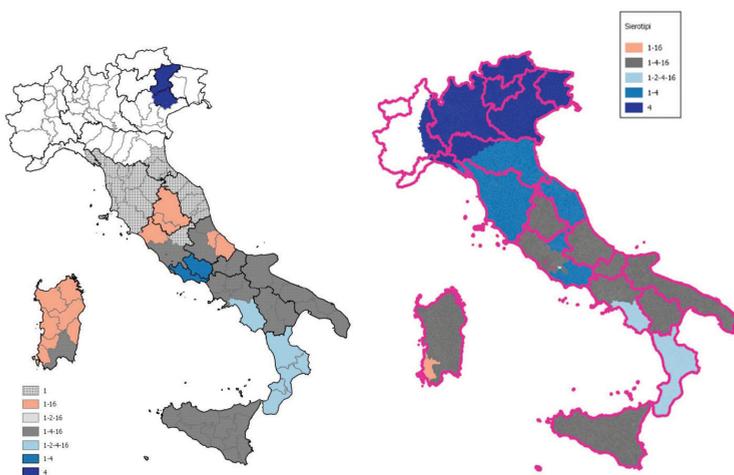


Fig. 8 - Zone di restrizione definite ai sensi del Reg. 1266/2007 e s.m. della Commissione Europea - [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L\\_.2007.283.01.0037.01.IT&toc=OJ%3AL%3A2007%3A283%3ATOC](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2007.283.01.0037.01.IT&toc=OJ%3AL%3A2007%3A283%3ATOC) - GUL 283/2007, pp. 37-52.

2016, alla comparsa dei primi focolai in Veneto<sup>141</sup>. La mancata politica di eradicazione al primo insorgere dell'epizoozia portò ad una rapida estensione delle aree interessate. Nella cartina a destra sono evidenziate le nuove aree soggette a restrizione a dicembre dello stesso anno<sup>142</sup>.

Una storia analoga alla BT la si può ripercorrere con la West Nile (WNV), che è una malattia ben più grave in quanto si tratta di una zoonosi che può portare ad esito infausto nell'uomo. Essa prende il nome dal distretto dell'Uganda dove il virus fu isolato per la prima volta nel 1937<sup>143</sup>. La malattia è sostenuta da un Flavivirus ed è trasmesso dalle zanzare del genere *Culex*; gli aspetti ecologici dell'infezione furono descritti per la prima volta in Egitto negli anni Cinquanta<sup>144</sup>.

Fino alla fine del XX secolo la WNV era confinata in ambiente africano, ma nella tarda estate del 1998 fece la sua prima comparsa in Italia. In quell'anno i servizi veterinari registrarono un numero anomalo di casi di malattie neurologiche nei cavalli intorno a un'area umida nota come "Padule di Fucecchio" in Toscana<sup>145</sup>. Quest'area è sulla rotta migratoria primaverile di uccelli selvatici di provenienza africana diretti verso il nord ed è anche sito di riproduzione dell'avifauna selvatica stanziale; questa commistione favorisce gli scambi di patogeni tra le varie specie presenti.

Dopo quella segnalazione il virus scomparve per dieci anni per poi ricomparire nel mese di settembre del 2008 quando nelle vicinanze di Ferrara furono trovati sei cavalli confermati infetti e cinque sospetti. Oltre ai cavalli il virus fu rilevato anche negli uccelli selvatici della zona<sup>146</sup>. Nello stesso mese fu individuato il primo caso umano in una anziana signora che viveva in una zona rurale tra Ferrara e Bologna<sup>147</sup>. Da un monitoraggio si evidenziò che il virus circolava nelle aree circostanti il delta del Po, coinvolgendo tre regioni, Lombardia, Emilia-Romagna e Veneto.

In quegli anni si stava affermando la scienza dell'epidemiologia molecolare e fu grazie al sequenziamento genomico del patogeno e all'analisi filogenetica del virus che si dimostrò che l'epidemia era causata da un ceppo di West Nile Virus (WNV) incluso nel lineaggio 1 con un'elevata somiglianza con il ceppo responsabile dell'epidemia di Fucecchio del 1998<sup>148</sup>. Non fu possibile capire se il virus era rimasto latente per un decennio nell'ambiente o se fosse invece di recente reintroduzione, ipotesi quest'ultima più probabile.

Gli uccelli, in particolare la gazza (*Pica pica*), la cornacchia grigia (*Corvus corone cornix*) e la ghiandaia (*Garrulus glandarius*), rappresentavano il serbatoio del virus e fungevano da ospiti amplificatori<sup>149</sup>, mentre le zanzare del genere *Culex* erano il vettore biologico<sup>150</sup>. L'altro aspetto epidemiologicamente importante è che una volta infettata la zanzara rimane contagiosa per tutta la sua vita, potenzialmente in grado di trasmettere il virus ad ogni vertebrato su cui si nutre<sup>151</sup>.

Gli uccelli, tramite la zanzara, sono responsabili della trasmissione dell'infezione all'uomo e agli equidi, che sono considerati ospiti ciechi in quanto nel loro circolo ematico il virus non riesce mai a raggiungere una concentrazione tale da infettare nuove zanzare e, tramite queste, nuovi ospiti<sup>152</sup>. C'è da chiedersi come il virus sia arrivato in Toscana nel 1998 e sul delta del Po nel 2008. A questo

interrogativo abbiamo già in parte risposto. La via di introduzione più probabile è rappresentata dagli uccelli migratori provenienti dall’Africa. Ciò però solleva la domanda di come sia possibile che un uccello, in cui la viremia dura al massimo 7-8 giorni, possa trasportare un virus su distanze di migliaia di chilometri in un volo che dura alcune settimane. Questa affermazione è corretta quando si parla di singolo volatile, ma si deve considerare che i migratori si muovono in stormi e durante il viaggio si fermano per riposare in aree di aggregazione in cui sono presenti moltissimi uccelli anche di specie diverse: in questi luoghi ci può essere una continua trasmissione del virus all’interno della popolazione allungando la persistenza vitale del virus. Tuttavia questa potrebbe non essere l’unica spiegazione in quanto vi possono essere anche uccelli che fanno percorsi migratori più brevi. L’altra ipotesi è che alcuni ectoparassiti ematofagi, come gli ippoboscidi<sup>153</sup> e le zecche, possano costituire il vero serbatoio del virus in grado di trasmettere l’infezione a nuovi ospiti aviari<sup>154,155</sup>. Inoltre l’affermazione che la viremia dura al massimo 7-8 giorni è un dato sperimentale e forse in natura può essere più lunga e variare a seconda dell’ospite. Infine un’altra spiegazione è che ci possano essere dei volatili infetti cronici, spiegando così la possibilità che ci sia una riattivazione dell’infezione e una nuova viremia.

Se nel 1998 e nel 2008 i focolai si spensero con il venire dell’inverno senza ripresentarsi in primavera, ben diversa fu la situazione che si venne a creare nel 2010. A partire da quell’anno il virus esotico introdotto alle nostre latitudini<sup>156</sup> trovò un insetto vettore competente per la trasmissione, rappresentato dal *Culex pipiens*, degli ospiti recettivi rappresentati dall’avifauna selvatica stanziale, quali serbatoio del virus, e le condizioni climatiche favorevoli: estati calde e umide e inverni miti che permisero l’overwintering e l’endemizzazione.

Dal 2010 in ogni estate, nei mesi nei quali il vettore è attivo, si registrarono casi di malattia negli equidi e nelle persone. I casi si concentrarono nei mesi più caldi a partire da luglio con un picco tra metà agosto e metà settembre. Nei primi anni i virus circolanti in Italia erano tutti classificati di lineaggio 1 e raggruppati all’interno del cluster dei virus presenti nel Mediterraneo occidentale, ma nel 2011 ad Ancona fu scoperto un virus appartenente al lineaggio 2 che in base alle analisi filogenetiche si differenziava di circa il 30% dal virus precedente<sup>157</sup>. È probabile che il virus di lineaggio 2 sia entrato nel nostro territorio sempre attraverso uccelli migratori provenienti dai Paesi dell’Europa orientale e poi si sia diffuso a livello locale<sup>158</sup>. Questa ipotesi è avvalorata dalla somiglianza del nuovo virus con i ceppi circolanti in Grecia dove era comparso nel 2004<sup>159</sup>.

Dal 2011 scomparve il lineaggio 1 e tutti i focolai di WND furono sostenuti dal secondo<sup>160</sup>, almeno fino al 2022 quando il lineaggio 1 ricomparve assieme al lineaggio 2<sup>161</sup>.

Dal 2010 si registrò un incremento annuo nel numero di casi umani di malattia e di morti<sup>162,163</sup>, ma fu nel 2018 che si registrò un picco eccezionale di focolai in tutta Europa e soprattutto in Italia. Una spiegazione per questo evento può essere ricercata nelle particolari condizioni climatiche di quell’anno. Nel giugno del 2018, soprattutto in Italia, ci furono temperature più calde e precipitazioni

più elevate<sup>164</sup> rispetto agli anni precedenti. Inoltre, la stagione di trasmissione fu più lunga iniziando alla 22° settimana, circa due settimane prima del solito, probabilmente per il fatto che il virus nel 2017 può avere svernato nelle zanzare del genere *Culex* adulte infettate verticalmente<sup>165</sup>. La trasmissione del virus dalla femmina infetta alla sua progenie è stata dimostrata in laboratorio e si ritiene che si verifichi per l'ingresso del virus nelle uova durante l'ovideposizione<sup>166</sup>. La trasmissione durò fino alla 49° settimana, circa nove settimane in più del solito. Infine un'ulteriore motivazione può essere ricercata nel fatto che il 2018 fu un anno molto caldo con temperature che rimasero elevate fino a metà novembre: è assodato che le alte temperature, anche associate a un clima secco, siano la causa di elevati tassi di crescita delle popolazioni di vettori, in quanto si riduce l'intervallo tra i pasti di sangue e accelera il tasso di evoluzione del virus. Di conseguenza viene incrementata la trasmissione della malattia<sup>167,168</sup>.

Quello che è successo con la BT e con la WND spiega molto bene cosa ci dobbiamo aspettare per il futuro a seguito dei cambiamenti climatici. Ci sono altre malattie virali che hanno sul nostro territorio un vettore competente e potrebbero causare epidemie gravi e intense che al momento sono solo sporadiche. Alcune le abbiamo già indicate e sono ad esempio la dengue (DF), la zika (ZIK) e la chikungunya (CHIK) per le quali il vettore è rappresentato dalla terribile zanzara tigre. Ci sono comunque altre malattie anche più gravi come ad esempio la Rift Valley Fever (RVF), trasmessa da un ampio spettro di specie di zanzare, tra cui i generi *Aedes* e *Culex*, che potrebbero manifestarsi in futuro e trovare le condizioni adatte per endemizzarsi.

In funzione di questi pericoli il Parlamento e il Consiglio Europeo nel 2014 approvarono un Regolamento recante disposizioni volte a prevenire e gestire l'introduzione e la diffusione delle specie esotiche invasive<sup>169</sup>. In esso si intende come specie esotica qualsiasi esemplare vivo di specie animale, pianta, fungo e microrganismi introdotto in un territorio che non gli è proprio.

Questo documento riporta che nell'Unione Europea e in altri Paesi europei erano presenti circa 12.000 specie esotiche, delle quali approssimativamente il 10-15% erano ritenute invasive. Era dunque necessario intervenire per prevenire i gravi effetti negativi che questo fenomeno poteva generare, non sono solo sanitari, poiché tra queste specie invasive molte sono pericolose anche per l'ecosistema e la biodiversità.

Il Regolamento stabilì le norme atte a prevenire, ridurre al minimo e mitigare gli effetti avversi sulla biodiversità causati dall'introduzione e dalla diffusione, sia deliberata che accidentale, delle specie esotiche invasive all'interno del territorio dell'Unione Europea. Inoltre, indicò i punti chiave della lotta nei loro confronti rappresentata dal rilevamento precoce dell'introduzione attraverso un sistema di sorveglianza (art. 14), dalla notifica immediata del rilevamento (art. 16), e dall'applicazione entro tre mesi delle misure di eradicazione (art. 17).

### *L'impatto dei cambiamenti demografici e sociali sulla diffusione delle malattie infettive*

Quando si parla di diffusione di malattie infettive emergenti o riemergenti

non si può ignorare il fenomeno dei flussi migratori umani<sup>170</sup>. Le cause delle migrazioni sono numerose e spaziano dalla carenza di sicurezza personale e dei diritti, agli incrementi demografici fino al fenomeno della carestia<sup>171</sup>. Secondo l'Organizzazione mondiale per le migrazioni "I migranti ambientali sono coloro che a causa di improvvisi o graduali cambiamenti ambientali, che colpiscono negativamente la loro vita o condizioni di vita, sono obbligati a lasciare la propria abitazione, temporaneamente o in modo permanente, e si spostano in un'altra area del proprio paese o all'estero"<sup>172</sup>. In un recente documento la Commissione Europea ha pubblicato un'analisi sui principali fattori che incidono sulla sicurezza alimentare e che rappresentano la principale causa delle migrazioni<sup>173</sup>.

A maggio 2022 l'Agenzia delle Nazioni Unite per i Rifugiati (UNHCR) ha stimato che per la prima volta in assoluto il numero di persone costrette a fuggire sono state più di 100 milioni e questo significa 1 persona su 78 presenti sulla terra<sup>174</sup>.

Uno dei rischi legati ad una migrazione incontrollata è rappresentato dalla diffusione di malattie infettive. Nei primi mesi del 2011 l'Europa registrò un imponente aumento del flusso migratorio proveniente dal Nord Africa<sup>175</sup>. Per motivi precauzionali l'11 aprile 2011 in Italia fu implementata la sorveglianza sindromica nei centri di migrazione con lo scopo di verificare lo stato di salute di queste persone per prevenire il rischio di introduzione di malattie infettive, come ad esempio la tubercolosi multi resistente ai farmaci (TBMR)<sup>176,177</sup>. I controlli si concentrarono su questa malattia in quanto era quella con maggiore incidenza<sup>178</sup> ed era la malattia che prima del Covid-19 registrava il maggior tasso di mortalità, pari a 1,5 milioni di decessi ogni anno<sup>179</sup> con la maggior parte dei casi concentrati nei Paesi poveri da cui provenivano queste persone.

Il 20 luglio 2022 il WHO pubblicò<sup>180</sup> un report sullo stato di salute dei migranti che delineava le opportunità e le sfide attuali e future e forniva diverse strategie per migliorare il loro benessere e per impedire che potessero diventare un pericolo per la comunità nazionale<sup>181</sup>. La migrazione umana, pur provenendo da nazioni con problemi sanitari anche gravi, non ha mai aumentato il rischio di diffusione delle malattie infettive in Europa<sup>182</sup>, cosa che invece avviene ripetutamente con le persone che viaggiano nel mondo per vacanza o per lavoro<sup>183</sup>.

Il World Tourism Organization<sup>184</sup>, agenzia delle Nazioni Unite che si occupa di promuovere e monitorare lo sviluppo di un turismo responsabile, sostenibile e universalmente accessibile, negli anni ha segnalato un aumento costante del mercato turistico, sia in termini di visitatori che di spese legate al settore. Nel 2018, era pre-Covid-19, avevano viaggiato in tutto il mondo circa 1,4 miliardi di turisti e dai dati ISTAT si stima che in Italia 24,2 persone su 100 abitanti residenti nel 2019 abbiano intrapreso viaggi all'estero<sup>185</sup>.

### *I cambiamenti a livello di produzione zootecnica e comparsa di malattie infettive*

Nell'affrontare i fattori che influiscono sulla comparsa di nuove malattie o sulla variazione di incidenza di malattie già conosciute non possiamo ignorare il fenomeno legato ai cambiamenti a livello di produzione zootecnica<sup>186</sup>. Per de-

scrivere il ruolo nella comparsa di malattie infettive zoonotiche ricorrerò come esempio ai focolai umani di febbre Q insorti nei Paesi Bassi.

Il 29 maggio 2007, un medico di medicina generale di un villaggio rurale nella provincia di Noord-Brabant, nel sud dei Paesi Bassi, avvisò il servizio sanitario comunale di un insolito aumento dei casi di polmonite tra gli adulti suoi assistiti<sup>187,188</sup>. In un primo momento la causa fu attribuita ad una infezione da *Mycoplasma pneumoniae*, ma poi una diagnostica più approfondita rivelò che la maggior parte di questi pazienti aveva una sierologia positiva per l'infezione acuta da *Coxiella burnetii*, batterio intracellulare agente eziologico della malattia denominata febbre Q. I ruminanti domestici sono il serbatoio principale dell'infezione e la maggior parte delle epidemie umane è correlata all'esposizione a materiale infetto come membrane placentari e liquido amniotico proveniente da piccoli ruminanti come pecore e capre. Il batterio lo si può trovare anche nelle polveri presenti in allevamento<sup>189,190</sup> che si possono disperdere nell'ambiente circostante con il vento e questa è la principale fonte di infezione per l'uomo.

L'evoluzione nella gestione del bestiame ha fornito nuove dinamiche nella comparsa di focolai di febbre Q nei Paesi Bassi<sup>191</sup> e quanto avvenuto in questa nazione fornisce un modello interessante per comprendere il fenomeno della diffusione di queste malattie. Infatti tra il 1983 e il 2009 la popolazione caprina nei Paesi Bassi aumentò di circa 50 volte per la massiccia importazione di animali, probabilmente anche da allevamenti infetti di altri Paesi<sup>192</sup>. Tutto questo accadde dopo l'introduzione del sistema europeo delle "quote latte" per i bovini da riproduzione che avvenne nel 1984<sup>193</sup> e il motivo era legato al fatto che gli ovi-caprini non rientravano nelle limitazioni produttive imposte dalle quote.

Tra il 2006 e 2009 vi furono numerose segnalazioni di ondate di aborto dovute alla *Coxiella burnetii* negli allevamenti ovi-caprini, con tassi fino all'80%. Questa situazione era stata registrata anche in Bulgaria quando la chiusura degli allevamenti statali e cooperativi di bovini e ovini, avvenuta negli anni Novanta, aveva aperto le porte all'allevamento di capre<sup>194</sup>.

La via principale di trasmissione dell'infezione dall'animale all'uomo avviene attraverso l'inalazione di aerosol contaminati dal patogeno e tale contesto epidemico i fattori meteorologici come clima secco e ventoso, pari a quello che si registrò nel 2007 nei Paesi Bassi, ebbero un ruolo importante<sup>195</sup>. La trasmissione aerogena di questo evento fu ben documentata nel 2009 quando alcuni abitanti di un villaggio sottovento si infettarono. Il villaggio si trovava ad oltre 5 km rispetto ad un allevamento di capre da latte, in cui si erano verificati molti aborti riferibili ad un'infezione da *Coxiella burnetii*<sup>196</sup>.

Dal 2007 al 2009 nei Paesi Bassi si verificò un'epidemia senza precedenti che coinvolse 3.523 casi umani notificati<sup>197</sup> e la maggior parte dei focolai erano legati alla vicinanza alle aree urbane di allevamenti ovis e caprini<sup>198,199</sup> in cui erano state diagnosticate tempeste di aborti causate dalla febbre Q<sup>200</sup>. Quello che successe nei Paesi Bassi con la febbre Q fu molto simile a quello che era successo e che abbiamo già raccontato nel medio oriente con la MERS e i cammelli.

Tuttavia l'ultima segnalazione importante di un'epidemia di Febbre Q non

è legata ad un incremento dell'attività zootecnica, ma invece a pratiche turistiche. I primi casi furono rilevati nel febbraio 2021 tra i visitatori di una grotta a Bizkaia presso il golfo di Biscaglia in Spagna. Durante questo evento furono diagnosticati 108 casi, tra cui 53 svilupparono una polmonite e 27 richiesero il ricovero ospedaliero<sup>201</sup>. La *Coxiella burnetii* fu rilevata mediante PCR in campioni di feci, polvere e/o aerosol prelevati all'interno della grotta. Sulla base dei dati di genotipizzazione, le capre che si rifugiavano in questo luogo erano la fonte più probabile dell'infezione. Dopo i primi eventi la grotta fu chiusa, furono limitati i movimenti di capre e pecore e gli animali furono tutti vaccinati e grazie a questi interventi l'epidemia si interruppe.

La storia delle infezioni umane da *Coxiella burnetii* si intreccia anche con convinzioni sociologiche e salutistiche che nulla hanno di scientifico. Ad esempio nel periodo settembre-novembre 2014 cinque cittadini americani residenti nello stato di New York risultarono sieropositivi per *Coxiella burnetii* e tutti avevano una storia di viaggio in Germania effettuato nel maggio di quell'anno per ricevere un trattamento medico chiamato "terapia cellulare viva". Questo consisteva in iniezioni intramuscolari di cellule fetali di pecora ed era pubblicizzato on-line per trattare una varietà di condizioni di salute e anche come forma di ringiovanimento<sup>202,203,204</sup>.

### *L'organizzazione sanitaria e l'impegno politico*

Per concludere questa trattazione non ci resta che affrontare due importanti fattori coinvolti nell'insorgenza di malattie infettive: l'organizzazione sanitaria e l'impegno politico. Vale la pena trattarli insieme in quanto sono strettamente legati perché non ci può essere un'organizzazione efficiente senza la volontà politica di sostenerla anche economicamente.

Nonostante gli eventi che si sono succeduti negli ultimi due decenni che in parte abbiamo raccontato in nessuna parte del mondo il problema della prevenzione è stato affrontato dalla politica in maniera seria.

Forse solo oggi, con 772 milioni di contagi da Covid-19 e 7 milioni di morti nel mondo<sup>205</sup> abbiamo preso atto che la salute è l'elemento essenziale della società e dell'economia. Oggi siamo più consapevoli che dalla salute dipende il nostro benessere complessivo, inteso come lavoro, reddito, educazione, formazione, stile di vita, relazioni sociali, cultura. Inoltre abbiamo capito che la tutela della salute non la si persegue solo con strutture supertecnologiche dedicate alla cura degli acuti, ma servono anche attenzione e investimenti su un'organizzazione sanitaria territoriale fondata sulla prevenzione e sulla capacità di risposta rapida ed efficace agli eventi. Servono anche politiche globali in grado di incidere in quei territori e in quegli ambienti in cui il rischio di insorgenza di epidemie è maggiore.

È palese e sotto gli occhi di tutti l'impreparazione delle strutture sanitarie chiamate ad affrontare le emergenze sanitarie fin qui menzionate. Ma per capire meglio come e perché si è giunti a questo basso livello di preparazione vale la pena ripercorrere rapidamente la storia delle politiche sanitarie prendendo come esempio quella italiana.

Il progresso sociale raggiunto nel XX secolo ebbe effetti positivi sulle condizioni sanitarie della popolazione europea tanto che a partire dalla seconda metà del secolo scorso le malattie infettive non erano più la principale causa di morte nelle popolazioni occidentali. Erano state sostituite da malattie non trasmissibili come le patologie neoplastiche, cardiovascolari e neurodegenerative.

Fu così che a partire dagli anni Ottanta del XX secolo furono chiusi i laboratori di igiene e profilassi che per decenni avevano rappresentato i capisaldi nei confronti delle malattie infettive. Le funzioni di diagnosi e terapia svolte da queste strutture vennero così trasferite agli ospedali, mentre le attività di prevenzione vennero affidate alle neonate Aziende Locali Socio Sanitarie, nelle quali però rimasero marginali rispetto ai servizi forniti.

La crescente attenzione alle patologie non di origine infettiva orientò l'allocazione della maggior parte delle risorse economiche attribuite alla sanità per la creazione di reparti ospedalieri di eccellenza dimenticandosi della prevenzione nei confronti delle malattie infettive e dell'organizzazione sanitaria territoriale indispensabile per far fronte a episodi epidemici.

Inoltre, i nuovi interessi in campo medico, economicamente più vantaggiosi, impoverirono professionalmente i soggetti coinvolti nell'ambito della sanità pubblica umana, compresa la loro formazione. La conseguenza di tutto ciò è che sono venuti a mancare esperti nel processo decisionale, nel coordinamento delle attività di risposta agli eventi epidemici di natura infettiva.

La responsabilità di questa impreparazione va attribuita alla politica, sorda alle segnalazioni preoccupate di chi si occupava di sanità pubblica, e alla classe medica disattenta ai pericoli delle emergenze epidemiche infettive e ammalata dalla medicina degli acuti e dei cronici.

Storia diversa invece per quanto riguarda la medicina veterinaria dove l'azione di prevenzione svolta dalle Aziende Locali Socio Sanitarie e dagli Istituti Zooprofilattici Sperimentali è rimasta molto alta. È possibile avere un quadro della storia e delle funzioni e dell'attività svolta da uno dei dieci Istituti Zooprofilattici Sperimentali italiani leggendo il libro celebrativo del suo 90° di fondazione<sup>206</sup>.

In conclusione, possiamo affermare che purtroppo in tutti gli eventi che si sono succeduti in questi anni abbiamo sopravvalutato le nostre capacità di gestione. Questo fino alla comparsa dell'ultima emergenza: con il Covid-19 ci siamo accorti di quanto fossimo stati fortunati in passato perché le epidemie non avevano mai messo sotto pressione il sistema e si erano concluse spontaneamente in maniera relativamente indolore. Tutte tranne l'ultima, quella del Covid-19, che in Italia con 26 milioni di contagi e 192mila decessi<sup>207</sup> ha messo a nudo tutta la nostra impreparazione.



## L'antimicrobicoresistenza (AMR), minaccia per la salute umana e animale

*Può sembrare strano che in una raccolta di racconti sulle malattie infettive sia stato inserito un capitolo sull'antimicrobicoresistenza (AMR), eppure così non è in quanto questo fenomeno oggi rappresenta una grave minaccia per la salute umana e animale e per questa ragione l'Unione Europea, con la Direttiva 2003/99, l'ha classificata alla pari degli agenti zoonotici.*

L'evoluzione del sapere scientifico ha modificato la scienza medica e il modo di esercitarla. Facendo seguito a questa affermazione non vi è dubbio che uno dei momenti più significativi nella storia della medicina sia avvenuto nel XX secolo quando, grazie alle ricerche nel campo della clinica e della farmacologia, furono scoperti gli antimicrobici che ben presto diventarono l'architrave della terapia nei confronti delle malattie batteriche.

Il termine antibiotico viene fatto risalire alla parola “antibiosi” coniata da Paul Vuillemin nel 1889 in contrapposizione al termine “simbiosi”. Vuillemin affermava che *“quando due corpi viventi sono intimamente uniti e uno dei due esercita un'azione distruttiva sull'altro esiste una antibiosi”*<sup>1</sup>.

L'era degli antibiotici iniziò ufficialmente nel 1928 con la scoperta della penicillina da parte di Alexander Fleming, ma la loro storia non viene qui raccontata in quanto esula dal contesto della trattazione, tuttavia può essere ripercorsa leggendo gli articoli di Caramia<sup>2</sup> e di Hutchings<sup>3</sup>.

Se l'era degli antibiotici iniziò nel 1928, solo a partire dagli anni Quaranta entrarono nella produzione farmaceutica mondiale e furono disponibili prima in campo umano, poi in quello veterinario e infine anche in agricoltura come fitofarmaci.

L'impiego degli antibiotici in campo umano rappresentò una vera rivoluzione e vennero ampiamente impiegati per la terapia delle malattie infettive, sia in ambiente ospedaliero che di comunità. Negli Stati Uniti negli anni che precedettero l'impiego degli antibiotici nella pratica clinica la mortalità per malattie infettive era di 400 casi ogni 100.000 abitanti, ma nel 1950 questo numero si era già ridotto a 50 casi.

Nella Fig. 9 è ben visibile il trend in calo dei decessi negli Stati Uniti a partire dall'inizio del XX secolo<sup>4</sup>. Commentando il grafico possiamo affermare che la decrescita dei casi di mortalità legata a malattie infettive era iniziata già prima dell'avvento degli antimicrobici ed era legata al miglioramento delle condizioni igieniche della popolazione; tuttavia i risultati più evidenti si registrarono a parti-

re dagli anni Quaranta e in questo grandi meriti li ebbero questi farmaci.

In questo percorso vi è un evento eccezionale, rappresentato in Fig. 9 da un picco di mortalità registrato nel 1918, ma questo fu la conseguenza della pandemia dell'influenza spagnola ed è tutta un'altra storia.

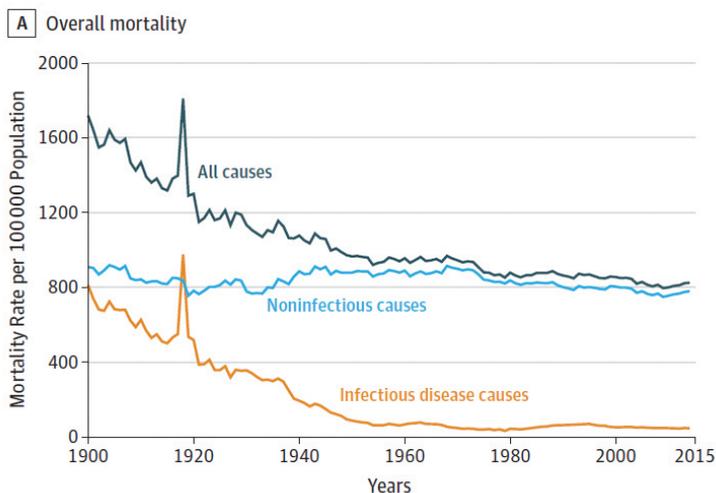


Fig. 9 - Tasso di mortalità nella popolazione degli Stati Uniti, tratto da Hansen V. et al. (2016)

Negli anni Cinquanta del secolo scorso alla luce dei successi, il mondo scientifico ebbe l'illusione che grazie agli antibiotici l'umanità avrebbe definitivamente debellato tutte le malattie infettive di origine batterica<sup>5</sup>. Sulla base di questa convinzione nel 1967 il "Surgeon General" statunitense, portavoce in materia di salute pubblica del governo degli Stati Uniti, dichiarò che la guerra contro le malattie infettive di origine batterica era finalmente vinta<sup>6</sup>. Purtroppo, questa fu un'affermazione avventata e sbagliata e il risveglio fu tristemente amaro<sup>7</sup>. Ben presto cominciarono a comparire batteri resistenti ad uno o più antibiotici e di conseguenza questi principi attivi iniziarono a perdere la loro efficacia terapeutica.

Anche in campo veterinario l'era della terapia antibiotica ebbe inizio negli anni Quaranta e i primi articoli furono pubblicati sul *Journal of Dairy Science*, rivista dell'American Dairy Science Association<sup>8,9</sup>. In Italia la diffusione degli antibiotici in campo veterinario avvenne nei primi anni Cinquanta del secolo scorso e coincise con l'avvio del processo di industrializzazione zootecnica. Questo sistema di allevamento fu progettato in quegli anni e aveva come obiettivo la produzione intensiva di grandi quantità di alimenti proteici di origine animale a basso costo, necessari per soddisfare i bisogni di una popolazione in forte crescita demografica che aveva conquistato un adeguato benessere sociale ed economico. Questo processo fu caratterizzato da un'opera di selezione genetica degli animali per tipologia di produzione (latte, carne, uova) e inoltre furono proposti

nuovi sistemi di alimentazione con l'obiettivo di migliorare le rese produttive. La selezione genetica e le spinte alimentari resero questi animali fragili, inoltre la concentrazione in spazi ristretti di animali provenienti da allevamenti diversi, anche molto distanti tra loro, comportarono un rimescolamento di microrganismi e fecero sì che gli antimicrobici diventassero uno strumento indispensabile per preservarne la salute.

Con il passare degli anni l'uso, e spesso l'abuso, di questi principi attivi, sia in campo umano che veterinario, amplificò il problema della resistenza batterica. Questo fenomeno è oggi universalmente riconosciuto come una grave minaccia per la salute pubblica globale<sup>10,11</sup>.

Nei primi decenni dalla loro comparsa l'antimicrobicoresistenza non destò particolari preoccupazioni, in quanto venne ampiamente compensata dalla scoperta di nuove e più efficaci molecole. Nell'epoca d'oro degli antibiotici, compresa tra il 1945 e il 1960, furono messi sul mercato ben 20 nuove classi di questi farmaci<sup>12,13</sup>, ma da oltre 30 anni questo non avviene più (Fig. 10).

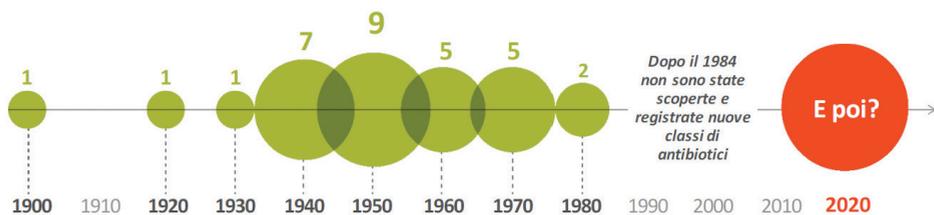


Fig. 10 - Numero di nuove molecole messe sul mercato. Fonte: Corte dei Conti europea<sup>14</sup>

Il motivo di questa interruzione è legato al fatto che oggi la ricerca in questo settore è considerata dalle industrie farmaceutiche antieconomica, in quanto i costi superano i possibili guadagni. È stato infatti stimato che l'introduzione di un nuovo antibiotico sul mercato oggi costerebbe fino a un miliardo di euro<sup>15</sup>, senza avere la certezza a priori del successo. Ecco quindi che nella prospettiva di non poter disporre di nuovi antibiotici è necessario salvaguardare quelli disponibili attraverso un utilizzo razionale e prudente.

In questo racconto, come in quelli precedenti, tratteremo la questione dell'antibioticoresistenza iniziando dalla seconda metà degli anni Novanta quando crebbe la consapevolezza del rischio. Ci avvarremo come base di partenza degli articoli pubblicati su *Eurosurveillance* e sui post di *ProMED* per poi allargare le fonti con altri articoli, documenti e norme.

#### *I meccanismi che sono alla base della comparsa dell'antibioticoresistenza*

L'antimicrobicoresistenza è un fenomeno legato a mutazioni genetiche dei batteri indotte da un processo di selezione naturale. Gli studi eseguiti sui geni che codificano la resistenza nei confronti degli antibiotici indicano che alcuni di questi hanno una lunga storia evolutiva iniziata molto prima dell'era degli antibiotici<sup>16</sup>. Possiamo quindi affermare che i cambiamenti della configurazione

genetica dei batteri avvengano di continuo a prescindere dall'esposizione a questi farmaci, tuttavia il mondo scientifico è concorde nel ritenere che il loro uso, eccessivo e inappropriato, favorisca ed acceleri questo fenomeno<sup>17,18,19</sup>.

Va da sé che i batteri che sviluppano queste mutazioni riescono a sopravvivere in presenza di antibiotici più di quanto non facciano quelli sensibili; quindi la presenza nell'ambiente di antibiotici capaci di inibire o eliminare i batteri sensibili lascia campo libero a quelli resistenti che così facendo possono prosperare e moltiplicarsi a scapito degli altri. Ad aggravare questa situazione vi è la capacità dei batteri resistenti di trasferire orizzontalmente il materiale genetico mutato ad altri batteri presenti nel loro stesso ambiente<sup>20</sup> che, così modificati, acquisiscono la capacità di resistenza e possono causare malattie verso le quali la terapia antibiotica risulterà inefficace<sup>21</sup>.

Recentemente la comparsa di mutazioni genetiche e la diffusione dei batteri resistenti sono state associate anche alle condizioni climatiche ambientali. A tale riguardo in un articolo pubblicato su *Eurosurveillance* gli autori hanno dimostrato come l'elevarsi della temperatura ambientale minima influisca sulla diffusione dei batteri resistenti e spieghi le differenze esistenti a livello geografico tra territori settentrionali e meridionali del continente europeo<sup>22</sup>. Analogamente negli Stati Uniti è stata evidenziata una diretta associazione tra l'incremento della temperatura e la presenza di batteri antimicrobicoresistenti isolati da casi clinici umani<sup>23</sup>. Inoltre, sempre sullo stesso argomento, è stato segnalato come l'incremento della temperatura delle acque utilizzate per l'allevamento ittico abbia lo stesso effetto<sup>24</sup>.

#### *La dispersione nell'ambiente degli antibiotici*

Una criticità legata al fenomeno dell'antibioticoresistenza è rappresentata dalla terapia per os in quanto una parte del farmaco somministrato viene escreta, non metabolizzata, con le deiezioni<sup>25</sup>. Questa condizione è particolarmente evidente nel settore zootecnico<sup>26</sup> e genera un problema di accumulo di questi principi attivi in ambienti agricoli, soprattutto nel letame, nelle acque reflue e nel suolo<sup>27</sup> e ha un impatto molto pesante sulla diffusione della resistenza microbica<sup>28,29</sup>.

È stato dimostrato che gli ambienti edafici rappresentano un serbatoio di batteri portatori di geni di resistenza agli antibiotici<sup>30</sup> che da qui sono in grado di trasferirsi agli ambienti antropici e, così facendo, possono venire a contatto con altri microrganismi associati a infezioni cliniche dell'uomo e degli animali domestici e zootecnici e possono trasferire a questi i geni di resistenza.

In un recente articolo pubblicato nel 2022 su *Science*<sup>31</sup>, gli autori applicando la metagenomica hanno mappato il resistoma del suolo. Questo studio ha dimostrato che gli habitat agricoli presentavano concentrazioni di geni di resistenza agli antibiotici superiori rispetto a quelli urbani. I Paesi maggiormente interessati da questo fenomeno erano l'India, gli Stati Uniti e quelli dell'Asia orientale e dell'Europa occidentale. Questo tipo di indagine è molto interessante e sicuramente verrà replicata e ampliata in futuro, in quanto rappresenta un utile strumento per definire le aree a maggior rischio; inoltre è importante per individuare le fonti del fenomeno e per modulare i piani internazionali di contenimento del problema<sup>32</sup>.

Quando si parla di dispersione nell'ambiente degli antibiotici non metabolizzati, bisogna ricordare che questo fenomeno è particolarmente evidente negli allevamenti ittici dove circa l'80% di questi principi attivi vengono dispersi nelle acque libere<sup>33</sup>. Per questo motivo gli ambienti acquatici sono riconosciuti importanti serbatoi di batteri resistenti agli antibiotici<sup>34</sup>. La comparsa di questo fenomeno è particolarmente grave nei Paesi a basso e medio reddito dove i disastri ambientali come la siccità, le inondazioni e gli incendi estesi, hanno portato negli ultimi anni a ampie e gravi crisi alimentari. In tali aree l'acquacoltura ha rappresentato la risposta alla domanda di cibo, ma nel contempo ha anche comportato un incremento dell'uso di antimicrobici<sup>35</sup>.

Tra la fine degli anni Novanta e il primo decennio del Duemila iniziarono a comparire molte pubblicazioni e documenti di organismi istituzionali che denunciavano il pericolo dell'antimicrobicoresistenza<sup>36,37,38</sup>. In quel periodo l'Unione Europea commissionò al Comitato Economico e Sociale l'incarico di approfondire l'argomento. Questo Comitato, dopo aver analizzato la questione e aver esaminato le iniziative in atto all'interno dell'Unione Europea e a livello internazionale, nel 1998 formulò una serie di raccomandazioni per azioni future, sottolineando che idealmente le misure proposte avrebbero dovuto collocarsi nel contesto di una politica generale ed integrata, in alte parole in una logica "One Health"<sup>39</sup>.

In questo racconto cercheremo di ripercorrere l'evoluzione del problema negli ultimi decenni, mettendo in evidenza i provvedimenti legislativi, i comportamenti etici e i risultati raggiunti nei tre settori interessati dal fenomeno: medicina umana, medicina veterinaria e fitopatologia.

### *Il fenomeno dell'AMR in medicina umana*

La prima evidenza importante sulla comparsa di questo fenomeno in medicina umana si ebbe fin dai primi anni di utilizzo della Streptomina nella terapia della tubercolosi<sup>40</sup> ed eravamo nella seconda metà degli anni Quaranta. Il problema con il tempo si acui e tra il 1994 e il 1997 in 35 Paesi<sup>41</sup> fu evidenziato un incremento della prevalenza di ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* resistenti nei confronti dei quattro farmaci di prima linea (isoniazide, rifampicina, etambutolo e streptomina). La questione era di una certa rilevanza considerando che a quel tempo circa il 29% dei decessi causati da infezioni resistenti agli antimicrobici, a livello mondiale, era dovuto proprio al *Mycobacterium tuberculosis* Multi-Farmaco-Resistente (MTMR)<sup>42,43</sup>.

Col passare degli anni il problema dei micobatteri resistenti si accentuò specialmente nei Paesi a basso reddito dove era più facile che si verificassero situazioni di terapia inappropriata, ad esempio sotto dosaggio o durata del trattamento inadeguato. Ma il problema dei micobatteri resistenti si presentò anche nei Paesi ricchi industrializzati ed era legato a due fenomeni già descritti: il primo era il turismo verso i Paesi citati in precedenza dove i viaggiatori si potevano infettare con un microrganismo multi resistente, il secondo era legato al fenomeno dell'immigrazione di persone infette provenienti sempre da quelle aree.

Con il passare degli anni emersero altri batteri in grado di sviluppare i geni dell'antibioticoresistenza<sup>44</sup>. Per esempio, negli anni Novanta cominciò ad affacciarsi, a livello ospedaliero prima<sup>45</sup> e di comunità poi<sup>46</sup> la questione dello *Staphylococcus aureus* Meticillino Resistente (MRSA)<sup>47</sup>. All'inizio il problema venne segnalato in Nord America<sup>48,49</sup>, ma dalla seconda metà degli anni Novanta il fenomeno iniziò a manifestarsi anche in Europa<sup>50</sup>.

Sempre negli anni Novanta vi furono le prime segnalazioni di batteri resistenti alla vancomicina e ciò acuì la preoccupazione nel mondo medico in quanto questo antibiotico era considerato l'alternativa per la terapia di molti pazienti infetti o colonizzati da MRSA<sup>51</sup>.

A partire dagli anni Duemila, in India si affermò un altro preoccupante fenomeno rappresentato dalla comparsa della resistenza ai carbapenemi da parte della *Klebsiella pneumoniae*, dello *Pseudomonas aeruginosa* e dell'*Acinetobacter* spp<sup>52,53</sup>. I carbapenemi sono una classe di antibiotici beta-lattamici ad ampio spettro di ultima linea, cioè farmaci da utilizzare quando altre molecole hanno fallito.

L'aspetto preoccupante è che oggi diversi Paesi dichiarano percentuali di batteri portatori di questo gene in costante crescita<sup>54,55,56</sup> e numerose sono le segnalazioni in Europa di episodi di infezione ospedaliera<sup>57</sup>.

Uno tra gli episodi più gravi di infezione ospedaliera legato a batteri resistenti ai carbapenemi si verificò in Italia tra novembre 2018 e maggio 2019<sup>58</sup>. Responsabile di questo evento epidemico fu un ceppo di *Klebsiella pneumoniae*. Si trattò di un evento importante che per le sue dimensioni allarmò il sistema ospedaliero italiano. L'epidemia coinvolse 9 ospedali con 350 casi e il 30% di decessi. Questa epidemia fu descritta dall'ECDC che nel giugno 2019 pubblicò un resoconto sulla sua evoluzione e fornì una valutazione del rischio sanitario<sup>59</sup>, lo stesso fece ProMED il 14 settembre dello stesso anno<sup>60</sup>.

L'ultima emergenza in ordine di tempo fu la comparsa della resistenza alla colistina che è attualmente considerato un antibiotico salvavita e come tale - insieme alle cefalosporine di terza e quarta generazione - dovrebbe essere utilizzato con prudenza e riservato alla sola terapia umana<sup>61,62,63</sup>.

Tornando alla questione dell'acquisizione della consapevolezza del problema e proseguendo il racconto in senso cronologico un'altra tappa importante fu la conferenza promossa dall'Unione Europea e tenuta nel 1998 in Danimarca dal titolo "The Microbial Threat" dove vennero prodotte le "Raccomandazioni di Copenaghen" in cui si affermò che l'antimicrobicoresistenza era il principale problema di sanità pubblica in Europa e che esiste una chiara e documentata relazione tra consumo di antibiotici e la comparsa di microrganismi resistenti<sup>64</sup>.

Le raccomandazioni scaturite da questa conferenza riguardavano sei azioni prioritarie<sup>65,66</sup>: 1) le aziende farmaceutiche avrebbero dovuto essere incoraggiate a sviluppare nuovi agenti antibiotici, anche se vi era la consapevolezza che questo sforzo da solo non sarebbe stato sufficiente in quanto ad ogni nuovo antibiotico, in assenza di azioni di prevenzione a tutela della sua efficacia, si sarebbero presentate nuove forme di resistenza; inoltre gli Stati membri dell'Unione Europea avrebbero dovuto: 2) costituire un sistema europeo di sorveglianza della

AMR; 3) raccogliere dati sul consumo di questi principi attivi; 4) incoraggiare l'adozione di un'ampia gamma di misure per promuovere un loro uso prudente; 5) promuovere ricerche coordinate sul fenomeno della resistenza; 6) trovare un modo per controllare i progressi ottenuti con l'applicazione di queste raccomandazioni e proposte.

Sempre a livello comunitario un altro momento importante fu la pubblicazione del parere espresso il 28 maggio 1999 da un comitato di scienziati indipendenti nominati dalla Commissione Europea che raccomandava di ridurre l'uso complessivo degli antibiotici<sup>67</sup>.

Alla luce di tutte queste evidenze, nel 1999 il Consiglio dell'Unione Europea inserì l'antimicrobicoresistenza tra le priorità da affrontare da parte dei Paesi membri e approvò la risoluzione denominata "una strategia contro la minaccia microbica"<sup>68</sup>, in cui affermò che per ridurre il fenomeno dell'antimicrobicoresistenza era necessaria un'azione coordinata sia a livello comunitario che internazionale.

Questa posizione era un chiaro segnale per informare che per affrontare un problema grave e complesso non era possibile ricorrere a soluzioni semplici e localizzate. Era invece necessario essere consapevoli che il fenomeno aveva una dimensione globale e pertanto richiedeva un'ampia iniziativa internazionale e un approccio multidisciplinare e trasversale secondo i principi espressi dal "One Word, One health" e quindi era necessario coinvolgere tutte le nazioni e tutti i settori, dalla salute umana a quella animale, compreso il mondo agronomico, in quanto tutti e tre sono componenti dello stesso ecosistema. Questo concetto fu ben declinato, anni dopo, nella risoluzione dell'Assemblea delle Nazioni Unite per l'ambiente (UNEA) che nel dicembre 2017 affermò che la salute umana, animale e vegetale e l'ambiente sono strettamente interconnessi tra loro<sup>69</sup>.

In tutti i documenti fin qui citati si dava grande importanza alla necessità di attivare un sistema di sorveglianza. Fu così che sempre nel 1999 l'Unione Europea avviò il sistema denominato EARSS (European Antibiotic Resistance Surveillance System). Questo strumento aveva l'obiettivo di promuovere la sorveglianza dell'antibioticoresistenza e fornire dati continuativi e comparabili sulla situazione in Europa. Il primo rapporto fu pubblicato nel 1999. Dal 2010 l'EARSS fu trasferito all'ECDC e la rete fu rinominata "Rete europea di sorveglianza della resistenza antimicrobica" (EARS-Net). Questa struttura fornisce ancora oggi i dati di resistenza attraverso la collaborazione di una rete di sistemi di sorveglianza nazionale presente in tutti gli Stati membri dell'UE<sup>70</sup>. I report annuali sono disponibili sul sito dell'ECDC<sup>71</sup> e dal 2010 in questi report sono presenti anche i dati sull'antimicrobicoresistenza di ceppi batterici isolati da animali e da alimenti<sup>72,73</sup>.

Tornando ai primi anni Duemila, *Eurosurveillance* pubblicò una serie di articoli di sintesi che avevano come contenuto la sorveglianza e l'indicazione di una strategia comune nei confronti dell'antimicrobicoresistenza<sup>74,75,76</sup>.

La diffusione delle informazioni scaturite dai piani di sorveglianza rimarcò il problema e il suo aggravarsi nel corso del tempo. Fu così che in Europa la Commissione nel 2011 approvò un piano d'azione nei confronti della resistenza

antimicrobica<sup>77</sup> e il Parlamento e il Consiglio Europeo nel 2013 approvarono la decisione che definiva la resistenza antimicrobica e le infezioni associate una grave minaccia per la salute<sup>78</sup>.

La strada maestra per contrastare il problema era quella di promuovere un uso giudizioso di questi farmaci<sup>79,80</sup>, fu così che nel 2017 in Europa vennero pubblicate le prime linee guida in medicina umana<sup>81</sup>.

Un altro momento molto importante nel contrasto all'antimicrobicoresistenza fu la 68° assemblea del WHO tenuta nel maggio 2015 dove venne approvata la risoluzione WHA 68.7 contenente un piano d'azione globale per affrontare il problema<sup>82</sup>. L'obiettivo del progetto era quello di preservare farmaci efficaci e sicuri attraverso un utilizzo responsabile. Per raggiungere questo obiettivo, il piano d'azione globale stabiliva cinque obiettivi strategici: 1) migliorare la consapevolezza e la comprensione della resistenza antimicrobica; 2) rafforzare la conoscenza attraverso la sorveglianza e la ricerca; 3) ridurre l'incidenza delle infezioni; 4) ottimizzare l'uso di agenti antimicrobici; e 5) aumentare gli investimenti in nuovi farmaci, strumenti diagnostici, vaccini e altri interventi sanitari.

Inoltre, sempre nella 68° assemblea del WHO fu istituita la settimana mondiale della consapevolezza antimicrobica<sup>83</sup> che da allora si tiene ogni anno dal 18 al 24 novembre e ha lo scopo di sensibilizzare le comunità sul problema dell'antimicrobicoresistenza ed incoraggiare le migliori pratiche tra i cittadini, gli operatori sanitari e i responsabili politici.

In medicina umana molto si è operato in questi anni per migliorare la coltura dell'appropriatezza nella prescrizione degli antibiotici, al fine di correggere alcune problematiche legate al loro uso improprio. Tuttavia, rimangono ancora situazioni di criticità e uno dei punti ancora oggi più controversi in campo umano è rappresentato dalla terapia delle infezioni dell'apparato respiratorio. Questa criticità è legata al fatto che il medico dispone di strumenti limitati per stabilire se un'infezione è di origine virale o batterica e quindi, di fronte ad un soggetto malato, nel timore di trascurare un'infezione batterica o di affrontare un'eventuale causa per negligenza è indotto, per sicurezza, a prescrivere antibiotici fin dai primi sintomi anche se è ben consapevole che potrebbero essere inutili.

In questi casi sarebbe particolarmente utile che il medico potesse disporre di test rapidi in grado di distinguere tra infezioni virali e batteriche. A tale proposito i test point-of-care (PoC) potrebbero essere essenziali per guidare la terapia. Purtroppo, però, i test diagnostici rapidi antigenici oggi disponibili, nei confronti dei virus influenzali, del virus respiratorio sinciziale, del metapneumovirus umano e dello *Streptococcus pneumoniae*, pur avendo un'elevata specificità (>80%) hanno una sensibilità subottimale compresa tra il 49% e l'84%, pertanto non possono essere considerati completamente affidabili a causa degli alti tassi di falsi negativi<sup>84</sup>.

Questa situazione è analoga a quella che abbiamo raccontato con i test antigenici rapidi per Covid-19. L'alternativa è rappresentata dai test molecolari, ma questi hanno il limite di dover essere eseguiti in laboratori di biologia molecolare che sono disponibili solo nei reparti ospedalieri. Tuttavia, la ricerca per lo svilup-

po dei PoC prosegue e sicuramente sull'onda del Covid-19 in futuro ci potranno essere novità interessanti.

Una seconda criticità fu evidenziata da una indagine di Eurobarometro, pubblicata nel 2022, dove risulta che l'8% dei cittadini europei assume antibiotici senza prescrizione medica<sup>85</sup>. In un sondaggio parallelo realizzato dagli uffici regionali europei del WHO nel 2022 emerse una situazione più preoccupante in quanto un terzo delle persone intervistate, in 14 Paesi europei, affermarono che nell'ultimo ciclo di terapia avevano utilizzato gli antibiotici che avevano in casa da una precedente prescrizione o li avevano ottenuti senza prescrizione medica<sup>86</sup>. Questo è un dato che è quattro volte superiore a quello rilevato dall'Eurobarometro.

Un'altra criticità da non sottovalutare è rappresentata dal facile accesso al mercato del farmaco via internet, dove senza bisogno di prescrizione medica si possono acquistare facilmente gli antibiotici e dove vi è un elevato rischio che questi siano contraffatti o impuri.

Un'ultima criticità è rappresentata dalla terapia fai da te, come: la scelta del farmaco, il dosaggio e/o la durata del trattamento inadeguata per l'interruzione prematura ai primi segni di remissione dei sintomi. A tale riguardo, sempre nell'indagine di Eurobarometro 2022, risulta che il 13% dei cittadini europei smette la cura non appena si sente meglio e la stessa cosa viene fatta dal 16% degli italiani.

Il percorso di prevenzione adottato in Europa ha migliorato la situazione, tuttavia vi sono ancora luci e ombre su questo problema. Nel 2021 il *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* dedicò un numero speciale sul consumo di antibiotici in Europa dal 1997 al 2017<sup>87</sup>. Gli articoli pubblicati in questo supplemento dimostrarono che vi era stata una riduzione di utilizzo di alcuni antibiotici, ma il consumo complessivo non si era ridotto in modo significativo, questo vuol dire che il minor consumo di una classe era stata sostituita da un'altra.

Conclusioni sostanzialmente analoghe furono pubblicate in un report dell'ECDC del 2022. Questo documento mise in evidenza che se da un lato nel periodo 2012-2021 vi era stata una diminuzione del 23% del consumo totale combinato di antimicrobici nell'uomo, nei settori delle cure primarie e ospedaliere, dall'altro lato nello stesso periodo negli ospedali, il consumo di antibiotici "ad ampio spettro" era aumentato del 15%. Questo significa che i medici non avevano avviato una terapia specifica nei confronti del patogeno responsabile della malattia, ma avevano sparato nel mucchio. Inoltre, il consumo di carbapenemi era aumentato del 34% e la percentuale di antibiotici "di riserva", cioè quegli antibiotici che dovrebbero essere riservati al trattamento di infezioni multi-resistenti confermate o sospette, nello stesso arco di tempo, era più che raddoppiato<sup>88,89</sup>.

L'ultimo rapporto sui consumi di antibiotici nell'Unione Europea è stato pubblicato il 17 novembre 2023 e riporta i dati raccolti nel 2022 da 29 Paesi, 27 dell'UE e 2 dell'EEA, rappresentati da Islanda e Norvegia<sup>90</sup>. Il documento evidenzia come nel 2022 vi sia stata una ripresa del consumo totale di antimicrobici e questo complica la possibilità di conseguire gli obiettivi da raggiungere entro il 2030. Nella stessa data l'ECDC ha pubblicato i dati relativi al piano di sorveglianza nei confronti dell'AMR e i dati del 2022 mostrano che i livelli di re-

sistenza antimicrobica nell'UE/SEE rimangono ancora alti; e che esistono specifici problemi di resistenza antimicrobica che destano preoccupazione, come ad esempio il continuo aumento della resistente della *K. pneumoniae* ai carbapenemi e dell'*E. faecium* alla vancomicina. I documenti mettono in evidenza inoltre che sono necessari ulteriori investimenti in sanità pubblica al fine di contrastare questo fenomeno<sup>91</sup>.

Alla luce di queste informazioni il fenomeno dell'antimicrobicoresistenza in Unione Europea rimane ancora oggi un problema che si ripercuote sulla diffusione di infezioni e sulla mortalità. In un rapporto pubblicato in collaborazione tra da ECDC/WHO si apprende che nel 2020 in Europa vi sono stati oltre 35 mila decessi attribuibili alla resistenza microbica<sup>92</sup> e in questo l'Italia detiene un triste primato di 19 decessi ogni 100mila abitanti che corrisponde a circa 11mila decessi l'anno<sup>93</sup>.

Alla luce di questi dati i ricercatori sono concordi nel ritenere che se l'attuale tendenza dovesse continuare, entro il 2050, l'antimicrobicoresistenza potrebbe causare più morti delle malattie oncologiche<sup>94,95</sup> e già oggi secondo l'ECDC e l'OCSE il problema è paragonabile a quello dell'influenza, della tubercolosi e dell'HIV/AIDS messi insieme<sup>96,97</sup>.

A livello nazionale, per rispondere a questo fenomeno si cercò di dare attuazione alle linee guida europee attraverso la pubblicazione dei Piani Nazionali di Contrasto (PNCAR). L'ultimo fu quello emanato per il 2017-2020<sup>98</sup> e dei Piani Nazionali della Prevenzione, anche in questo caso l'ultimo fu quello del 2020-2025<sup>99</sup>. Gli obiettivi e le azioni dei piani nazionali riprendono i contenuti fin qui descritti.

L'ultimo rapporto italiano relativo alla situazione nazionale sull'antimicrobicoresistenza, dettagliato per singolo antibiotico e patogeno, è riferito al 2021 ed è stato pubblicato dall'ISS<sup>100</sup>.

Il 1° giugno 2023 il Consiglio dell'Unione Europea emanò una raccomandazione al fine di potenziare le azioni di contrasto nei confronti della resistenza antimicrobica<sup>101</sup>. Questa contemplava: 1) una riduzione del consumo totale di antibiotici negli esseri umani del 20% rispetto all'anno di riferimento 2019; 2) una riduzione di almeno il 65 % rispetto al 2019 come anno di riferimento degli antibiotici "Access" impiegati in umana, cioè quegli antibiotici che nel documento AWaRe del WHO hanno la caratteristica di avere uno spettro di attività ristretto e di essere meno impattanti nei confronti della selezione di microrganismi resistenti<sup>102,103</sup>; 3) una riduzione del 15% rispetto al 2019 dell'incidenza totale delle infezioni da MRSA e alla stessa stregua una riduzione del 10% dell'incidenza totale delle infezioni da *Escherichia coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione e una riduzione del 5% dell'incidenza totale delle infezioni da *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi.

Oltre all'aspetto sanitario, il diffondersi del fenomeno dell'antimicrobicoresistenza in campo umano ha anche importanti riflessi economici. Secondo quanto riportato dalla Commissione Europea<sup>104</sup> e dal WHO<sup>105</sup>, l'antimicrobicoresistenza provoca perdite di giornate lavorative nonché un maggiore utilizzo di risorse sa-

nitarie per il prolungamento delle degenze ospedaliere, oltre al maggiore utilizzo di procedure diagnostiche e di farmaci. Il costo stimato in Europa è compreso tra i 10 e i 40 mila dollari a paziente per i costi diretti. Inoltre, l'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) nel 2019 ha affermato che in assenza di un'azione efficace, e se i tassi di resistenza antimicrobica seguiranno le tendenze previste, tra il 2015 e il 2050 in tutti i Paesi dell'UE/SEE si spenderanno fino a 1,1 miliardi di euro l'anno<sup>106</sup>; eppure gli investimenti preventivi di sanità pubblica sarebbero in grado di ridurre in modo sostanziale l'onere economico gravante sulla società e quindi sarebbero un buon investimento con un ritorno in termini di decessi evitati e di riduzione di costi per i sistemi sanitari<sup>107</sup>.

Anche in Italia sono stati eseguiti studi analoghi ed è stato stimato che a causa di un uso inappropriato di antibiotici e della mancata attuazione di adeguate prassi di prevenzione il costo sanitario indiretto correlato all'antimicrobicoresistenza è intorno a 319 milioni di euro/anno e potrebbe aumentare fino a 1,8 miliardi nel 2050<sup>108</sup>. Purtroppo l'Italia fino ad oggi è stata la maglia nera in Europa sia sul consumo di antibiotici sia sul fenomeno dell'antimicrobicoresistenza<sup>109,110</sup>.

### *Il fenomeno dell'AMR in medicina veterinaria*

La medicina veterinaria in questi anni ha fatto la sua parte ottenendo ottimi risultati che meritano di essere raccontati; eppure partiva da una situazione molto complicata legata ad un eccessivo uso di antibiotici utilizzati impropriamente per ragioni terapeutiche o per incrementare la produzione o come stampella per contrastare o prevenire situazioni di scarsa igiene ambientale o di benessere animale.

Nel 1997 il WHO indicò l'eccessivo impiego degli antibiotici in zootecnia come la causa principale del fenomeno dell'antimicrobicoresistenza<sup>111</sup>. In uno studio eseguito dalla Federazione europea della salute animale (FEDESA), venne affermato che nel 1999 gli animali d'allevamento avevano consumato 4.700 tonnellate di antibiotici che corrispondevano al 35% di tutti gli antibiotici somministrati nell'Unione Europea, mentre gli esseri umani ne avevano consumato 8.500 pari al 65%. Degli antibiotici somministrati agli animali, 3.900 tonnellate (29% dell'uso totale) erano state impiegate a scopo terapeutico, mentre 786 (6% dell'uso totale) erano stati addizionati ai mangimi come promotori della crescita<sup>112</sup>.

Le raccomandazioni proposte in campo veterinario per invertire la tendenza furono: 1) il divieto di impiegare questi principi attivi come promotori della crescita degli animali; 2) di utilizzare per la terapia solo farmaci autorizzati e prescritti da medici veterinari; 3) di limitare la terapia di massa ricorrendo ad essa solo se indispensabile.

La prima causa di un uso eccessivo ed ingiustificato di antibiotici nel mondo zootecnico era il loro utilizzo come promotori di crescita e questa pratica ha radici lontane che vale la pena raccontare.

A partire dagli anni Quaranta del secolo scorso la comunità scientifica di produzione animale si accorse che gli antibiotici avevano un impatto sui batteri commensali che compongono il microbiota intestinale<sup>113</sup>. Integrando la dieta dei

polli con l'antibiotico tetraciclina a dosi sub-terapeutiche questi animali avevano tassi di crescita più elevati rispetto a quelli alimentati con mangimi tradizionali<sup>114</sup>. Questa selezione era funzionale ad una migliore digestione dell'alimento, inoltre migliorava gli indici di conversione e determinava maggiori incrementi ponderali giornalieri. Fu così che a partire dagli anni Cinquanta alcuni antibiotici vennero addizionati alla dieta giornaliera degli animali come strumento per selezionare la flora microbica dell'apparato digerente<sup>115,116,117,118</sup>.

Spesso gli antibiotici utilizzati per questo scopo erano gli stessi impiegati in terapia sia nell'uomo che negli animali e col tempo questa pratica aggravò la situazione dell'antimicrobicoresistenza.

Nel 1970 l'Unione Europea iniziò ad affrontare la questione dell'uso degli antibiotici come promotori di crescita degli animali e lo fece attraverso l'approvazione della direttiva 70/524<sup>119</sup> che regolamentava l'impiego di questi farmaci per questo fine. A partire dagli anni Novanta alcuni singoli Stati membri dell'Unione Europea fecero autonomamente di più. Nel 1995 la Danimarca per prima, seguita nel 1996 dalla Germania, intervenne a livello legislativo nazionale vietando l'impiego dell'antibiotico «avoparcina» nell'alimentazione degli animali. La motivazione di questa scelta aveva come base scientifica il fatto che questo farmaco era in grado di indurre resistenza nei confronti della vancomicina che è un antibiotico riservato al trattamento di infezioni gravi nell'uomo causate da batteri resistenti alla meticillina.

Il Parlamento Europeo nella seduta del 15 maggio 1998 invitò la Commissione a riesaminare globalmente la questione della sicurezza sanitaria relativa all'impiego di antibiotici come additivi per mangimi e a stabilire eventuali divieti che si dimostrassero necessari. Lo scopo di questa iniziativa era quello di avere un quadro legislativo uniforme non soltanto nei singoli Stati membri dell'Unione Europea, ma anche per le importazioni di mangimi e di carni provenienti da Paesi terzi<sup>120</sup>.

I risultati sul bando dei promotori di crescita fece un ulteriore passo avanti con la Decisione del Consiglio Europeo che accogliendo la proposta della Commissione, approvò il Regolamento 2821/98<sup>121</sup>, con cui venne vietata, a decorrere dal 1° luglio 1999, la somministrazione negli alimenti di zinco-bacitracina, spiramicina, virginiamicina, fosfato di tilosina. Il divieto completo di utilizzare gli antibiotici nei mangimi con questo fine venne introdotto nel 2006 con il Regolamento 1831/2003<sup>122</sup>. Altri Paesi seguirono l'esempio dell'Unione Europea e dal 2011 anche la Nuova Zelanda e la Corea del sud vietarono l'uso di antibiotici con questa finalità, mentre Paesi come Australia, Canada, Giappone e Stati Uniti si sono limitati a regolamentarne l'impiego. Purtroppo ancora oggi in molti Paesi, grandi produttori di carne, come Argentina, Brasile, Cina, India, Russia e Sud Africa la somministrazione di antibiotici come promotori della crescita è ancora ammessa e non è regolamentata<sup>123</sup>.

Come abbiamo detto l'uso degli antibiotici come promotori di crescita fu vietato in Europa fin dal 2006, eppure dall'indagine pubblicata su Eurobarometro 2022, il 57% dei cittadini europei e il 43% degli italiani non è a conoscenza del divieto<sup>124</sup>.

In campo veterinario rimaneva una seconda grossa questione rappresentata dalla terapia di massa. Questa pratica consiste nella somministrazione di antimicrobici a tutti gli animali allevati attraverso mangimi medicati o l'acqua da bere.

La terapia di massa è una pratica utilizzata in medicina veterinaria con due finalità: la prima è definita metafilassi ed è rappresentata dalla “somministrazione di un medicinale a un gruppo di animali, a seguito di diagnosi di una malattia clinica in una parte del gruppo, allo scopo di trattare gli animali clinicamente malati e di controllare la diffusione della malattia negli animali a stretto contatto e a rischio, e che possono già essere infetti a livello subclinico”; la seconda è definita profilassi e viene eseguita attraverso “la somministrazione di un medicinale a un gruppo di animali, prima che si manifestino i segni clinici della malattia, al fine di prevenire l'insorgenza di una malattia o di un'infezione”<sup>125</sup>.

Con l'approvazione del Regolamento 2019/6 l'Unione Europea ha emanato restrizioni giuridiche per evitare l'uso improprio di queste due pratiche<sup>126</sup> e il trattamento di massa fu ammesso solo se non vi erano alternative adeguate e sempre previa giustificazione di un medico veterinario<sup>127</sup>.

Come era già successo con l'approvazione del Regolamento 1831/2003, che imponeva il divieto dell'uso degli antibiotici come promotori della crescita degli animali produttori di alimenti, anche in questo caso con l'approvazione del Regolamento 2019/6 venne ribadito che era necessario che queste regole venissero rispettate anche dagli operatori di Paesi terzi che esportavano alimenti di origine animale nell'UE<sup>128</sup>.

Un'altra pratica di profilassi che si è dimostrata molto impattante sul fenomeno dell'antimicrobicoresistenza è rappresentata dalla terapia sistematica in asciutta delle vacche in lattazione. La motivazione di questa prassi parte dal presupposto che il 60-70% delle patologie della mammella si manifestano nei tre mesi dopo il parto, fu così che per prevenirle la medicina veterinaria introdusse il trattamento antibiotico profilattico sistematico su tutte le bovine al momento dell'asciutta, due mesi prima del parto<sup>129</sup>.

La terapia in asciutta di tutte le bovine è stato un pilastro nella prevenzione e nel controllo della mastite bovina. Tutto questo però ha comportato un notevole impiego di antibiotici e ha contribuito all'incremento dei batteri resistenti<sup>130</sup>. Tuttavia negli ultimi anni, negli allevamenti dove vi è una buona gestione della mandria la salute della mammella è notevolmente migliorata e sulla base di questi risultati la terapia in asciutta è stata sostituita dalla terapia selettiva<sup>131</sup>, limitando il trattamento alle bovine con infezioni o con rischio di infezione della mammella e con l'utilizzo di sigillanti per i capezzoli<sup>132</sup> e i risultati si sono dimostrati molto positivi<sup>133,134</sup>.

In Danimarca e Olanda questo nuovo modello di gestione della mandria è già molto avanzato e si è dimostrato efficace dal punto di vista clinico, comparato con la terapia sistematica<sup>135</sup>. Inoltre ha dimostrato di avere un impatto benefico, sulla riduzione del consumo di antibiotici e di riflesso sul fenomeno della antimicrobicoresistenza<sup>136</sup>. Sulla base di questi risultati la Commissione Europea è intervenuta e con il Regolamento 2019/6 ha introdotto il divieto della profilassi sistematica.

Una seconda pratica zootecnica che ha dimostrato di avere conseguenze negative sullo sviluppo dell'antimicrobicoresistenza è rappresentata dall'alimentazione dei vitelli con il latte delle bovine trattate con antibiotici. Mi spiego meglio, il latte prodotto da una vacca trattata con antibiotici deve essere eliminato dalla catena alimentare umana. Per questo motivo era abitudine degli allevatori somministrarlo ai vitelli al posto del latte in polvere in modo da ridurre i costi di alimentazione. Questa pratica però è profondamente scorretta in quanto si somministrano antibiotici inopportuni e a dosaggi impropri ad animali giovani e sani, aumentando in tal modo la possibilità di selezionare germi resistenti.

Come è stato più volte affermato uno dei pilastri alla lotta all'antimicrobicoresistenza è rappresentato dalla sorveglianza<sup>137</sup>. Questo principio è ben indicato nella strategia comunitaria del 2001<sup>138</sup> e nell'articolo 7 della Direttiva 2003/99<sup>139</sup>. Fu così che l'antimicrobicoresistenza venne contemplata tra gli agenti zoonotici e come tale venne inserita nei piani di sorveglianza. Questa disposizione è stata ribadita nel Regolamento 2016/429 sulla sanità animale e nel Regolamento 2019/6 sui medicinali veterinari<sup>140</sup>. Tale intervento era complementare a quello che era stato istituito sui ceppi umani, in conformità della decisione 2119/98<sup>141</sup>.

Un altro aspetto importante, discusso nell'ultimo decennio, è rappresentato dalla necessità di preservare l'efficacia terapeutica di alcune classi di antibiotici particolarmente importanti nella terapia di microrganismi patogeni umani. Il WHO affrontò questo argomento e nel 2005 pubblicò un documento in cui vennero elencati gli antimicrobici di importanza critica (CIA). Da quella data vi furono 5 revisioni fino alla versione corrente del 2018<sup>142</sup>. Anche la WOAHP pubblicò l'elenco degli antimicrobici importanti in medicina veterinaria e l'ultimo aggiornamento è del 2019<sup>143</sup>.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) nel 2019 pubblicò un documento dove consigliava che un antimicrobico dovesse essere considerato di grande importanza per la salute umana se era l'unico o l'ultima risorsa o un componente essenziale per la terapia di pazienti con infezioni gravi e pericolose che mettevano a rischio la loro vita. Inoltre, un antimicrobico avrebbe dovuto essere limitato all'esclusivo uso umano se vi erano evidenze di un rischio di comparsa, diffusione e trasmissione di resistenza nel caso di un suo utilizzo a livello veterinario<sup>144</sup>.

A settembre 2021 il Consiglio Europeo propose i "Criteri per individuare gli antimicrobici riservati al trattamento di alcune infezioni umane"<sup>145</sup> e il 4 luglio 2022 gli Stati membri dell'Unione Europea diedero parere positivo sull'elenco degli antibiotici critici proposto dalla Commissione Europea. Sulla base di questa decisione gli antimicrobici presenti nell'elenco del Regolamento delegato 2022/1255 dal 20 gennaio 2023 non possono più essere utilizzati per curare gli animali<sup>146</sup>.

Alla pari di quanto fatto per i promotori di crescita e per la terapia di massa, l'UE impose anche ai Paesi terzi esportatori di rispettare il divieto di utilizzo di antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo. Questa disposizione è stata recentemente regolamentata dalla Commissione Europea con l'approvazione del Regolamento delegato 2023/905<sup>147</sup>.

Uno degli ultimi provvedimenti adottati in Europa è rappresentato dalla risolu-

zione legislativa, approvata il 1° giugno 2023 dal Parlamento Europeo. La risoluzione invita gli Stati membri a colmare le lacune esistenti in materia di sorveglianza e monitoraggio nei confronti del fenomeno dell'AMR e invita la Commissione Europea a valutare le malattie animali causate da batteri resistenti agli antimicrobici ed accertare l'eventuale necessità di elencarle nel Regolamento 2016/429<sup>148</sup>.

In Europa e in Italia negli ultimi anni sono stati adottati altri provvedimenti legislativi a latere che hanno permesso di fare notevoli passi avanti nella riduzione del consumo di antibiotici. Ad esempio in Italia meritano di essere citati: il Decreto Legislativo 193/2006<sup>149</sup> che introdusse nella nostra legislazione, tra le altre cose, il divieto di fornire medicinali veterinari senza prescrizione medico-veterinaria (art. 76); l'obbligo della tenuta di un registro dei trattamenti, al fine di poter eseguire la tracciabilità dei farmaci (art. 79); e l'autorizzazione alla tenuta di una scorta di farmaci in allevamento sotto la responsabilità di un medico veterinario (art. 80). Inoltre fu approvata una normativa tesa ad elevare gli standard di benessere animale in allevamento<sup>150</sup> e l'applicazione di adeguate misure di biosicurezza aziendale<sup>151</sup>.

Benessere e biosicurezza sono elementi fondamentali per mantenere gli animali in salute, prevenire le malattie e ridurre la quantità di antibiotici utilizzati in allevamento. Oltre al benessere e alla biosicurezza un'altra azione considerata importante per la prevenzione è rappresentata dalle vaccinazioni e a tale proposito una recente raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea evidenzia la necessità di sostenere la ricerca e lo sviluppo di nuovi vaccini per i patogeni associati alla resistenza antimicrobica<sup>152</sup>.

Nel 2015 la Commissione europea iniziò a predisporre le Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria<sup>153</sup> e lo stesso venne fatto a livello nazionale<sup>154</sup>. L'ultima Linea guida pubblicata in Italia è relativa all'uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento bovino da latte<sup>155,156,157</sup>. Inoltre per meglio controllare l'appropriatezza delle prescrizioni dei farmaci il 16 aprile 2019 in Italia fu resa obbligatoria la ricetta elettronica veterinaria, che permette attraverso un sistema digitale la tracciabilità dei medicinali veterinari e le quantità e modalità di consumo<sup>158</sup>. Questo nuovo strumento permetterà un serio monitoraggio dei dati di vendita degli antimicrobici nel settore veterinario<sup>159,160</sup> e permetterà di alimentare il sistema europeo di raccolta dati creato da EMA<sup>161,162,163</sup>.

Per meglio aiutare gli Stati membri nella gestione del rischio e a valutare l'efficacia dei loro sforzi tesi ad ottimizzare l'uso degli antimicrobici, il WOHAI ha pubblicato una serie di raccomandazioni per un corretto monitoraggio delle quantità di antimicrobici utilizzati negli animali da produzione alimentare<sup>164</sup> e per gli animali acquatici comprese le specie allevate a scopo ornamentale<sup>165</sup>.

Secondo i dati pubblicati da EMA in questi ultimi anni in Europa si sono raggiunti grandi successi. Dal 2011 al 2020 le vendite sono calate del 43% nei 31 Paesi coperti dal rapporto e l'Italia ha ottenuto una lusinghiera riduzione del 51%<sup>166,167</sup>. Dati analoghi sono stati registrati anche nel 2021<sup>168</sup>. A novembre 2022 è stata pubblicata la quarta relazione nazionale del Ministero della Salute contenente l'analisi e i trend delle vendite in Italia di antibiotici ad uso veterinario e i

risultati riportati sono in linea con quanto finora affermato<sup>169</sup>.

Nel 2019 l'Italia ha introdotto uno strumento, denominato Classy Farm, che permette di classificare gli allevamenti in funzione del benessere animale e dell'applicazione delle misure di biosicurezza e di biocontenimento basato, tra le tante cose, anche sul consumo del farmaco.

Il preoccupante fenomeno dell'antimicrobicoresistenza non deve però generare la convinzione che in veterinaria non si debbano curare le malattie infettive degli animali. A tale riguardo è preoccupante il dato che emerge da Eurobarometro 2022 dove è stato misurato il grado di consapevolezza dei cittadini europei sugli antibiotici e il 33% degli italiani è totalmente in disaccordo sull'uso degli antibiotici per curare gli animali. Questo atteggiamento, che ha poco di razionale, sarebbe in contrasto con l'etica medica.

Nonostante i risultati positivi ottenuti con il controllo degli antibiotici nella pratica clinica non si deve abbassare la guardia in quanto il consumo mondiale di antimicrobici in campo veterinario è ancora troppo alto. Inoltre, i buoni risultati ottenuti in alcuni Paesi possono essere vanificati da comportamenti impropri tenuti in altre parti del mondo. Ad esempio nonostante si sia registrata una forte diminuzione dell'uso di antimicrobici negli animali in regioni come Europa e Asia (-15%), Estremo Oriente e Oceania (-25%), è stato osservato un aumento in Africa (+45%) e in America (+5%)<sup>170</sup>. Tuttavia vi sono anche informazioni che contraddicono questi dati e alcuni ricercatori stimano entro il 2030 vi sarà un aumento del consumo di antimicrobici, probabilmente legato ad un incremento del numero degli animali allevati, e secondo questi ricercatori il continente asiatico sarà il maggiore utilizzatore mondiale<sup>171</sup>.

Il 1° giugno 2023 il Consiglio dell'Unione Europea ha emanato una Raccomandazione al fine di potenziare le azioni di contrasto nei confronti della resistenza antimicrobica. In questa Raccomandazione oltre ad indicare gli obiettivi da raggiungere in medicina umana entro il 2030, già descritti in precedenza, fissa come obiettivo per la veterinaria quello di ridurre del 50% le vendite complessive nell'UE di antimicrobici utilizzati negli animali d'allevamento e in acquacoltura entro il 2030 rispetto al 2019<sup>172</sup>.

Fino ad ora i piani di sorveglianza sull'antibiotico resistenza si sono basati su prelievi a campione in allevamento o in impianti di macellazione e lavorazione alimenti di origine animale.

Un aspetto finora non discusso è relativo alla sorveglianza dei batteri patogeni isolati nella diagnostica clinica. A livello nazionale, alcuni Paesi hanno sviluppato in autonomia dei sistemi di sorveglianza per la resistenza antimicrobica negli animali malati<sup>173</sup>. Tuttavia, questi sistemi sono frammentari in quanto non monitorano sempre le stesse specie animali, le stesse specie batteriche e gli stessi antimicrobici e non vengono utilizzate sempre le stesse metodiche di laboratorio e gli stessi criteri interpretativi.

La prima risposta italiana a questa questione fu fornita dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVE) nel 2017. Da quell'anno sul sito web di questo Istituto è stato pubblicato uno strumento interattivo, che mi ha

visto coinvolto nella sua costruzione, rappresentato da due report, uno pubblico e uno riservato ai medici veterinari<sup>174</sup>. Questo strumento riporta i dati sulla sensibilità batterica agli antimicrobici isolati a seguito di patologie nell'ambito dell'attività diagnostica sugli animali<sup>175,176,177,178</sup>. La metodica analitica utilizzata per la raccolta delle informazioni è rappresentata dalla Minima Concentrazione Inibente (MIC) che è un metodo standardizzato in grado di offrire informazioni comparabili a livello internazionale. Il report pubblico è ad accesso libero e riporta i dati a livello aggregato sui campioni provenienti dal Triveneto, territorio di competenza dell'IZSVE. Il report è interattivo e i dati possono essere filtrati selezionando la specie animale, la sindrome, il microrganismo, la Provincia o la Regione. Il report per gli utenti abilitati contiene invece i dati relativi all'allevamento o all'insieme degli allevamenti seguiti da un medico veterinario e solo lui può consultarne il contenuto. L'obiettivo di questo secondo report era quello di fornire al clinico informazioni sulla sensibilità dei patogeni batterici nei confronti dei principi attivi antimicrobici per sindrome, negli allevamenti da lui seguiti e nel singolo allevamento, che gli permettono di impostare una terapia appropriata basata su dati oggettivi.

### *Il fenomeno dell'AMR in agricoltura*

Il terzo settore che a partire dalla seconda metà del Novecento utilizzò gli antimicrobici fu quello agricolo<sup>179,180,181</sup>. Questi sono utilizzati per il controllo dei batteri patogeni su una varietà di colture molto maggiore di quanto si possa pensare<sup>182,183</sup>. Su *ProMED* del 29 giugno 2020 venne pubblicato un post relativo alla resistenza antimicrobica nel settore agricolo nei Paesi a basso e medio reddito tra il 2012 e il 2018<sup>184</sup> e il 5 ottobre 2020, sempre su *ProMED* venne pubblicato un post relativo all'eccessivo uso degli antimicrobici in agricoltura<sup>185</sup> e sull'influenza delle lobby commerciali del settore nello sviluppo della politica sull'antimicrobioco-resistenza<sup>186</sup>.

In agricoltura gli antimicrobici furono impiegati per combattere le malattie batteriche delle piante e per la conservazione del legname. Per esempio, la streptomina fu introdotta nella lotta del colpo di fuoco che colpisce le pomacee, inoltre sempre la streptomina e le tetracicline vennero usate contro la maculatura batterica dei pomodori e dei peperoni e il marciume molle delle patate.

C'è da dire che in Italia, e più in generale nell'Unione Europea, l'impiego degli antimicrobici come presidio fitoterapico oggi è vietato<sup>187</sup> in quanto non vi sono prodotti autorizzati. Tuttavia trovare su internet informazioni sui divieti e sui controlli eseguiti per verificarne il rispetto è praticamente impossibile.

Ma se in Europa l'uso degli antibiotici in agricoltura e silvicoltura è vietato non si può dire altrettanto nel resto del mondo. Nel 2019 *ProMED* annunciò che l'Environmental Protection Agency (EPA) statunitense aveva autorizzato l'uso della streptomina nel trattamento della malattia degli agrumi<sup>188</sup>. In base all'attuale superficie commerciale su cui vengono coltivate queste piante la quantità che fu spruzzata ammontò a oltre 428 tonnellate. Secondo gli oppositori, questa autorizzazione comportò un uso di questo antibiotico molto superiore all'im-

piego che se ne fa in medicina umana<sup>189</sup>. Per queste ragioni i Consumer Reports chiesero all'EPA di limitare la sua applicazione agli alberi infetti piuttosto che consentire l'irrorazione in campo aperto.

Il consumo di antibiotici in agricoltura è diffuso in molte parti del mondo e il documento, pubblicato su *CABI Agriculture and Bioscience* nel 2020, affermò che ogni anno ingenti quantità di streptomicina e di tetraciclina vengono spruzzate sulle colture di riso nel Sud-Est Asiatico<sup>190,191,192</sup>. Secondo gli esperti di sanità pubblica autorizzazioni come queste metteranno a rischio l'efficacia futura di questi farmaci. Di contro esperti del mondo agricolo sostengono che non ci sono prove a supporto della tesi che vi sia un trasferimento di geni di resistenza dai batteri fitopatogeni a patogeni umani<sup>193</sup> e sottolineano che nonostante l'uso diffuso di antibiotici, per oltre mezzo secolo, non sono mai stati segnalati effetti negativi sulla salute umana o impatti persistenti sull'ambiente<sup>194</sup>. Bisogna però riconoscere che l'uso di antibiotici in agricoltura è monitorato da un numero molto basso di Paesi rispetto al numero di quelli che lo monitorano in medicina umana e veterinaria e certe affermazioni dovrebbero essere supportate da evidenze scientifiche che non ho trovato.

### *Impegni politici internazionali per un approccio One Health*

Negli ultimi anni il problema della AMR è diventato una questione discussa ai massimi livelli politici in molti consessi governativi internazionali tra cui il G7<sup>195</sup> e il G20<sup>196,197,198,199</sup> tenuti a Berlino nel 2015 e nel 2017, nel G20 di Osaka del 2019, di Riyadh del 2020 e di Roma del 2021.

In tutti questi vertici i capi di stato dei Paesi più industrializzati hanno confermato il loro forte impegno nell'approccio One Health, che comprende tutti settori della salute umana e animale, nonché dell'agricoltura e dell'ambiente. In questo contesto hanno garantito che verranno sviluppati o riesaminati i piani d'intervento nazionali. In particolare verrà sostenuto il piano d'azione globale del WHO sulla resistenza agli antimicrobici. Inoltre questi governi si sono impegnati a migliorare la prevenzione delle malattie infettive e l'uso prudente di antibiotici. Altresì si sono impegnati a utilizzare antibiotici che impattano sulla salute umana solo per ragioni terapeutiche e sotto controllo medico, nel rispetto delle normative nazionali e dopo adeguata diagnosi individuale, e di aumentare la consapevolezza e la conoscenza dei loro cittadini sulle cause, sulla prevenzione e sul controllo della resistenza antimicrobica. I responsabili dei governi ribadirono che gli antibiotici nella medicina umana e veterinaria devono essere utilizzati solo su prescrizione di un medico e hanno concordato sulla necessità di rafforzare: 1) il monitoraggio, 2) la ricerca e lo sviluppo di nuovi antimicrobici, 3) lo studio di terapie alternative e di vaccini, e 4) di sviluppare test diagnostici rapidi (point-of-care). Infine si sono impegnati 5) a rafforzare il monitoraggio nazionale sulla sorveglianza della resistenza antimicrobica e del consumo di antibiotici nei rispettivi Paesi, e 6) hanno riconosciuto che la prevenzione e il controllo delle infezioni attraverso, l'igiene e la vaccinazione devono essere prioritarie nei sistemi sanitari per prevenire l'emergenza e contenere la diffusione dell'antimicrobicoresistenza.

### *Gli strumenti terapeutici alternativi agli antibiotici*

Prima di chiudere questo capitolo ritengo necessario fare una breve parentesi su due strumenti terapeutici che sono allo studio proprio con l'intenzione ridurre l'uso degli antibiotici. Mi riferisco ai batteriofagi e agli anticorpi monoclonali (mAb).

I batteriofagi sono dei virus che infettano esclusivamente i batteri e sfruttano l'apparato biosintetico di questi per effettuare la replicazione virale. Sono stati scoperti all'inizio del 20° secolo, ma le difficoltà di produzione e di conservazione hanno ben presto bloccato la ricerca a vantaggio di farmaci più semplici da produrre e conservare come gli antibiotici<sup>200</sup>.

Negli ultimi anni lo studio sui fagi è ripreso con forza e oggi sono ampiamente utilizzati nell'industria alimentare per controllare pericolosi patogeni come la listeria, la salmonella e la shigella. La loro peculiarità è quella di agire con una attività a spettro ristretto e ciò è particolarmente preziosa nell'industria lattiero-casearia, dove è richiesta precisione per rimuovere i patogeni, ma nello stesso tempo mantenere la vitalità dei batteri necessari alla caseificazione<sup>201</sup>.

Oggi in medicina la terapia fagica è sempre più vista come un'alternativa agli antibiotici e la ricerca è ripartita e vi sono più di una dozzina di studi clinici in corso in fase 1 e 2<sup>202,203</sup>.

Il secondo strumento a disposizione come alternativa agli antibiotici è rappresentato da mAb. I batteri rappresentano bersagli ideali per la terapia con mAb e se oggi ci sono solo tre mAb approvati, due che bloccano la virulenza del *Bacillus anthracis*<sup>204</sup> e uno che riduce la frequenza di recidiva del *C. difficile*<sup>205</sup>, si ritiene che nel prossimo futuro avranno un ruolo importante nella terapia nei confronti di altri patogeni batterici.

La caratteristica che accomuna questi due nuovi strumenti e li penalizza per l'impiego clinico rispetto a molte classi di antibiotici è il fatto di essere dei farmaci a spettro ristretto e come tale il loro utilizzo deve essere preceduto dall'identificazione degli agenti patogeni responsabili dell'infezione. Questo aspetto pone un ostacolo alla loro introduzione in clinica e la sfida futura è la necessità di innovazione nella diagnostica rapida.

Per concludere si può affermare che la strategia contro l'antibioticoresistenza si basa su quattro asset: 1) uso appropriato degli antimicrobici, 2) ricerca di nuovi antibiotici e nuove forme di terapia, 3) prevenzione e razionale gestione sanitaria, 4) condivisione delle informazioni (big data). Molto si è fatto in questi anni, ma molto rimane da fare. Prima del Covid-19 l'antibioticoresistenza era la principale priorità nell'ambito della sanità pubblica, ora non si deve correre il rischio di perdere tempo, altrimenti in breve passeremo da una emergenza ad un'altra.

In conclusione, possiamo affermare che dalla metà degli anni Novanta molti passi sono stati fatti per contenere e risolvere questo grave problema. Se una critica si può fare è che il percorso è ancora troppo lungo e i progressi troppo lenti, ma si sa quando ci sono interessi economici è difficile fare prevalere la salute come bene primario.



## Tossinfezioni alimentari e sostanze tossiche veicolate da alimenti

*Nella storia delle malattie le tossinfezioni alimentari hanno occupato da sempre una posizione di rilievo e lo stesso si può dire ai nostri giorni. Tuttavia, rispetto al passato, oggi registriamo una evoluzione epidemiologica di questo fenomeno che coinvolge: l'eziologia, l'incidenza, la prevalenza e l'impatto sulla società.*

Secondo un rapporto del WHO del 2021, ogni anno in tutto il mondo, gli alimenti insalubri causano 600 milioni di casi di malattie con 420 mila decessi e il 30% di questi si verificano tra i bambini sotto i 5 anni di età<sup>1,2</sup>. Per usare una terminologia comune è bene precisare che tecnicamente viene classificato come focolaio di tossinfezione di origine alimentare un evento in cui almeno due persone contraggono la stessa malattia dallo stesso cibo o dalla stessa bevanda contaminata<sup>3</sup>.

Se proviamo a fare mente locale su quali malattie alimentari di origine oro-fecale, più di altre, hanno rappresentato in passato eventi drammatici e hanno contribuito al progresso della scienza medica e al miglioramento delle condizioni sociali della popolazione, la prima che ci viene in mente è senz'altro il colera.

### *La storia delle epidemie di colera*

Il colera è una malattia infettiva sostenuta dal batterio *Vibrio cholerae* che fino agli anni Trenta del XIX secolo era endemico e confinato al sub continente asiatico. Con il movimento delle persone dalle colonie britanniche dell'India verso occidente, il microrganismo e la malattia arrivarono in Europa dove il forte inurbamento, le condizioni di indigenza e le carenze igieniche in cui viveva la maggior parte della popolazione, rappresentarono il catalizzatore della sua diffusione in tutto il continente<sup>4</sup>. Molte famiglie furono colpite da lutti e anche la mia ha una storia in questo senso. Il mio trisavolo, Bernardo Vicenzoni, il 16 aprile 1820 fu incaricato dalla Deputazione comunale all'esercizio della medicina a beneficio dei poveri presso la condotta medica flebotomica di Sommacampagna di Verona e nello svolgimento della sua professione contrasse il colera nel corso dell'epidemia del 1836, che a Sommacampagna in poco più di un mese causò 90 decessi, lui compreso.

Come sempre accade gli eventi drammatici portano lutti, dolore e tristezza, ma spesso danno anche un forte impulso al progresso. In questo caso le epidemie di colera del XIX secolo influenzarono e rafforzarono il pensiero dei sostenitori della disciplina della medicina sociale e dell'igiene pubblica. Fu così

che in Inghilterra nel 1848, come risposta alle epidemie di colera che colpirono la città di Londra ad ondate successive a partire dal 1931<sup>5</sup>, venne emanato il “Public health act”<sup>6</sup>; questa fu la prima riforma sanitaria emanata in Europa. Essa fu scritta prima dell’avvento della rivoluzione microbiologica, avviata da Louis Pasteur, Robert Koch e altri alla fine dell’800<sup>7</sup>, ed aveva l’obiettivo di ridurre le disuguaglianze in ambito sanitario. La riforma includeva tutti i principali fattori condizionanti l’insorgenza di malattie infettive trasmissibili su cui si sarebbe dovuto intervenire, come: povertà, condizioni abitative e igiene ambientale, reti fognarie, igiene alimentare e potabilità dell’acqua. Inoltre affermava che tutte le persone dovevano essere trattate allo stesso modo per una questione di giustizia sociale e che lo Stato era responsabile della salute dei propri cittadini e avrebbe dovuto proteggerli emanando leggi e regolamenti. Uno degli aspetti affascinanti di questa riforma fu la sua attenzione all’organizzazione della sanità pubblica, realizzata attraverso l’istituzione di comitati sanitari nazionali e locali e la nomina di ispettori e ufficiali sanitari.

La corrente di pensiero espressa nella riforma sanitaria inglese si diffuse e si affermò in tutta Europa e in Italia si concretizzò nel 1888 con l’approvazione della legge Crispi-Pagliani che rappresentò la prima riforma sanitaria dello Stato post-unitario<sup>8</sup>.

Grazie alle riforme politiche e agli investimenti pubblici, le condizioni igieniche delle popolazioni europee andarono gradualmente migliorando e ciò avvenne in coincidenza con i progressi sociali ed economici delle nazioni. A seguito di queste iniziative, eventi come quelli del colera del XIX secolo si fecero sempre più sporadici, ma le epidemie legate ad infezioni di origine oro-fecale non scomparvero; si trasformarono in focolai la cui origine, oggi, deve essere ricercata soprattutto nell’evoluzione dei sistemi di produzione degli alimenti, nel commercio globalizzato, nelle abitudini alimentari e sociali della popolazione e - da non sottovalutare - anche in una pericolosa ricerca, da parte dei alcuni, di un salutismo estremo non correttamente interpretato.

Ma torniamo alle epidemie di colera e ripercorriamo, come abbiamo fatto nei capitoli precedenti, gli eventi più significativi a partire dalla metà dell’ultimo decennio del secolo scorso facendoci aiutare dagli articoli pubblicati su *Eurosurveillance* e dai post di *ProMED*.

Il 9 settembre 1994 il governo albanese comunicò al WHO la comparsa di un focolaio epidemico di colera biotipo “El Tor” nella città di Berati, nella parte centro-meridionale del Paese. Durante questa epidemia vennero registrati 626 casi e 20 decessi<sup>9</sup>. L’indagine epidemiologica eseguita dalle autorità albanesi non evidenziò un alimento in particolare che potesse esserne la causa. L’unico fattore comune fu l’approvvigionamento idrico; l’interruzione della fornitura pubblica di acqua potabile e la successiva clorazione portò ad una brusca interruzione dei contagi. L’acqua è spesso la grande incriminata nelle tossinfezioni alimentari da colera e questa verità ci è stata insegnata da John Snow<sup>10</sup> nell’ambito della terza epidemia di colera che colpì la città di Londra nel 1854<sup>11</sup>.

Nello stesso periodo in cui si ebbero i focolai albanesi, anche sulla costa

sudorientale italiana si verificarono alcuni focolai di colera. All'inizio di ottobre 1994 in Puglia fu diagnosticato un piccolo cluster con 12 casi, ma per fortuna senza alcun decesso. Queste persone avevano mangiato calamari crudi lavati con l'acqua del porto e da questi cefalopodi e da campioni di acqua fu isolato un *V. cholerae* appartenente al sierotipo Ogawa, biotipo "El Tor", che era lo stesso isolato in Albania<sup>12</sup>.

Per l'indagine epidemiologica venne utilizzata la fagotipizzazione; questa è una metodica che era molto in auge in quel periodo e che permetteva di differenziare i vari sierotipi in sottotipi detti fagotipi e si basava sulla diversa sensibilità del microorganismo nei confronti di un pannello di batteriofagi<sup>13</sup>.

Attraverso lo studio dei fagotipi, i ricercatori attribuirono l'origine di questi due episodi alla movimentazione delle persone dalla regione del Mar Nero<sup>14</sup>. Questa provenienza li differenziava da quanto era successo negli anni Settanta quando invece la malattia era di derivazione africana.

Oggi il colera non è scomparso e se si esegue una ricerca in *ProMED* utilizzando come parola chiave "Cholerae" appaiono 1.558 post relativi a focolai di malattia nel mondo in un intervallo di tempo compreso tra il 30 gennaio 1996 e il 28 ottobre 2023, concentrati soprattutto in Paesi a basso reddito dell'Asia e dell'Africa dove i livelli igienici sono ancora molto carenti.

Gli ultimi gravi eventi epidemici risalgono al 2022 quando, nel corso della settima pandemia di colera, 80 Paesi segnalavano al WHO casi umani e di questi 44 riportarono 472.697 casi, con 2.349 decessi con un tasso di letalità del 0.5%<sup>15</sup>. Nel corso del 2023 il problema si ripresentò interessando in particolare il Mozambico<sup>16</sup> e tutto il corno d'Africa, dalla Somalia, all'Etiopia, al Kenya e al Sudan<sup>17,18</sup>.

### *Epidemie da Escherichia coli produttori di Shiga Tossina (STEC)*

Il colera è l'ultimo esempio di una epidemia di altri tempi quando la maggior parte dei prodotti alimentari venivano scambiati entro un piccolo raggio geografico e i pasti venivano consumati all'interno delle mura domestiche.

Oggi nei Paesi ad alto reddito la situazione è radicalmente cambiata. Negli ultimi tre decenni le malattie classificate come tossinfezioni alimentari hanno mutato tipologia e origine a seguito di alcuni fattori, tra cui lo sviluppo delle tecniche di conservazione degli alimenti che hanno permesso il commercio globalizzato. Infatti oggi più dei due terzi degli alimenti consumati in ogni Paese del mondo provengono da altre aree geografiche, spesso molto lontane tra loro<sup>19</sup>.

Oltre a questo fattore, le cause delle tossinfezioni alimentari al giorno d'oggi vanno ricercate nei cambiamenti socioeconomici e lavorativi della popolazione, che hanno determinato l'affermazione della ristorazione collettiva (mense aziendali, fast food, trattorie, ristoranti). Questi sono luoghi dove la maggior parte della popolazione occupata in ambito lavorativo consuma almeno un pasto al giorno. Un altro fattore determinante è stato l'inserimento della componente femminile nel mondo del lavoro. Questo fenomeno ha lasciato meno spazio alla preparazione tradizionale del cibo in ambiente domestico e ha indotto l'industria

agroalimentare alla produzione di cibi precotti (ready-to-eat), facili e veloci da preparare.

Oggi per fortuna il colera in Europa è solo un triste ricordo<sup>20</sup>, ma si sono affacciati altri patogeni e altre malattie, non meno pericolose; una di queste è l'enterite enteremorragica sostenuta da ceppi di *Escherichia coli* produttori di Shiga Tossina (STEC). Alcuni di questi ceppi possono causare nell'uomo una colite emorragica estremamente grave e il 5-10% delle persone malate, in particolare i bambini piccoli e gli anziani, possono sviluppare una grave complicanza renale denominata Sindrome Emolitica Uremica (SEU).

Questa malattia è sostenuta da una esotossina citotossica denominata Shiga tossina e fu descritta per la prima volta negli Stati Uniti<sup>21</sup>. La segnalazione riferiva di due focolai di un'insolita gastroenterite che aveva coinvolto almeno 47 persone in Oregon e Michigan da febbraio a marzo e da maggio a giugno del 1982. Fino a quel momento si conoscevano solo tre classi di *E. coli* che causavano diarrea e nessuna di loro causava una forma sanguinolenta e SEU come invece era avvenuto nel caso dei due focolai menzionati.

L'indagine epidemiologica rilevò che i pazienti avevano consumato presso la stessa catena di fast food dei panini contenenti tre ingredienti in comune: hamburger di manzo, cipolle reidratate e sottaceti. Dagli esami colturali eseguiti sui campioni di feci di 9 persone su 12 con sintomi e da un hamburger di manzo di un lotto sospetto, fu isolato un *E. coli* successivamente tipizzato come sierotipo O157:H7. Il focolaio fu associato al consumo di hamburger di carne di manzo poco cotti somministrati in questi fast food e per tale ragione la malattia venne comunemente chiamata "hamburger disease".

Il gradimento, soprattutto tra i giovani, di questi ambienti e di questo cibo favorì la diffusione della malattia anche in altri continenti e in altre nazioni. La prima segnalazione in Europa pubblicata su *Eurosurveillance* risale a gennaio 1996<sup>22</sup>. L'episodio in questione fu registrato in Svezia e si manifestò nel luglio del 1995 e coinvolse due fratelli con diarrea, dalle cui feci venne isolato l'*Escherichia coli* O157. Il focolaio si espanse e a fine ottobre 1995 vi furono fino a 10 segnalazioni a settimana. La maggior parte dei casi furono confermati dalla PCR e i ceppi batterici appartenevano tutti al sierogruppo O157. Alla fine di febbraio 1996, furono segnalati in totale 110 casi, 29 (26%) dei quali avevano sviluppato SEU, ma per fortuna non si registrò alcun decesso. La metà delle persone colpite aveva meno di 5 anni. Si ipotizzò che l'epidemia fosse stata causata da una fonte alimentare comune con una distribuzione a livello nazionale, ma nonostante le indagini epidemiologiche l'origine rimase sconosciuta.

Notizie più approfondite sulla STEC e sulla SEU sono presenti nella review pubblicata nel 2020<sup>23</sup> dove vennero trattati gli aspetti filogenetici dell'agente eziologico, venne chiarito il ruolo degli animali come serbatoio naturale del microrganismo e vennero indicate le sorgenti e le modalità di trasmissione dell'infezione. Inoltre vennero riportati concetti di patogenesi della malattia nell'uomo, i meccanismi di citotossicità della tossina, oltre ad aspetti diagnostici e terapeutici; l'articolo contiene inoltre una ricca bibliografia.

Oggi le nostre conoscenze su questo patogeno sono maggiori rispetto al passato e ci consentono di fare alcune riflessioni. Grazie alla ricerca, ad esempio, sappiamo che i bovini sono un importante serbatoio di *Escherichia coli* O157:H7<sup>24,25,26</sup> e di altri STEC patogeni per l'uomo. Essi sono commensali nel loro intestino, cioè non causano malattia nel bovino. Gli esseri umani contraggono l'infezione per via orale attraverso il consumo di alimenti contaminati da materiale fecale come: carne poco cotta, latte crudo e prodotti trasformati a base di latte crudo, vegetali o acqua. Infine vi è da segnalare che numerosi casi sono oggi associati a visite di bambini in fattorie didattiche per contatto diretto con animali o in maniera indiretta per imbrattamento delle mani con materiale infetto; mani che poi vengono portate alla bocca<sup>27</sup>.

Tra il 1996 e il 1997 su *Eurosurveillance* vennero segnalati molti piccoli focolai di infezioni da STEC e nel dicembre del 1997, questa rivista pubblicò un articolo che inquadrava bene il problema e suggeriva la necessità di dare una struttura in rete ai sistemi di sorveglianza che i vari Stati avevano attivato<sup>28</sup>. L'articolo riportò anche il numero di casi segnalati dal 1992 al 1996 in Europa e il Regno Unito era il Paese più coinvolto e questo era abbastanza scontato in quanto i britannici hanno abitudini culinarie e comportamenti sociali simili a quelle in uso negli Stati Uniti.

Il numero di focolai di STEC e con casi di SEU in Europa aumentarono a partire dal 2005 quando prese piede la vendita diretta di latte crudo da parte degli allevatori attraverso l'impiego di distributori automatici. Questa pratica rappresentò un parziale ritorno al passato; ricordo infatti che quando ero bambino, negli anni Sessanta, nel mio paese vi era una latteria dove la mattina ci si recava con una bottiglia e si comperava il latte crudo. Il latte della mungitura della mattina era conservato a temperatura ambiente in una vasca zincata coperta da un telo bianco e la lattaiia riempiva la bottiglia con un mestolo e un imbuto. Tornati a casa il latte veniva fatto bollire, pratica igienica indispensabile per tutelare la nostra salute nei confronti di infezioni zoonotiche come la Tuberculosis e la Brucellosi che in quegli anni erano molto presenti negli allevamenti di vacche da latte. A tale proposito, consultando i dati di archivio della sezione di Verona dell'IZSVe possiamo apprendere che nel 1964 il 43,4% degli allevamenti bovini e il 16,5% dei capi allevati in provincia erano infetti da Tuberculosis e il 36,4 % degli allevamenti bovini e il 9,1% dei capi erano infetti da Brucellosi<sup>29</sup>.

Ovviamente sono numeri impressionanti e sono qui riportati anche a dimostrazione dei successi dei piani di risanamento adottati in Italia a partire proprio dagli anni Sessanta del secolo scorso. Grazie agli sforzi dei servizi veterinari da un trentennio la provincia di Verona ha eradicato queste due malattie dagli allevamenti bovini e ovi-caprini.

Il commercio di latte crudo, così come descritto sparì alla fine degli anni Sessanta con la nascita dei centri latte, con l'avvento della pastorizzazione, con il confezionamento in tetrapak e con la vendita del prodotto, così confezionato, nei negozi di alimentari prima e poi anche nei supermercati. Il processo di pastorizzazione diede un fondamentale contributo ad inattivare i batteri patogeni presenti nel latte.

La richiesta del latte crudo si riaffacciò e si affermò nel primo decennio degli

anni Duemila<sup>30</sup> ed era motivata dalla ricerca da parte del consumatore di prodotti salutistici e dalla convinzione che il massimo beneficio lo si ottenesse con l'assunzione del latte senza trattamenti termici pensando così di mantenere il prodotto più "genuino e naturale". Non ultimo tra i motivi di preferenza vi era quello del sapore e su questo è indubbio che il latte crudo abbia caratteristiche organolettiche migliori rispetto a quello trattato termicamente. In altre parole, il consumatore percepiva il latte crudo come un prodotto benefico, genuino, sano e buono. Ma lo è veramente?

Oggi gli allevamenti di vacche da latte sono stati risanati dalla Tuberculosis e dalla Brucellosi, pertanto queste malattie non rappresentano più un pericolo, tuttavia il latte crudo assunto come tale risulta ancora a rischio per la possibile presenza di altri microrganismi patogeni per l'uomo tra cui un ruolo importante è stato assunto dall'*Escherichia coli*<sup>31,32,33</sup> e da altri STEC.

Negli Stati Uniti sono stati analizzati i dati del sistema di sorveglianza dei focolai di malattie di origine alimentare legati al consumo di latte non pastorizzato, inseriti dal 1998 al 2018. Da questa analisi è emerso che la maggior parte dei focolai si sono verificati in quegli Stati in cui la vendita di latte crudo è espressamente consentita dalla legge e i microrganismi coinvolti con più frequenza erano: il *Campylobacter*, il *Cryptosporidium*, l'*Escherichia coli* produttore della Shiga tossina, la *Listeria monocytogenes* e la *Salmonella enterica*<sup>34</sup>.

Negli anni Duemila quando il latte crudo riprese ad essere commercializzato molte furono le segnalazioni di STEC e casi di SEU nei bambini; a nulla valsero gli allarmi di pericolo lanciati dagli esperti in quanto ci fu una forte resistenza da parte degli allevatori e delle loro associazioni, che temevano di perdere una importante fonte di reddito, e da parte dei consumatori che credevano negli effetti salutistici del prodotto.

Ci vollero alcuni anni, molti casi di malattia, alcuni purtroppo con esito infuorto, del tutto evitabili, soprattutto di bambini, finché finalmente il 10 dicembre 2008, in Italia, dopo le segnalazioni di ulteriori casi di SEU, il Ministero della Salute emise un'ordinanza che obbligava i produttori ad affiggere in maniera chiaramente visibile sul frontale della macchina erogatrice l'indicazione "Prodotto da consumarsi dopo bollitura"<sup>35</sup>. L'ordinanza venne reiterata annualmente finché la norma divenne definitiva nel 2012 con l'approvazione di un decreto<sup>36</sup>. Grazie a questo intervento legislativo e grazie alla campagna di informazione ed educazione sui rischi sanitari, i casi di malattia si sono sensibilmente ridotti.

Purtroppo, tra gli agenti eziologici della malattia enteroemorragica e dei casi di SEU non esiste solo l'*E. coli* O157<sup>37</sup>, inoltre non sono solo gli alimenti di origine animale, come spesso erroneamente si crede, la fonte delle infezioni nell'uomo<sup>38</sup>. La dimostrazione di queste due affermazioni la troviamo nell'emergenza sanitaria che si verificò nella primavera del 2011 in Germania e che ebbe un giustificato clamore mediatico continentale. L'allarme fu lanciato da *ProMED* il 23 maggio 2011<sup>39</sup> e l'epidemia fu raccontata nell'editoriale del numero di giugno 2011 su *Eurosurveillance*<sup>40</sup> e riassunta su *ProMED* nel 2014<sup>41</sup>. L'evento ebbe ampio rilievo anche in Italia e il 24 maggio gli organi di stampa nazionali rilanciarono

la notizia “Paura in Germania: germe killer *Escherichia coli* fa le prime vittime”<sup>42</sup>.

Il batterio responsabile di questa epidemia fu un ceppo di *E. coli* sierotipo O104:H4 produttore di Shiga tossina, ma con caratteristiche particolari in quanto possedeva anche geni di virulenza tipici di *E. coli* enteroaggregativi<sup>43,44</sup>. Tra il 2 maggio e il 26 luglio 2011 - tanto durò l'epidemia - furono segnalati in totale 2.987 casi con 18 decessi di EHEC e 855 casi di cui 35 letali di SEU<sup>45</sup>.

In Italia non furono registrati casi di malattia, ma nonostante questo vi fu un coinvolgimento mediatico alla pari di quello registrato in tutta Europa. Il ricordo di questo evento è doveroso per le sue dimensioni, per la letalità, per la risonanza mediatica e anche perché furono fatti degli errori di cui è bene far tesoro per non ripeterli in futuro.

Amburgo fu la città dove si manifestò il primo caso e dei 16 Stati federali della Germania fu quella che ebbe la più alta incidenza di casi e di decessi. Le autorità tedesche fin da subito avviarono l'indagine epidemiologica per individuare la fonte dell'infezione e il 26 maggio 2011 fu comunicato alla stampa che l'epidemia era legata al consumo di cetrioli provenienti dalla Spagna. Dopo questo annuncio la Germania ne bloccò l'importazione e provvedimenti analoghi furono adottati in via precauzionale anche da altri Paesi europei. Peccato che pochi giorni dopo le autorità tedesche dovettero smentire la notizia. Dopo giorni di incertezza il 5 giugno 2011 fu finalmente identificata la vera origine dell'infezione. L'indagine epidemiologica rilevò che la fonte dell'agente patogeno che aveva causato l'epidemia era un lotto di semi di fieno greco, importato dall'Egitto<sup>46</sup> e fatti germogliare in Germania e i germogli erano stati mangiati crudi.

Questo lotto probabilmente era stato contaminato da materiale fecale<sup>47</sup> e la contaminazione poteva essere avvenuta a livello di azienda agricola, attraverso l'acqua di irrigazione, inquinata da escrezioni animali o umane. Oppure a seguito di pratiche igieniche scorrette da parte degli operatori che potrebbero essere stati portatori del microrganismo<sup>48</sup>. Questo evento ci permette di fare alcune considerazioni.

La prima considerazione è che vi furono approcci approssimativi nell'eseguire l'indagine epidemiologica. La fretta di individuare e comunicare ai media l'origine dell'infezione, prima di avere verificato tutte le possibili fonti, non ha di certo tutelato il consumatore e ha arrecato confusione e grave danno alle imprese erroneamente indicate come responsabili.

La seconda considerazione è che anche questa volta furono diffuse notizie imprecise ed in alcuni casi false. Infatti nel raccontare questo evento venne affermato che negli allevamenti di bovini e di suini si utilizzano spesso antibiotici potentissimi che non servono a guarire gli animali, ma solo a farli crescere più in fretta. Secondo l'autore dell'articolo questa pratica ha generato batteri resistenti agli antibiotici e questo fu la causa del mancato successo terapeutico e quindi delle morti di molte persone<sup>49</sup>. Questa notizia è imprecisa in quanto la somministrazione di antibiotici in dosi sub terapeutiche, come promotori di crescita, sono proibiti nell'Unione Europea dal 2006<sup>50</sup>. Questa falsa convinzione è presente anche nei cittadini europei e da una indagine di Eurobarometro del 2022 è emerso

che il 58% di loro ignora che l'uso dei promotori di crescita in Europa è vietato<sup>51</sup>.

La terza considerazione è rappresentata dalla convinzione da parte dei cittadini e dei media che il rischio di insorgenza di una tossinfezione sia legata esclusivamente al consumo di alimenti di origine animale, soprattutto carne, latte, uova. Questa è una opinione errata e l'EFSA nel 2013 pubblicò un documento nel quale ricostruì il rischio di tossinfezione attraverso la combinazione cibo/patogeno per il periodo compreso tra il 2007 e il 2011<sup>52</sup>. Il documento, prodotto escludendo i dati del focolaio VTEC O104 del 2011, mise in evidenza che le tossinfezioni non di origine animale furono la causa del 10% dei focolai, del 18% dei casi, dell'8% dei ricoveri ospedalieri e del 5% dei decessi. Inoltre il documento affermò anche che dal 2008 al 2011 vi era stato un aumento costante del numero di focolai segnalati, casi, ricoveri e decessi associati ad alimenti non di origine animale e questa tendenza si era verificata congiuntamente ad una diminuzione delle stesse voci associate all'assunzione di alimenti di origine animale.

L'incremento di epidemie da *Escherichia coli* O157:H7 legate al consumo di verdure a foglia verde è confermata anche da un recente articolo pubblicato su *Emerging Infectious Diseases*<sup>53</sup>.

Un altro esempio di tossinfezione da STEC non di origine animale furono i focolai registrati in Francia nei primi mesi del 2022. La notizia venne diffusa il 15 marzo da *ProMED* che annunciò che all'11 marzo 2022 vi erano stati 26 casi di SEU collegati ad una infezione da *Escherichia coli* e 2 bambini erano deceduti e che altri 22 casi erano sotto osservazione<sup>54</sup>. La fonte dell'informazione fu il Santé Publique France<sup>55</sup>. L'alimento incriminato in questo caso era una partita di pizze surgelate<sup>56</sup>. L'attenzione degli epidemiologi si concentrò sulla farina in quanto era considerata un veicolo raro, ma già segnalato in passato per la trasmissione del batterio<sup>57,58</sup>. Si ritenne che gli eventi fossero tutti legati alla pratica di riscaldare le pizze nel forno a microonde e che questa pratica non fosse in grado di raggiungere la temperatura e il tempo necessario per inattivare il microrganismo. Nelle settimane successive il numero di casi continuò ad aumentare e l'8 aprile funzionari della Santé Publique France confermarono che i casi erano saliti a 50 e di questi 48 erano stati causati da STEC O26 e 2 da STEC O103<sup>59</sup>.

La quarta considerazione è rappresentata dalla incapacità da parte delle istituzioni e della scienza di fornire informazioni sull'evento in maniera corretta. Spesso le notizie pur veritiere vengono comunicate in modo tale che possono essere percepite dal pubblico come sottovalutazione del problema o viceversa come pericolo eccessivo, grave e imminente.

Nell'aprile del 2021 l'EFSA, su mandato della Commissione Europea, pubblicò un rapporto scientifico che trattava la questione della valutazione e della gestione del rischio<sup>60</sup>. In questo rapporto furono analizzati i fattori che influenzano la percezione del rischio da parte del consumatore. Il rapporto fornì informazioni utili per lo sviluppo di strategie di comunicazione secondo quanto indicato nell'articolo 1, punto 2, del Regolamento 2019/1381 del Parlamento Europeo e del Consiglio Europeo, del 20 giugno 2019, sulla trasparenza e sulla sostenibilità della valutazione del rischio nella catena<sup>61</sup>.

Comunicare non è una cosa facile, per farlo è necessaria una solida esperienza, una riconosciuta autorevolezza e una chiara trasparenza e tutto ciò non si può improvvisare. La fiducia dei cittadini va costruita, coltivata e difesa<sup>62,63</sup>. Quello che è certo è che non si rassicura la popolazione sminuendo un rischio; meglio spiegare cosa si sta facendo per mitigarlo e avere il coraggio di riconoscerlo anche in condizioni di incertezza. Spetta poi all'individuo informato compiere scelte consapevoli. Il consumatore non lo si garantisce con comunicati enfatici o con interventi ad effetto mediatico; lo si tutela invece con il serio lavoro di ogni giorno svolto con scienza, trasparenza e responsabilità.

Per aiutare gli operatori sanitari l'EFSA nel 2023 ha pubblicato un documento contenente le Linee guida necessarie per fornire raccomandazioni pratiche e chiare per la comunicazione con il pubblico<sup>64</sup>. Queste raccomandazioni hanno lo scopo di promuovere interventi uniformi e adottare le migliori prassi comunicative durante gli incidenti connessi al consumo di alimenti o mangimi. Queste raccomandazioni elaborate attraverso la consultazione con la rete degli esperti sono disponibili tradotte in italiano sul sito del Ministero della Salute<sup>65</sup>.

#### *Altri patogeni batterici riscontrati in casi di tossinfezione di origine alimentare*

Oltre alle epidemie di ampie dimensioni fin qui descritte, ve ne sono altre che si presentano con maggiore frequenza con tanti piccoli o medi focolai; queste sono causate da microrganismi patogeni che possiamo definire storici come la salmonella e il campylobacter<sup>66</sup>.

Nel 2021 la raccolta e l'analisi dei dati sui casi di tossinfezione alimentare a livello dell'Unione Europea sono state influenzate dalla pandemia di Covid-19 e dalle misure di controllo adottate negli Stati membri. Tuttavia la tendenza dei dati non si discostò molto da quelli storici e la salmonellosi si è riconfermata tra le principali cause di tossinfezione alimentare in Europa. Nel 2021 furono registrati 773 focolai di salmonellosi umana legati al consumo di alimenti, con 6.755 casi di cui 1.123 hanno dovuto ricorrere alle cure ospedaliere e ci fu un decesso<sup>67</sup>.

Per il numero di focolai di salmonellosi registrati ogni anno in Europa e per le azioni di contrasto che furono adottate, vale la pena soffermarci ed approfondire alcuni aspetti di questa patologia. Per meglio capire facciamo un passo indietro e torniamo alla lettura di *Eurosurveillance* del 1996 quando nel numero di febbraio venne riportato un focolaio di tossinfezione da salmonella individuato in Francia tra novembre e dicembre del 1995<sup>68</sup>. Ricordare questo articolo è importante per il modo in cui venne gestito l'evento che dimostrò l'importanza della rete di sorveglianza epidemiologica europea denominata Salm-Net, che era diventata operativa nel gennaio 1994<sup>69</sup>.

Il 20 dicembre 1995, la rete nazionale di Sanità Pubblica Francese (Réseau National de Santé Publique) fu informata dal Centro di referenza nazionale per la salmonella e la shigella di un incremento dei casi umani con isolamento di *Salmonella dublin* tra novembre e dicembre 1995; si trattava di 25 casi sintomatici. Questa salmonella è tipica del bovino in cui ha la capacità di stabilire un'infezione persistente caratterizzata da uno stato di portatore asintomatico con periodi

intermittenti di batteriemia ed escrezione con le feci e disseminazione del microrganismo nell'ambiente<sup>70</sup>. La contaminazione ambientale da salmonella è la principale causa di inquinamento del latte durante le fasi di mungitura e il latte e i prodotti a base di latte crudo rappresentano la principale fonte di trasmissione dell'infezione all'uomo<sup>71</sup>.

Nello stesso periodo la rete di sorveglianza europea, Salm-Net, aveva diffuso la notizia di focolai di *Salmonella dublin* in Svizzera. Questa epidemia era stata attribuita al consumo di formaggio prodotto con latte crudo di vacca nella regione di Doubs nel dipartimento francese della Borgogna. La coincidenza di queste due informazioni suggerì che questo formaggio potesse essere associato ai focolai francesi. Questa ipotesi venne confermata dal legame riscontrato tra il fagotipo D43 di *Salmonella dublin* isolato dal formaggio responsabile dell'epidemia svizzera e i ceppi isolati da 21 pazienti francesi.

La gestione di questa epidemia dimostrò il valore delle reti di sorveglianza internazionali<sup>72</sup> come validi sistemi di allerta e dell'indagine epidemiologica come metodo indispensabile per risalire alle origini di una epidemia. Entrambi gli argomenti li abbiamo già trattati parlando dell'epidemia di colera in Albania e dell'*Escherichia coli* O104:H4 in Germania e avremo occasione di parlarne anche successivamente.

Il focolaio sollevò la questione della sicurezza del consumo di formaggio a base di latte crudo, aspetto che avevamo precedentemente trattato parlando del pericolo legato alla presenza di ceppi di STEC.

Questo focolaio fu causato da *Salmonella dublin*, ma i focolai umani più frequenti e più gravi segnalati negli anni successivi furono causati soprattutto da *Salmonella enteritidis* e *Salmonella typhimurium* che sono più spesso associati al consumo di uova e carne di pollo e maiale.

La rete di sorveglianza Enter-Net iniziò a operare all'inizio degli anni Novanta e da allora la *Salmonella enteritidis* ha dimostrato di essere il principale sierotipo identificato nell'Europa occidentale<sup>73,74</sup> e per questo motivo è stata particolarmente attenzionata dalle istituzioni pubbliche europee.

Per ridurre il rischio di focolai di *Salmonella enteritidis* associati al consumo di uova<sup>75</sup> furono suggeriti due approcci: uno basato sul risanamento degli allevamenti di ovaiole, l'altro sull'educazione sanitaria dei consumatori.

I Paesi Bassi in questo furono dei precursori e a partire da marzo 1989 attivarono un piano di risanamento da salmonella degli allevamenti di galline ovaiole. Il piano prevedeva l'attuazione di un programma nazionale congiunto tra governo e industria avicola. Successivamente, a seguito dell'approvazione della direttiva sulle zoonosi da parte dell'Unione Europea<sup>76</sup> nel piano di risanamento olandese, venne inclusa anche la *Salmonella typhimurium*.

Per arrivare ad un provvedimento organico per il risanamento degli allevamenti avicoli all'interno dell'Unione Europea bisogna aspettare il 2010 con l'approvazione del Regolamento 200/2010 che aveva come obiettivo la riduzione della prevalenza dei sierotipi di Salmonella nei gruppi di riproduttori adulti della specie *Gallus gallus* con la finalità di costituire gruppi di ovaiole indenni da questo patogeno<sup>77</sup>.

Nel 2006 su *Eurosurveillance*<sup>78</sup> venne annunciato uno studio eseguito da EFSA<sup>79</sup> che aveva l'obiettivo di verificare la prevalenza dell'infezione negli allevamenti di ovaiole nell'Unione Europea.

I risultati dello studio mostrarono che il 20% di tutti gli allevamenti di ovaiole presenti sul territorio dell'Unione Europea erano batteriologicamente positivi per *Salmonella enteritidis* e/o *Salmonella typhimurium* e che la presenza di una qualsiasi altra specie di salmonella era del 31%. Ovviamente vi erano differenze tra gli Stati Membri, alcuni Paesi erano negativi, mentre altri avevano fino all'80% di allevamenti infetti. La relazione finale fu pubblicata nell'ottobre 2006 e i risultati furono utilizzati per fissare gli obiettivi di riduzione della prevalenza di salmonella nei gruppi di galline commerciali dell'Unione Europea secondo le specifiche della Commissione<sup>80</sup>.

Da allora le salmonelle sono oggetto di monitoraggio obbligatorio nei vari Stati dell'Unione Europea come previsto dalla Direttiva dell'UE sul controllo delle zoonosi 99/2003/CE. Direttiva che fu recepita dall'Italia con il D.Lgs. n.191/2006.

Dal momento del recepimento ogni Stato membro aveva il compito di ridurre annualmente il numero di allevamenti di galline ovaiole infette di una percentuale minima fissata a priori. Impostando riduzioni percentuali incrementali, l'obiettivo era quello di ottenere una riduzione maggiore negli Stati membri con i livelli di prevalenza più elevati fino a ridurla al 2% o meno<sup>81</sup>.

Gli obiettivi annuali di riduzione percentuale fissati per la salmonella nelle galline ovaiole erano del 10% se la prevalenza nell'anno precedente era inferiore al 10%; del 20% se la prevalenza era tra il 10 e il 19%; del 30% se la prevalenza era compresa tra il 20 e il 39 %; del 40% se la prevalenza era superiore al 40%<sup>82</sup>.

Con un secondo atto legislativo la Commissione Europea vietò l'uso degli antimicrobici per controllare la malattia e autorizzò l'impiego dei vaccini contro la *Salmonella enteritidis* il cui utilizzo divenne obbligatorio a partire dal 1° gennaio 2008 in tutti gli Stati membri con una prevalenza di infezione nelle galline ovaiole superiori al 10%<sup>83</sup>.

Grazie a questi piani e ai programmi di educazione sanitaria e di igiene alimentare, i casi di salmonellosi umana in UE diminuirono e nel report del 2020 questo patogeno fu superato come incidenza globale dal *Campylobacter jejuni*<sup>84</sup>.

Parlando di tossinfezioni alimentari non è possibile ignorare il rischio legato all'aumento del consumo registrato, in tutti i Paesi occidentali, di alimenti etnici. La prima segnalazione in tal senso la troviamo su *Eurosurveillance* del 2005<sup>85</sup> quando nel nord-est di Londra furono segnalati 195 casi di infezioni da *Salmonella*, 87 dei quali furono confermati come infezioni da *S. enteritidis* fagotipo PT1. Circa un quarto dei pazienti intervistati era stato ricoverato in ospedale per una notte o più. Dall'indagine epidemiologica venne evidenziato che il 60% dei pazienti avevano consumato doner kebab di pollo con salsa al peperoncino, maionese e insalata in un negozio etnico locale. I proprietari del negozio furono intervistati e si apprese che tre membri dello staff non stavano bene, ma avevano continuato a lavorare. Furono prelevati campioni organici da tutto il personale e

due su sei risultarono positivi alla salmonella dello stesso fagotipo che aveva causato l'epidemia. Inoltre furono prelevati trentotto campioni di cibo dal negozio e due campioni provenienti dalle abitazioni dei pazienti: 14 campioni risultarono positivi per *Salmonella enteritidis* appartenente allo stesso fagotipo.

Come abbiamo già avuto occasione di dire, la trasmissione dei patogeni alimentari non è prerogativa esclusiva degli alimenti di origine animale. L'ultimo esempio di focolaio epidemico plurinazionale di salmonellosi ha visto coinvolto il consumo di cioccolato<sup>86,87</sup>.

La notizia fu diffusa il 6 aprile 2022 dall'EFSA e dall'ECDC. Il focolaio fu causato da *Salmonella typhimurium* e si diffuse rapidamente in sette Paesi dell'UE e nel Regno Unito. Altre informazioni furono divulgate da *ProMED* l'8 aprile<sup>88</sup> e da Eusorveillance del 14 aprile<sup>89</sup>. Da queste fonti si apprese che l'alimento coinvolto era il cioccolato prodotto da un'azienda belga. La fabbrica fu chiusa e la ditta richiamò tutti i prodotti. Dal 7 gennaio al 18 maggio furono segnalati 324 casi, furono colpiti principalmente i bambini di età inferiore a 10 anni e il 41% di loro fu ricoverato in ospedale<sup>90</sup>.

#### *Rapporto tra Johne's disease (JD) e Crohn's disease (CD)*

A questo punto del racconto desidero fare una divagazione. Mi piace ricordare ciò che successe agli inizi degli anni Duemila perché fui molto coinvolto negli eventi sanitari che narrerò. Quanto successe non rappresentò una vera emergenza sanitaria, ma un serio allarme sì. Mi riferisco al sospetto che un microrganismo conosciuto come *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (Map) responsabile di una malattia dei bovini conosciuta come paratubercolosi o Johne's disease (JD) potesse essere l'agente eziologico di una malattia dell'uomo conosciuta come Crohn's disease (CD).

La paratubercolosi è una malattia infettiva contagiosa e fu descritta per la prima volta in Europa nel 1895 da Johne e Frothingam<sup>91,92</sup>. Essi dimostrarono la presenza di bacilli acido-alcool resistenti nell'epitelio intestinale di animali infetti e la classificarono come una forma atipica di tubercolosi. La malattia si manifesta con un disordine digestivo cronico che colpisce i ruminanti sia domestici (bovini, pecore, capre) che selvatici (cervi, caprioli). La malattia è caratterizzata da una enterite granulomatosa con diarrea incoercibile che provoca una progressiva perdita di peso dell'animale, fino alla morte.

Oltre ai mammiferi sopra indicati è stato dimostrato che questo microrganismo è in grado di infettare in maniera asintomatica anche i primati non umani<sup>93,94</sup>.

Nell'uomo una malattia con caratteristiche cliniche simili fu segnalata per la prima volta da Crohn nel 1932, presso il Mount Sinai Hospital di New York<sup>95</sup>, tuttavia la prima descrizione della malattia fu fatta da Dalziel nel 1913 presso la Western Infirmary di Glasgow<sup>96,97</sup>.

La somiglianza della sintomatologia clinica e delle lesioni anatomo-isto-patologiche tra le due malattie e, successivamente, a seguito della dimostrazione della recettività all'infezione dei primati non umani, fece sospettare che entrambe avessero la stessa origine eziologica<sup>98,99</sup>. A partire dagli anni Ottanta vennero

pubblicati molti lavori sulla epidemiologia, sulla patogenesi e sul legame tra le due malattie<sup>100,101</sup>, ma ad oggi la relazione non è ancora chiara<sup>102</sup>.

Fu Chiodini, nel 1984<sup>103</sup> a lanciare per primo l'ipotesi che le due malattie avessero la stessa origine eziologica. Il suo gruppo di ricerca isolò da tre pazienti umani con malattia di Crohn un *Mycobacterium* con caratteristiche biochimiche e colturali molto simili al microorganismo responsabile della paratubercolosi, infatti per crescere necessitava della presenza nel terreno di coltura di un supplemento chiamato *mycobactin*, lo stesso richiesto dal *M. paratuberculosis* e richiedeva fino a 18 mesi di incubazione per l'isolamento primario. Lo stesso autore nel 1989 rilanciò questa ipotesi dopo essere riuscito a riprodurre sperimentalmente la malattia in giovani capre inoculando un ceppo chiamato "Linda" dal nome della ragazza da cui era stato isolato<sup>104,105</sup>. Passarono ancora alcuni anni di apparente silenzio, poi sempre Chiodini e Rossiter nel 1996 ripresero ad esaminare la questione dell'associazione causale o consequenziale tra le due malattie e si ricominciò a parlare di zoonosi<sup>106</sup>. La storia della malattia come possibile rischio per la salute umana fu raccontata da Hruska e Sechi nel 2021<sup>107</sup>.

L'opinione pubblica apprese di questo nuovo pericolo il 25 gennaio 2000 quando su *The Guardian* John Hermon-Taylor, gastroenterologo, capo del dipartimento di chirurgia presso la St. George's Medical School di Tooting (Regno Unito), intervistato da Julia Hartley-Brewer, affermò in maniera perentoria che il *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* era ritenuto la causa del morbo di Crohn e che la pastorizzazione del latte alle temperature e con i tempi di contatto in uso non era in grado di garantire la completa inattivazione di tutti i batteri presenti. Quindi concluse che la malattia di Crohn era collegata alla malattia di Johne e si trasmetteva soprattutto con il latte<sup>108</sup>.

Le vacche con paratubercolosi clinica o in uno stadio di infezione subclinica avanzata possono eliminare piccole quantità di Map direttamente con il latte<sup>109,110,111</sup>, ma sono le feci la principale fonte del microorganismo. Infatti le feci di animali infetti possono contenere elevate quantità di batteri e in situazioni di scarsa igiene di stalla possono contaminare pesantemente il latte durante la mungitura<sup>112</sup>. Per tutti questi motivi è unanimemente riconosciuto che il latte rappresenta la principale fonte di contaminazione per l'uomo<sup>113</sup>.

Nei primi anni Duemila alcuni ricercatori dimostrarono che la pastorizzazione era in grado di ridurre la carica di Map nel latte di 4-7 logaritmi<sup>114</sup>, ma in caso di concentrazioni superiori non vi erano garanzie di inattivare tutti i Map presenti<sup>115,116</sup>.

In quegli anni si prospettò anche l'ipotesi che il Map potesse rimanere vitale nei formaggi a pasta dura prodotti con latte crudo, come il Parmigiano Reggiano e il Grana Padano, e nel 2019 uno studio italiano verificò questa ipotesi attraverso un "challenge test" microbiologico. Questo studio dimostrò che il riscaldamento della cagliata a 53 °C per 20 minuti, come prevede il disciplinare di produzione, non influiva sulla sopravvivenza del Map, tuttavia fu osservata una significativa diminuzione della sua vitalità dopo la salatura in salamoia e inoltre si ebbe la completa inattivazione dopo tre mesi di stagionatura<sup>117</sup>. Questi risultati

sono molto importanti perché garantiscono la sicurezza dei formaggi tradizionali italiani a pasta dura prodotti con latte crudo.

Ma facciamo un passo indietro; dopo la pubblicazione dell'intervista fatta a Hermon-Taylor su *The Guardian*, la preoccupazione per questo patogeno da parte della Federazione internazionale dei produttori di latte (Fédération Internationale de Laiterie/International Dairy Federation, FIL/IDF) e delle istituzioni pubbliche europee aumentò in maniera vertiginosa.

Nel 2000, la Commissione Europea affrontò la questione del rischio zoonotico e venne pubblicato un documento interlocutorio in cui si affermava che “il collegamento non poteva essere confermato, ma nemmeno escluso”<sup>118</sup> promettendo di riaprire la discussione nel momento in cui fossero pervenuti nuovi e maggiori dati scientifici, cosa che ad oggi non è ancora avvenuto.

Ad accrescere la preoccupazione sul ruolo zoonotico del Map e del latte come veicolo di infezione vi fu la pubblicazione, sempre nel 2000, di un articolo di Naser che riportava la trasmissione dell'infezione di Map da una madre positiva al Crohn al neonato attraverso l'allattamento<sup>119</sup>.

Preoccupati della situazione la FIL/IDF il 27 gennaio 2001 organizzò a Bruxelles (Belgio) un seminario/simposio dal titolo: “On-Farm Control and Diagnosis of Paratuberculosis”<sup>120</sup> a cui partecipai. La preoccupazione per l'associazione internazionale dei produttori di latte era che la questione paratubercolosi potesse sfuggire di mano e generare panico tra i consumatori alla pari di quello che stava accadendo in quei mesi in Europa per colpa della “mucca pazza”. Se ciò fosse accaduto ci sarebbe stato un crollo dei consumi dei prodotti lattiero caseari mettendo in crisi l'intero settore.

Groenendaal e Zagmutt nel 2008 analizzarono le implicazioni ed il possibile impatto economico se fosse stato dimostrato un legame tra le due malattie<sup>121</sup>. I due autori delinearono tre scenari possibili: 1) il primo scenario presumeva che esistessero strategie di mitigazione del rischio molto efficaci; 2) il secondo prevedeva che la mitigazione potesse essere solo parzialmente efficace; ed infine 3) il terzo scenario delineava una situazione in cui la mitigazione del rischio fosse inefficace.

Il primo scenario presupponeva la dimostrazione di un nesso causale, ma senza rischio reale per la salute per l'uomo in quanto l'esposizione al Map sarebbe stato insufficiente a causare la CD. In questo caso fu prevista una reazione limitata o assente da parte dei consumatori, dato che il potenziale zoonotico in questa situazione era trascurabile.

Nel secondo scenario, con la dimostrazione di un collegamento tra le due malattie e quindi con un potenziale rischio per la salute umana, i consumatori nazionali non avrebbero avuto una forte reazione avversa nei confronti dei prodotti lattiero-caseari, rimanendo fiduciosi dell'efficacia delle strategie di mitigazione applicate dalle istituzioni.

Il terzo scenario presupponeva la dimostrazione di un collegamento tra Map e CD ed un rischio significativo per la sicurezza alimentare. In questo caso la reazione dei consumatori sarebbe stata forte e vi sarebbero state notevoli perdite da parte dell'industria del latte.

Per fortuna tutto questo rimase a livello teorico, ma rappresentò un forte stimolo ad intensificare la ricerca in tutti i settori: epidemiologici<sup>122</sup>, immunopatogenetici<sup>123</sup>, diagnostici<sup>124</sup>, di gestione e di certificazione degli allevamenti<sup>125,126</sup>.

Per quanto riguarda l'aspetto epidemiologico, nel primo decennio degli anni Duemila nei Paesi a maggiore vocazione zootecnica vennero condotte numerose indagini che dimostrarono che la paratubercolosi era ampiamente diffusa nel mondo e la prevalenza degli allevamenti infetti in alcuni casi era pari al 70%<sup>127,118,129</sup>. Tutto ciò nonostante che diverse nazioni avessero intrapreso programmi di controllo<sup>130</sup>. Uno dei primi studi sulla prevalenza della malattia in allevamenti di bovine da latte in Italia fu eseguito nel nord Italia nel 2011<sup>131</sup>. In questa indagine, attraverso un modello bayesiano, fu stimata la prevalenza vera degli allevamenti infetti e il risultato nelle due regioni fu praticamente sovrapponibile: 0.70 (0.50–0.87) per la Lombardia e 0.71 (0.54–0.87) per il Veneto. Questi valori erano molto vicini alle stime riportate in altri Paesi europei e del Nord America.

Alla pari della paratubercolosi anche il Crohn nello stesso periodo si stava affermando come una tra le più importanti malattie cronico-degenerative dell'apparato gastroenterico fino ad essere riconosciuta dalla comunità scientifica internazionale come un grave problema sanitario<sup>132</sup>.

La contaminazione degli alimenti di origine animali (latte e carne) fu ampiamente evidenziata<sup>133</sup> ma, nonostante ciò, la dimostrazione del legame eziologico tra le due malattie non riuscì a raggiungere un consenso tra gastroenterologi ed epidemiologi; pertanto l'ipotesi non fu mai completamente confermata o rigettata<sup>134</sup>.

Alcuni studi di metanalisi evidenziarono che il Map era isolato con maggiore frequenza in pazienti infetti da CD rispetto a pazienti controllo<sup>135,136</sup>, tuttavia altri ricercatori negarono questo legame<sup>137,138</sup> sostenendo che non vi erano sufficienti evidenze per sostenere o escludere che il Map fosse patogeno per l'uomo e che quindi fosse la causa del CD; per tali ragioni era necessario promuovere ulteriori ricerche per dirimere la questione<sup>139,140,141,142,143</sup>.

Nel 2011 la questione della presenza di Map in prodotti caseari italiani riacquistò vigore in seguito a dei vincoli commerciali imposti da alcuni Paesi, in particolare la Federazione Russa, l'India e la Repubblica Popolare di Cina. Queste nazioni imposero (direttamente in maniera esplicita o indirettamente in maniera implicita) dei vincoli relativi alla paratubercolosi per l'importazione di prodotti lattiero/caseari da Paesi terzi<sup>144</sup>. La possibilità di imporre questi vincoli è prevista dall'Accordo SPS (Sanitary and Phytosanitary Agreement) del World Trade Organization (WTO). L'accordo permette a ogni governo di assicurare il livello di protezione sanitaria che ritiene appropriato, evitando, tuttavia, che le misure prese siano utilizzate a scopo protezionistico. Infatti, l'accordo specifica che i vincoli devono essere supportati da evidenze scientifiche e possono essere adottati solo al fine di proteggere la salute umana, degli animali e delle piante e non gli interessi nazionali<sup>145</sup>. A seguito dei vincoli imposti da questi Paesi il Ministero della Salute italiano avviò una consultazione con le Regioni, con le Province Autonome e con il Centro di Referenza Nazionale per la paratubercolosi per

affrontare il problema e trovare delle soluzioni a questo ostacolo.

Il piano che venne proposto dal Ministero della Salute ed era stato elaborato dal Centro di Referenza Nazionale per la paratubercolosi e prevedeva la categorizzazione degli allevamenti in 6 qualifiche sanitarie certificate attraverso un sistema di controllo degli animali presenti in allevamento.

Io partecipai alla consultazione in qualità di esperto e manifestai delle perplessità sulla proposta in quanto, pur ritenendo il piano sufficiente per superare i vincoli commerciali imposti da questi Paesi, era a mio avviso insufficiente per avere un effetto sul controllo della malattia sul territorio, oltre che essere di difficile applicazione. Proposi in alternativa di attuare un piano simile a quello che avevamo avviato in Veneto a partire dal 2013. Il piano veneto prevedeva la verifica della contaminazione del latte alla stalla ed era eseguito dal servizio veterinario regionale. Il piano prevedeva il prelievo del latte di massa due volte all'anno, eseguito in concomitanza con un sopralluogo in allevamento di un medico veterinario incaricato di verificare lo stato clinico degli animali<sup>146</sup>. Sui campioni di latte veniva eseguita la ricerca del Map mediante la metodica real-time-q-PCR e questo esame era eseguito presso la sezione di Verona dell'IZSVe. L'obiettivo era di verificare il livello di contaminazione batterica del latte di massa. Se il test avesse registrato valori inferiori a  $10^4$ , i sistemi di mitigazione quali la pastorizzazione da un lato e la lunga stagionatura del formaggio dall'altro sarebbero stati sufficienti a garantire la salubrità del prodotto e la salute del consumatore. Nel frattempo si sarebbero potuti eseguire programmi di controllo/eradicazione degli allevamenti individuati infetti. I risultati del piano furono incoraggianti in quanto i livelli di contaminazione, quando presenti, erano sempre molto bassi e quindi ci trovavano nel primo scenario descritto da Groenendaal e Zagmutt nel 2008. Il piano veneto si interruppe nel 2016 per motivi economici, ma sono ancora convinto della sua bontà.

Il Ministero non considerò la mia proposta per timore di sollevare un polverone sul latte come alimento. Le Regioni accettarono il piano di certificazione proposto dal Ministero della Salute che fu approvato dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome nel 2013 e poi aggiornato nel 2022<sup>147,148</sup>.

Nel 2017, l'EFSA pubblicò un parere scientifico sulla categorizzazione della paratubercolosi alla luce del nuovo Regolamento 429/2016 sulla salute animale nel quale ribadì la discordanza dei pareri degli esperti sul potenziale ruolo del Map nell'eziologia della CD<sup>149</sup>. Sulla base di questo parere, l'UE nel 2018 adottò un regolamento in cui contemplò la paratubercolosi tra le malattie di esclusivo interesse animale verso le quali è prevista una semplice sorveglianza all'interno dell'Unione<sup>150</sup>. Fu così che la paratubercolosi e il suo aspetto zoonotico con il passare degli anni persero di interesse e oggi non se ne parla più se non all'interno dei congressi scientifici.

### *Tossinfezioni alimentari di origine virale*

Il XXI secolo è stato caratterizzato da altre epidemie di grandi dimensioni. Mi riferisco ad esempio ai focolai di norovirus e quelli di epatite A.

L'infezione da norovirus (NoV) è oggi una delle principali cause di gastroenterite acuta in tutto il mondo e spesso i focolai avvengono in ambienti semi-chiusi come case di cura, ospedali, scuole, navi da crociera e hotel. L'infezione di solito dura solo pochi giorni e si risolve senza danni permanenti ad eccezione dei casi in cui sono coinvolte persone fragili, immunodepresse, o in situazioni di comorbidità. L'uomo rimane l'unico serbatoio conosciuto responsabile della trasmissione che avviene per lo più attraverso la via oro-fecale; il cibo e l'acqua sono stati segnalati come i principali veicoli di trasmissione, anche se è riconosciuta la possibilità di trasmissione diretta da persona a persona<sup>151</sup>. Una revisione storica su questa malattia, contenente interessanti approfondimenti epidemiologici, è stata pubblicata nel 2021 sulla rivista *Viruses*<sup>152</sup>. In questo articolo si affermò che quasi il 20% di tutti i casi di diarrea acuta a livello globale era associato a questo virus con una stima di 685 milioni di episodi e 212mila decessi all'anno<sup>153</sup>, con un tasso di letalità dello 0,3%.

Nell'inverno 2002-2003 si registrò in Europa, ma soprattutto nei Paesi Bassi, Germania, Inghilterra e Galles, un incremento dei focolai di norovirus<sup>154</sup>. I dati sui focolai furono raccolti e diffusi da NoroNet<sup>155</sup>, network che raccoglie dal 1999 i dati di sorveglianza e di ricerca sulle infezioni da virus enterici.

Ulteriori epidemie furono registrate nel periodo autunno invernale tra il 2004 e il 2006 e nel 2016<sup>156,157</sup>. Molti di questi focolai erano collegati al consumo di frutti di bosco congelati, in particolare lamponi. La stessa cosa era avvenuta in Finlandia nel 1998<sup>158</sup> e in Svezia 2001<sup>159</sup>.

Particolarmente grave fu l'evento registrato nel marzo 2005<sup>160</sup>. Questo focolaio causò una malattia gastrointestinale in 298 tra studenti e insegnanti che avevano mangiato lamponi con fromage blanc in una mensa della scuola secondaria dell'Alta Loira in Francia. Inoltre, tra giugno e settembre dello stesso anno in Danimarca si verificarono sei focolai di infezione da norovirus collegati al consumo sempre di lamponi congelati, importati dalla Polonia, consumati in contesti di ristorazione commerciale con coinvolgimento di oltre 1.000 persone<sup>161</sup>.

Tuttavia non sono solo i frutti di bosco responsabili delle epidemie da Norovirus. Nel 2010 *Eurosurveillance* pubblicò un articolo in cui si segnalavano anche le ostriche come fonte di infezione<sup>162,163</sup>. La spiegazione di ciò è legata al fatto che tutti i molluschi bivalvi si nutrono filtrando grandi quantità di acqua e ciò può comportare un bioaccumulo di virus dall'acqua circostante, con possibilità di concentrazioni di norovirus anche molto alte<sup>164</sup>.

In tempi più recenti in Germania si verificò un vasto focolaio di norovirus di origine alimentare in alcune mense scolastiche, questo avvenne tra il 20 settembre e il 5 ottobre 2012. Complessivamente furono coinvolti 390 istituti scolastici in cinque stati federali e si registrarono quasi 11.000 casi di gastroenterite. Si trattava prevalentemente di scuole e strutture per l'infanzia che venivano fornite quasi esclusivamente da una grande società di catering. La Germania era appena

uscita traumatizzata dall'evento del 2011 sostenuto dallo STEC O104 e fu obbligata ad affrontare un secondo evento inatteso. Gli studi epidemiologici identificarono i piatti contenenti fragole come il veicolo più probabile dell'epidemia. I piatti erano stati preparati in diverse cucine regionali da un'azienda di catering e le fragole appartenevano ad un lotto importato congelato dalla Cina<sup>165</sup>. Questo focolaio esemplifica ancora una volta il rischio di comparsa di grandi focolai epidemici e come in questi il commercio globale giochi un ruolo fondamentale.

Queste epidemie di malattie gastrointestinali ad eziologia virale, legate al consumo di frutti di bosco congelati e contaminati, si sono verificate con una certa frequenza in Europa in quanto negli ultimi anni vi è stato un incremento della richiesta di alimenti confezionati che li contengono. Infatti da uno studio del 2006 condotto per conto della Commissione Europea emerse che il consumo dei frutti di bosco in UE aveva registrato un aumento di 4,5 volte tra il 1988 e il 2005<sup>166</sup>. Ciò era dovuto alla crescita del gradimento da parte dei cittadini europei nei confronti di frullati, gelati e yogurt preparati con fragole, more, mirtilli, ribes e lamponi. L'aumento della richiesta comportò un aumento dell'importazione di bacche congelate dalla Cina, Marocco e Serbia, mentre all'interno dell'UE due terzi della produzione era concentrata in Polonia<sup>167</sup>.

La norovirosi non è l'unica malattia infettiva epidemica trasmessa attraverso i frutti di bosco, una seconda malattia virale che, per l'importanza degli eventi che ha causato, merita di essere raccontata è l'epatite A (Hav).

Questa è una malattia soggetta a obbligo di denuncia in tutti i Paesi dell'UE/SEE e nel maggio 2013, l'Italia segnalò la comparsa di una serie di focolai che colpirono anche diversi turisti stranieri. Il virus dell'epatite A è un epatovirus della famiglia dei *Picornaviridae*.

Due revisioni sistematiche su questa patologia furono pubblicate nel 2021<sup>168,169</sup> e si stima che ogni anno si verifichino 100 milioni di infezioni da Hav con 1,5 milioni di casi sintomatici in tutto il mondo e che questi eventi siano responsabili di 15.000-30.000 decessi all'anno<sup>170</sup>; inoltre sempre il WHO stima che questo virus nel 2016 sia stato responsabile dello 0,5% della mortalità nel mondo dovuta ad epatite virale<sup>171</sup>.

Dal 1° gennaio 2013 al 31 agosto 2014, furono segnalati un totale di 1.803 casi di Hav solo in Italia. Il 70% delle persone colpite dovette ricorrere a cure ospedaliere e furono segnalati due decessi correlati. Le indagini epidemiologiche e microbiologiche indicarono che la maggior parte dei casi primari era dovuta al consumo di frullati o torte, con frutti di bosco congelati<sup>172,173</sup>. Inoltre tra il 2018 e il 2020 furono segnalati altri focolai di epatite A, in Svezia, in Austria<sup>174</sup> e in Germania<sup>175</sup> e le indagini epidemiologiche sui focolai e il sequenziamento dimostrarono come anche questi focolai erano tutti correlati al consumo di fragole congelate.

### *Le malattie parassitarie trasmesse da alimenti*

Finora abbiamo parlato di malattie batteriche e virali, ma quando si parla di tossinfezioni alimentari è giusto fare un accenno anche alle malattie parassitarie.

Macro e micro-parassiti sono integrati negli ecosistemi di tutto il mondo e

sono considerati elementi importanti della biodiversità. Anche in questo caso, come abbiamo visto in precedenza, esiste una interazione tra questi patogeni, le specie ospiti, e gli ecosistemi<sup>176</sup>. Negli anni con il continuo miglioramento delle condizioni igieniche, queste malattie nei Paesi occidentali si sono molto ridimensionate, sia in campo umano che veterinario; tuttavia sono ancora presenti in Paesi a basso reddito e vi sono casi isolati in Unione Europea. Per esempio, nell'ultimo report dell'EFSA viene ancora segnalata nell'uomo una malattia storica come la trichinellosi e pertanto vale la pena raccontarla.

Il parassita fu identificato e segnalato da Paget e Owen, nel 1835<sup>177</sup>, ma la descrizione del suo ruolo patogeno per l'uomo va attribuita a Friedrich Albert Zenker e fu pubblicata nel 1860. Fu soprattutto Rudolf Virchow, un patologo tedesco molto conosciuto in ambito medico sia umano che veterinario, che descrisse nel 1859 il ciclo vitale della *Trichinella spiralis* nel suino e le sue conseguenze zoonotiche<sup>178</sup>. Virchow fu anche un importante politico e fu un sostenitore dell'importanza dell'ispezione delle carni da parte dei medici veterinari e come politico ed igienista si prodigò per fare costruire a Berlino un macello comunale<sup>179</sup>.

La ricerca sistematica di questo parassita nei suini macellati in Italia fu introdotta con la circolare della Direzione Generale dei Servizi Veterinari n. 58 del 14 novembre del 1958 e iniziò ad essere effettuata sistematicamente dal 1959<sup>180</sup>. Fin dalla scoperta del parassita venne indicata come fonte di infestazione nell'uomo la carne di maiale o di cinghiale poco cotta. Tuttavia nel 1975 ci fu una novità che derivava dalla segnalazione di un'epidemia di trichinellosi umana accaduta a Bagnolo in Piano in provincia di Reggio Emilia e attribuita al consumo di carne equina importata dai Paesi dell'est che aveva coinvolto almeno 89 persone<sup>181</sup>. Questo evento, considerato allora inatteso, contribuì ad includere anche gli equini tra le specie da monitorare al macello.

Da questa segnalazione la maggior parte dei casi di trichinellosi umana in Europa fu associato al consumo di carne equina. Nel periodo 1975/1998 in Europa si verificarono 12 focolai di trichinellosi legati al consumo di carne equina che coinvolsero 2.800 persone e i focolai furono descritti nel 1998 su *Eurosurveillance*<sup>182</sup>. L'articolo mise in evidenza il gran numero di persone coinvolte rispetto al numero di solito contenuto dei casi legati al consumo di selvaggina. Il motivo di ciò deve essere ricercato nelle dimensioni della carcassa di cavallo che pesa tra i 200 e i 300 kg di peso morto e la carne può essere mangiata da centinaia di persone.

Il focolaio più importante di infestazione umana da trichinella in Italia fu quello che si verificò nel 1998 in Emilia-Romagna<sup>183</sup>. Il 28 gennaio, il proprietario di una macelleria di Piacenza acquistò quattro teste di cavallo macellate in Italia, ma provenienti da una partita di 27 animali importati il 22 gennaio dalla Polonia. Dopo la metà di febbraio, 92 persone manifestarono sintomi riferibili a infestazione da trichinella e 24 persone furono ricoverate in diversi reparti dell'ospedale locale con una sintomatologia ad eziologia sconosciuta. Le biopsie dai muscoli deltoidi di tre pazienti con sintomi gravi rilevarono la presenza di larve di trichine che furono identificate come *Trichinella spiralis*. Il gran numero di persone infestate può trovare una spiegazione nell'alta concentrazione di larve

presenti nella carne macinata, che veniva consumata cruda secondo ricette locali.

Da allora oltre ai suini cominciarono ad essere controllati anche i cavalli e grazie a questa misura di prevenzione i casi di trichinellosi umana si fecero sempre più rari, ma non scomparvero; infatti nel 2021 nel territorio dell'UE furono confermati ancora 77 episodi pari a 0,02 casi per 100.000 abitanti<sup>184</sup>. L'origine di questi focolai era da ricercare nei suini allevati allo stato brado e nei selvatici, tra cui cinghiali e volpi rosse. Nessuna infestazione da trichinella fu invece segnalata nel 2021 negli equidi domestici, come invece era avvenuto nel periodo 2017-2020.

Fino al 2015 la ricerca delle larve di trichinella era eseguita mediante il trichinoscopio, rappresentato da un microscopio ottico con il quale si osservavano le fibre muscolari del diaframma degli animali macellati per la ricerca del parassita. Questa tecnica era poco sensibile ed era influenzata dal livello di infestazione della carne e dall'attenzione posta dall'operatore durante l'esecuzione dell'esame. Fu così che nel 2015 venne sostituita in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea con un metodo molto più sensibile che prevedeva la digestione enzimatica del campione di muscolo in esame<sup>185,186</sup>.

Un'altra malattia parassitaria che nell'ultima decade del passato secolo ha allarmato i sevizi di vigilanza dei prodotti ittici è l'anisakidiosi. Questa è una malattia zoonotica che gli esseri umani contraggono attraverso il consumo di pesce crudo, affumicato a freddo, marinato, salato o poco cotto, infestato da larve di terzo stadio dei nematodi anisakidi<sup>187,188,189</sup>. Questa zoonosi parassitaria, se pur conosciuta da tempo, si affacciò all'attenzione solo negli anni Novanta del secolo scorso e ciò fu probabilmente dovuto al fatto che, in passato, il rischio di infestazione umana era confinato tra le popolazioni di Paesi a basso e medio reddito affacciati sul mare. Oggi i cambiamenti avvenuti nella società moderna hanno abbattuto i limiti geografici e le popolazioni a rischio si sono espanse e incrementando l'interesse nei confronti di questa parassitosi<sup>190</sup>.

Attualmente, si stima che in tutto il mondo vi siano più di 76.000 casi/anno di anisakidiosi umana e i Paesi europei con maggiori casi sono la Spagna e l'Italia<sup>191,192</sup>. Il primo caso europeo di anisakiasi nell'uomo fu descritto nei Paesi Bassi intorno al 1960 e fu correlato al consumo di aringhe crude<sup>193</sup>. In Italia, il primo caso umano fu descritto nel 1996<sup>194</sup>.

Questi parassiti possono generare reazioni allergiche, caratterizzate da orticaria o angioedema<sup>195,196,197</sup>. L'EFSA nel 2010 pubblicò un parere scientifico sul rischio di comparsa di forme allergiche a causa di infestazione di *Anisakis*, affermando che tutti i pesci d'acqua di mare e d'acqua dolce catturati in natura e consumati crudi o quasi crudi dovevano essere considerati a rischio di contenere larve vitali pericolose per la salute umana e che nessuna zona di pesca marittima poteva essere considerata esente<sup>198</sup>.

### *Segnalazioni di sostanze tossiche presenti negli alimenti*

Quando si parla di malattie di origine alimentare non ci si può limitare a descrivere solo gli agenti infettivi. A volte, e non raramente, le cause possono essere anche di natura tossica.

Storicamente l'evento più drammatico che si conosca di intossicazione alimentare accadde nella città della Prefettura di Kumamoto in Giappone, nel 1956<sup>199</sup>. Si trattò di una sindrome neurologica causata da accumulo di mercurio. Questo metallo si concentrò nei molluschi, nei crostacei e nei pesci della baia di Minamata entrando nella catena alimentare umana, causando una sindrome tossica negli abitanti del luogo. Le acque della baia erano state inquinate dai reflui contenenti metilmercurio rilasciato da un'industria chimica del posto a partire dal 1932 fino al 1968. In questo evento si contarono 2.265 casi riconosciuti ufficialmente e 1.784 vittime.

Venendo al periodo trattato in questi racconti, l'evento più eclatante di intossicazione alimentare accadde in Cina nel 2008, quando nella seconda settimana di settembre venne diffusa la notizia del ritrovamento di alti livelli di melamina in latte in polvere per lattanti e in altri prodotti lattiero-caseari di produzione nazionale. La melamina veniva aggiunta fraudolentemente al latte per neonati per aumentare i livelli proteici. La presenza di questo composto ebbe gravi effetti sulla salute dei neonati e dei bambini. Almeno 6 di loro morirono per grave insufficienza renale e più di 200.000 ebbero problemi renali e dovettero ricorrere alle cure ospedaliere<sup>200,201</sup>.

Valutati i rischi legati alla presenza di melamina<sup>202,203</sup>, al fine di tutelare la salute pubblica, la Commissione Europea emanò la Decisione 2008/798, del 14 ottobre 2008, che impose un controllo sul latte e sui prodotti lattiero-caseari importati dalla Cina<sup>204</sup>. In Europa e in Italia i controlli eseguiti permisero di individuare alcuni lotti inquinati. Ci furono dei sequestri, ma nel nostro Paese non si verificò una vera emergenza sanitaria.

Altre sostanze tossiche presenti negli alimenti<sup>205</sup> hanno lasciato un segno e meritano di essere ricordate; tra queste troviamo le diossine e i bifenili policlorurati (PCB). Queste sono sostanze chimiche tossiche che persistono nell'ambiente e si accumulano nella catena alimentare<sup>206</sup>. Uno degli esempi più recenti di questo fenomeno è rappresentato da quanto accaduto sul lago di Garda nel novembre del 2010. In quel mese nelle anguille pescate vennero evidenziati valori di PCB superiori ai limiti fissati dal Regolamento 1881 del 2006<sup>207</sup> e successive modifiche<sup>208,209</sup>. Queste sostanze sono idrocarburi aromatici clorurati, per lo più di origine antropica, particolarmente stabili e persistenti nell'ambiente e sono tossici per l'uomo, gli animali e l'ambiente stesso. Apparve da subito chiaro che l'origine della contaminazione era legato all'inquinamento dell'ambiente acquatico che può ricevere ed accumulare questi composti attraverso l'immissione di reflui industriali o per il dilavamento di suoli contaminati<sup>210</sup>. Data la loro natura lipofila e la bassa solubilità in acqua, queste sostanze sono adsorbite dai composti organici e bioaccumulate. La quantità di bioaccumulo negli organismi acquatici dipende fortemente dalla concentrazione di questi composti nell'ambiente e dalla percentuale di contenuto in grasso dell'organismo.

Oltre alle anguille furono controllati anche altri pesci lacustri - tra cui, l'agone, il coregone, il luccio, il persico e la tinca - ma in nessun di questi furono trovati valori anomali. Probabilmente questa differenza è legata alla quantità di grasso

di queste specie ittiche, che è molto inferiore rispetto a quello presente nelle anguille. Ulteriori informazioni sull'argomento sono reperibili nel sito Internet dell'EFSA<sup>211</sup> e nel Bollettino epidemiologico nazionale veterinario edito dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e Molise<sup>212</sup>.

Sulla base delle risultanze delle analisi e della valutazione del rischio, il 17 maggio 2011 il Ministero della Salute con un'ordinanza vietò di immettere sul mercato o commercializzare al dettaglio, per un anno, le anguille del lago di Garda<sup>213</sup>. Da allora ogni anno vengono ripetuti i controlli, confermando sempre la positività delle anguille, e in considerazione di ciò l'ordinanza è stata annualmente reiterata e ancora oggi permane il divieto.

Tutto ciò fu certificato anche da un documento della Giunta della Regione Veneto<sup>214</sup> che nel 2016, sulla base di un report dell'ARPA, confermò che l'inquinamento risultava diffuso in più punti del lago. Il documento affermava inoltre che la decontaminazione dei sedimenti da PCB non era ritenuta realizzabile in tempi brevi in quanto il tempo necessario per il ricambio teorico delle acque del Garda era stimato in un quarto di secolo. Per questo motivo, in assenza di ulteriori immissioni di inquinanti, le variazioni in termini di concentrazione avrebbero potuto essere apprezzate solo dopo svariati decenni e tanto probabilmente perdurerà il divieto di pesca delle anguille del Garda.

Certamente il valore economico del mercato dell'anguilla del basso Garda è qualcosa di marginale e quindi tutto sommato l'evento può essere considerato irrilevante se non fosse per la preoccupazione legata all'origine della contaminazione, mai individuata o comunicata. Tuttavia, come abbiamo già fatto osservare, l'impatto sociale di questa notizia non ha avuto il clamore di altri eventi simili registrati in Europa qualche anno prima, sempre in merito ad alimenti destinati all'alimentazione umana.

Il primo grande scandalo alimentare europeo legato alla presenza di diossina in cibi destinati all'alimentazione umana risale al 1999 quando in Belgio furono trovati carne di pollo, uova e prosciutti contaminati da PCB, precursore della diossina, che era presente in uno stock di grasso riciclato utilizzato nella produzione di mangimi. I primi riscontri della contaminazione risalgono al febbraio 1999, ma la notizia fu resa pubblica dal governo belga solo il 28 maggio; questo ritardo fu stigmatizzato a livello europeo. Gli allevamenti interessati furono più di 2.500 e questo evento provocò una grave crisi alimentare a livello nazionale<sup>215</sup>. Il governo belga riscontrò che le più alte concentrazioni erano presenti nel pollame, ma furono interessati anche i suini sia pur in misura minore. Lo scandalo della diossina rilevato nel 1999 non fu l'unico in Europa. Scandali analoghi causati dalla medesima fonte si registrarono anche nel 2008 e nel 2011. Particolare scalpore e sdegno destò il caso riscontrato in Germania nel 2011, quando fu accertato che la diossina trovata nelle carni di suino proveniva da mangimi a cui erano stati addizionati in modo fraudolento residui di olio biodiesel per aumentare il tasso proteico<sup>216</sup>.

Alla luce di tutti questi eventi la Commissione Europea chiese all'EFSA di esprimersi su questa questione<sup>217</sup>; nel 2018 l'Autorità europea pubblicò un parere

scientifico circa la valutazione della tossicità delle diossine e PCB diossina-simili nei mangimi e negli alimenti e sui rischi per la salute pubblica e degli animali connessi alla presenza di queste sostanze<sup>218</sup>.

Sullo stesso argomento il WHO nel 2005 approvò dei valori di riferimento<sup>219</sup> e attualmente ha avviato una fase di rivalutazione dei valori a suo tempo indicati; questo lavoro si sarebbe dovuto completare nel 2023. Recentemente anche la Commissione Europea ha approvato un regolamento che aggiornava i tenori massimi di diossine e PCB diossina-simili in alcuni prodotti alimentari<sup>220</sup>.

L'ultimo grande scandalo alimentare europeo è rappresentato dalle uova al fipronil. Siamo nell'estate del 2017 quando il sistema europeo RASFF lanciò l'allerta di uova prodotte in Olanda contaminate da un antiparassitario il fipronil (fluocianobenzpirazolo)<sup>221,222</sup>. Questo è un insetticida comunemente usato contro pulci, acari e zecche negli animali da compagnia, ma è vietato in animali destinati alla catena alimentare. Lo scandalo nacque dall'esistenza di un circuito illegale di commercio di insetticidi a base di fipronil utilizzati per la lotta al pidocchio rosso delle galline ovaiole, in quanto questo prodotto era molto più economico di quelli disponibili in commercio e legalmente registrati.

La Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti del Ministero della Salute italiano si affrettò ad informare la popolazione che queste uova non erano entrate sul territorio nazionale. Inoltre, la maggiore associazione dei produttori di carne avicola e uova comunicò che l'Italia è quasi autosufficiente nel fabbisogno di uova e quindi non vi era nessun rischio. Il Ministero della Salute il 31 luglio chiese agli assessorati alla Sanità delle Regioni e Province Autonome di effettuare delle verifiche sul territorio. Nonostante le prime dichiarazioni di estraneità, anche alcuni allevamenti italiani furono implicati nello scandalo. Il 21 agosto 2017 il Ministero della Salute comunicò che erano state accertate due positività su uova prodotte in Italia<sup>223</sup>. A seguito dei controlli si scoprì la presenza di un altro insetticida illegale, l'amitraz. Alla luce di queste evidenze la Direzione generale di sanità animale del Ministero della Salute il 28 agosto 2017 dispose un'attività straordinaria di controllo a tappeto sugli allevamenti di galline ovaiole per verificare la presenza di entrambi i farmaci e i risultati non furono confortanti.

A fronte di queste evidenze la Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione (DGISAN) e la Direzione generale della sanità animale e dei farmaci veterinari (DGSAF) del Ministero della Salute concordarono con le Associazioni della filiera avicola un piano di autocontrollo rafforzato negli allevamenti per la verifica della presenza di fipronil e amitraz nelle uova. Le Associazioni si impegnarono a promuovere presso i loro associati l'attuazione di questo piano che si andava ad affiancare ai controlli ufficiali effettuati dalle autorità pubbliche<sup>224</sup>. I risultati, riferiti al periodo 1° Settembre - 30 Novembre 2017 furono inviati all'EFSA che li utilizzò per produrre la relazione finale che fornisce un quadro completo della contaminazione delle uova e dei prodotti a base di pollame legati all'uso illegale di acaricidi negli Stati membri<sup>225</sup>.

Questo scandalo dimostrò la vulnerabilità della produzione agro-alimentare, messa in pericolo da alcuni allevatori disonesti che per interesse erano disposti

ad utilizzare prodotti illegali e che in questi casi il grande assente era l'etica. Nonostante questa amara considerazione bisogna riconoscere che a seguito di tutti questi eventi, a partire dallo scandalo della mucca pazza, l'Unione Europea ha sviluppato ed emanato una moderna normativa sulla salubrità degli alimenti che è tra le migliori a livello mondiale<sup>226</sup>.

## Nuovi strumenti per prevenire e combattere le epidemie

*Le emergenze sanitarie sono eventi che a volte coinvolgono piccole comunità e limitati settori economici altre volte possono avere un'estensione tale da interessare intere popolazioni o, come abbiamo visto nel caso del Covid-19, avere una diffusione mondiale.*

Questi eventi oltre a indurre lutti, dolore e tristezza sono spesso anche un eccezionale acceleratore di innovazione e modernità in quanto sono in grado di mobilitare risorse, idee e tecnologie e portare una ventata di progresso. Sebbene sia ancora prematuro delineare chiaramente il futuro del post Covid-19, è solo una questione di tempo e poi comprenderemo pienamente tutte le innovazioni che verranno messe in campo e che mi auguro saranno significative a livello dei cinque capisaldi della lotta alle emergenze sanitarie di origine infettiva, che sono: prevedere e prevenire i pericoli, sorvegliare il territorio, condividere le informazioni, rispondere rapidamente ed efficacemente al pericolo insorto

Dopo la pandemia di Covid-19 si è aperta un'ampia discussione su quali interventi dovessero essere sviluppati per far sì di non trovarci ancora una volta impreparati di fronte ad una tale catastrofe. A questa domanda alcuni scienziati e uomini politici hanno affermato che il modo migliore per affrontare le future emergenze pandemiche dovrebbe basarsi sul rilevamento e sul contenimento delle minacce infettive emergenti<sup>1</sup>. Questo tipo di approccio è suggerito anche in un rapporto predisposto congiuntamente dalla Banca Mondiale e dal WHO<sup>2</sup>. In questo documento venne lanciato un forte appello alle nazioni affinché intervengano per migliorare la sicurezza sanitaria puntando sui vaccini, sui farmaci e sui test diagnostici. Intendiamoci sono tutti strumenti importanti e corretti che abbiamo già in parte affrontato, ma c'è da osservare e da puntualizzare che in tutta questa discussione si parla troppo poco di come prevedere e prevenire questi eventi, eppure l'attuale pandemia ci dovrebbe aver insegnato che nessuna tecnologia, sia pur sofisticata, può salvarci una volta che l'epidemia si è manifestata<sup>3</sup>.

### *Prevedere e prevenire la comparsa di nuove epidemie*

Naturalmente oggi noi non possiamo sapere con certezza se la prossima epidemia emergerà dalle giungle dell'Africa sub-Sahariana o dalle foreste dell'Amazzonia o dai "mercati umidi" del Sud Est Asiatico. Come non possiamo sapere se la malattia sarà sostenuta da un patogeno emergente o riemergente in quanto il mondo dei microrganismi è dinamico e altamente imprevedibile. Una cosa è cer-

ta, nuove malattie continueranno a comparire e sappiamo che i luoghi a maggior rischio sono quelli dove le persone e gli animali selvatici vivono in ambienti in rapido cambiamento e con frequenti contatti tra loro<sup>4,5</sup>.

Nei capitoli precedenti abbiamo descritto alcuni determinanti ritenuti responsabili dell'insorgere delle malattie infettive epidemiche. In questo capitolo riprendiamo l'argomento affrontando il legame che si instaura tra le nostre abitudini sociali ed alimentari e queste epidemie<sup>6</sup>.

In molti Paesi a basso reddito dell'Africa, del Sud-Est Asiatico e del Sud America la popolazione, ancora oggi, per la propria sicurezza alimentare<sup>7</sup> fa affidamento sulla caccia o sull'allevamento in cattività anche di animali selvatici. Un lavoro pubblicato nel 2015 riporta che in alcune popolazioni rurali dell'Africa occidentale e centrale la carne di selvaggina fornisce l'80-90% delle proteine animali consumate e in aree abitate da diversi gruppi indigeni in Amazzonia contribuisce per oltre il 20%<sup>8</sup>.

Per avere un'idea quantitativa delle dimensioni di questo fenomeno è sufficiente ricordare che nel 2002 fu stimato che il prelievo annuale di animali selvatici dal bacino del Congo fu di 4,5-4,9 milioni di tonnellate di biomassa, mentre il valore corrispondente nel bacino amazzonico fu di 1,2 milioni di tonnellate<sup>9</sup>. Purtroppo, queste informazioni sono un po' datate, ma in ogni caso possono dare un'idea delle dimensioni del fenomeno che oltre a rappresentare un rischio sanitario per la trasmissione di microrganismi patogeni a carattere zoonotico, contribuisce a distruggere intere popolazioni di specie selvatiche tanto che oggi è riconosciuto come un grave pericolo per la biodiversità e per il rischio di estinzione di oltre 300 specie di mammiferi terrestri<sup>10,11,12</sup>.

Gli animali selvatici cacciati o allevati per uso alimentare vengono commercializzati all'interno di mercati che sono molto diffusi in Paesi a basso reddito delle aree geografiche già indicate. Dall'analisi della situazione rilevata e pubblicata nel 2021 emerge che numerosi mercati in tutto il mondo vendono animali selvatici vivi e loro prodotti, insieme ad animali zootecnici vivi e ai loro prodotti derivati<sup>13</sup>. La storia ci ha insegnato che in questi luoghi e con questa promiscuità il rischio di comparsa di eventi epidemici causati da virus di origine animale è molto alta.

In due articoli pubblicati nel 2020 e nel 2021 sono state messe in evidenza le specie di animali selvatici venduti in questi mercati nel mondo e il loro numero è impressionante<sup>14,15</sup>.

Già dopo l'influenza aviaria di Hong-Kong e dopo la SARS<sup>16</sup> era scontato prevedere che, in assenza di adeguati interventi di prevenzione, un'emergenza sanitaria si sarebbe ripresentata negli stessi luoghi con le stesse modalità, ma a parte provvedimenti tampone provvisori, legati all'emergenza, nulla fu fatto in maniera definitiva e il Covid-19 rappresentò la tragica conseguenza.

Vista l'efficacia della chiusura sia pur temporanea, di questi mercati e il divieto di vendita degli animali selvatici vivi, nel controllo delle malattie emergenti ad elevato potenziale pandemico, alcune autorità (per es. capi di influenti organizzazioni governative, organizzazioni senza scopo di lucro, esperti di salute pubblica) hanno chiesto il blocco permanente del commercio di animali selvatici in tutti i

mercati umidi in Cina e altrove.

Questo provvedimento non è pienamente condiviso<sup>17</sup> in quanto, vista l'estensione del fenomeno, il divieto completo rappresenterebbe un pericolo per la sicurezza alimentare di ampi settori di popolazione dei Paesi a basso reddito e il risultato sarebbe quello di innescare una reazione di resistenza, la cui conseguenza porterebbe allo sviluppo di un mercato illegale di questi animali che sarebbe ancora più pericoloso di quello legale.

Il sistema migliore sarebbe quello di regolamentare il funzionamento di questi mercati. Dopo lo scoppio della pandemia da Covid-19 le autorità cinesi nel febbraio 2020 vietarono la vendita di animali selvatici per il consumo alimentare<sup>18</sup> e nel luglio dello stesso anno annunciarono un piano per eliminare gradualmente tutto il pollame vivo dai mercati umidi<sup>19</sup>.

Dopo tre anni da questo evento, il 1° maggio 2023 in Cina entrò in vigore una legge sulla protezione della fauna selvatica<sup>20</sup>. Questa legge ampliò l'elenco delle specie animali protette e rese illegale la vendita e il consumo di carne di determinati animali, compresi i cani procione<sup>21</sup>. Tuttavia i divieti e i regolamenti spesso si scontrano con la cultura di un popolo. Infatti vi è un aspetto che limita l'efficacia di questi interventi ed è legato al fatto che in molte parti del mondo, e soprattutto nel Sud Est Asiatico, il cibo è considerato più nutriente e delizioso se cucinato con animali portati vivi al mercato e macellati al momento dell'acquisto<sup>22</sup>. Infine, un ulteriore limite è rappresentato dal fatto che la popolazione di queste aree possiede una bassa percezione del rischio di trasmissione delle infezioni attraverso questa modalità<sup>23</sup>.

Ecco, quindi, che la prevenzione delle gravi infezioni virali legate ai mercati umidi non è solo una questione scientifica, ma coinvolge anche considerazioni culturali e sociali. Cambiare la cultura e la tradizione di un popolo, affermata e consolidata nei secoli, non è un compito facile, anche se oggi si avvertono segnali positivi che provengono dalle nuove generazioni che sono più acculturate rispetto ai loro genitori e hanno meno legami con le tradizioni del passato.

Di fronte a ciò che è accaduto negli ultimi due anni tutti noi ci attendavamo una decisa presa di posizione delle istituzioni internazionali soprattutto del WHO. Purtroppo, pur conoscendo le cause, i rischi e i danni, si è rimasti ancora a livello di proposte.

Il WHO nel 2021 presentò una dichiarazione di intenti in cui raccomandava agli Stati di rafforzare la regolamentazione dei mercati umidi e scoraggiava l'introduzione e la vendita in questi luoghi di animali selvatici vivi<sup>24</sup>, senza dubbio un po' poco.

L'Unione Europea il 9 febbraio 2022 avviò una discussione con esperti internazionali per cercare di arrivare ad un trattato sul bando di questi mercati<sup>25</sup>.

Infine, il WHO nel 2022 organizzò in Germania, a Berlino, un summit, a cui parteciparono oltre 300 relatori provenienti da tutte le regioni del mondo, con l'obiettivo di rafforzare lo scambio di conoscenze, stimolare soluzioni innovative alle sfide sanitarie<sup>26</sup>. I punti chiave di questo summit erano di sviluppare sistemi sanitari solidi, collaborativi e coordinati, e di rafforzare la prevenzione delle pan-

demie alla fonte per ridurre i costi e difendere il clima e la biodiversità<sup>27</sup>.

Nel summit fu predisposta una bozza zero che rappresenta la base per negoziare un accordo per proteggere le nazioni e le comunità da future emergenze pandemiche<sup>28</sup>.

In campo veterinario da sempre l'assenza di malattie è un prerequisito per la salute globale, per lo sviluppo economico e la riduzione della povertà<sup>29</sup>, per la salubrità degli alimenti e la sicurezza alimentare<sup>30</sup>.

La FAO in un documento del 2009 affermò che 75% delle malattie infettive emergenti nell'uomo originano dagli animali e il 60% di queste sono delle zoonosi<sup>31</sup>, pertanto ridurre l'impatto delle malattie animali e gestire in modo appropriato le malattie emergenti, soprattutto le zoonosi, sono considerate le priorità per un sistema di allevamento sostenibile, per la gestione della fauna selvatica, e per la gestione degli animali da compagnia.

In medicina veterinaria gli interventi per prevenire le malattie infettive sono stati molto ampi e incisivi a livello globale e per questo motivo vale la pena ripercorrere le iniziative adottate nel tempo.

In veterinaria esiste un organismo internazionale regolatorio per la sanità animale rappresentato dal World Organisation for Animal Health (WOAH) che ha sede a Parigi (Francia)<sup>32</sup>. La mission di questa organizzazione è quella di individuare i livelli e le regole di sanità animale che condizionano lo scambio a livello internazionale di animali vivi e loro prodotti. Inoltre ha il compito di fissare i criteri di certificazione ufficiale per dimostrare il raggiungimento di questi livelli.

A tale proposito il 20 maggio 1999 l'Assemblea generale del WOAHA adottò una risoluzione che fissò i criteri in base ai quali i Paesi membri o loro zone potevano essere certificati indenni da alcune malattie infettive degli animali. Queste condizioni sono oggi elencate nel Capitolo 1.3 del Terrestrial Animal Health Code<sup>33,34</sup> e le malattie considerate in questo Codice sono quelle altamente patogene o diffuse per il bestiame o per l'uomo.

L'inclusione di una malattia, infezione o infestazione, nell'elenco del WOAHA fu definita seguendo i seguenti criteri: 1) è stata dimostrata la diffusione internazionale dell'agente patogeno (attraverso animali vivi o loro prodotti, o mediante vettori); 2) almeno un Paese ha dimostrato essere indenne o di essere prossimo a raggiungere questo stato sanitario nei confronti di una malattia in grado di colpire una popolazione di animali sensibili; 3) esistono mezzi affidabili di rilevamento e diagnosi che permettono di distinguerla da altre malattie, infezioni o infestazioni ed è disponibile una definizione precisa del caso; 4) è stata dimostrata la trasmissione naturale all'uomo e l'infezione umana è associata a gravi conseguenze; inoltre, 5) è stato dimostrato che la malattia ha un impatto significativo sulla salute degli animali domestici a livello di Paese o zona, tenendo conto della gravità dei segni clinici, comprese le perdite di produzione diretta e la mortalità; infine 6) vi è l'evidenza scientifica che la malattia avrebbe un impatto significativo sulla salute della fauna selvatica.

Anche l'Unione Europea legiferò in tema di riconoscimento di territori liberi da malattie infettive trasmissibili degli animali e nel Regolamento 2021/620 li

ha elencati<sup>35</sup> e recentemente aggiornati attraverso il Regolamento 2022/1218<sup>36</sup>.

Inoltre, l'Unione Europea nel 2008, grazie a un progetto finanziato dal settimo programma quadro, ha creato un database ad accesso aperto in cui vengono messe in evidenza le lacune e le sfide nel controllo delle malattie infettive negli animali e vengono segnalate le nuove strategie diagnostiche, terapeutiche, vaccinali e di controllo, con l'obiettivo generale di ridurre il costo globale delle malattie animali<sup>37,38</sup>.

Se gli scambi internazionali di animali vivi vengono regolamentati dal WOAH, nel settore alimentare le regole internazionali per il commercio vengono fissate dalla FAO e dal WHO attraverso il *Codex Alimentarius*<sup>39</sup>. Questo strumento detta gli standard alimentari internazionali e le linee guida che contribuiscono alla sicurezza, alla qualità e all'equità del commercio alimentare internazionale, con il fine di proteggere la salute dei consumatori ed eliminare gli ostacoli al commercio, rappresentando la base per la legislazione sanitaria dei singoli Stati.

Recentemente è stata pubblicata l'edizione 2023 del *Codex Alimentarius* che contiene i "Principi generali di igiene alimentare". Questo documento delinea le misure di igiene e dettaglia i protocolli di sicurezza che gli operatori del settore alimentare (OSA) devono adottare in ogni fase della produzione. Inoltre, fornisce una base solida alle autorità di vigilanza per monitorare la sicurezza e la qualità degli alimenti<sup>40</sup>.

### *Sorvegliare il territorio e condividere le informazioni*

Prevedere e prevenire sono interventi fondamentali, ma non sufficienti in quanto, nonostante la valutazione del rischio e l'impegno per prevenirlo, la possibilità di introdurre in un territorio un agente infettivo con potenziale epidemico esiste sempre.

In vari punti di questi racconti abbiamo parlato dell'importanza dei sistemi di sorveglianza necessari per controllare la diffusione delle malattie emergenti e per intervenire precocemente. Per approfondire questo argomento e dimostrare le criticità dell'attuale organizzazione sanitaria utilizzerò come esempio un articolo pubblicato a febbraio del 2021 e in contrapposizione un evento accaduto nel 2011 in nord Europa.

Nel novembre del 2019 un bambino di 4 anni fu ricoverato in un ospedale milanese con tosse e rinite. I medici sospettarono un'infezione da morbillo, ma il tampone fatto il 5 dicembre diede esito negativo. Il bambino guarì e non ci furono ulteriori approfondimenti e pertanto l'evento rimase senza diagnosi eziologica. Solo dopo lo scoppio del Covid-19 i ricercatori di quell'ospedale eseguirono sugli stessi campioni -esaminati in precedenza e conservati in laboratorio- l'analisi per il coronavirus che diede esito positivo e il caso fu pubblicato nel 2021 sulla rivista *Emerging Infectious Diseases*<sup>41</sup>.

Riporto questa segnalazione in quanto dimostra la presenza del virus sul nostro territorio almeno un mese prima della segnalazione delle autorità cinesi e 3 mesi prima del primo caso autoctono registrato in Italia avvenuto il 21 febbraio 2020. Sempre nello stesso articolo venne riportata l'informazione che l'Istituto

Superiore di Sanità attraverso una indagine a ritroso aveva rilevato tracce del virus nelle acque di scarico di Milano e Torino prelevate a dicembre del 2019<sup>42</sup>. In letteratura ci sono altri esempi, in altri Paesi, ad esempio in un ospedale di Parigi fu dimostrato a posteriori la presenza del SARS-CoV-2 in campioni di una paziente ricoverata con sintomi respiratori e sulla quale non era stata fatta una diagnosi<sup>43</sup>. Ciò che è accaduto a Milano, Torino e Parigi sta a dimostrare le palesi criticità dell'attuale sistema di sorveglianza.

A differenza di quanto accaduto in queste città merita di essere segnalato un evento registrato nel 2011 in Olanda e Germania che descrive un'organizzazione che può essere citata come esempio virtuoso. Ripercorriamo l'accaduto, il 15 novembre 2011 *ProMED* lanciò la notizia di una malattia nei bovini ancora senza diagnosi<sup>44</sup>. La malattia aveva fatto la sua comparsa nell'agosto di quell'anno. Gli allevatori e i veterinari nel Nord Reno-Westfalia (Germania) e nei Paesi Bassi (Olanda) segnalavano la comparsa nei bovini di: ipertermia, un calo significativo della produzione di latte per diversi giorni e in alcuni casi anche diarrea e aborti.

Le prime indagini diagnostiche si concentrarono sulla bluetongue (BT) in quanto si sospettò la sua reintroduzione dopo le epidemie del 2006 e del 2008. Dopo aver escluso questa malattia i patologi dei due Paesi si concentrarono su altre malattie virali i cui sintomi potevano essere in qualche modo compatibili con quelli rilevati negli animali malati<sup>45</sup>. Poiché anche queste nuove ricerche diedero esito negativo i ricercatori tedeschi e olandesi in maniera indipendente, ma in contemporanea, decisero di utilizzare una procedura diagnostica innovativa chiamata metagenomica che applica la tecnologia del next-generation sequencing (NGS)<sup>46,47</sup>.

Questa metodica si basa sullo studio di comunità microbiche presenti in un campione clinico e utilizzando tecniche di sequenziamento genomico permette di stabilire la presenza ed identificare la tassonomia di potenziali agenti eziologici sconosciuti. L'analisi eseguita su questi campioni produsse 6 frammenti di sequenza con un'elevata omologia con i virus del genere Orthobunyavirus. Ulteriori analisi eseguite con la stessa tecnica portarono alla rilevazione di sequenze strettamente correlate al genoma dei virus Shamonda, Aino e Akabane. Questi virus non erano presenti sul territorio europeo, ma solo nel continente asiatico e sono trasmessi principalmente da culicoidi che sono gli insetti ematofagi che abbiamo già descritto come responsabili della trasmissione della BT. Il nuovo virus fu chiamato Schmallenberg<sup>48,49</sup>, in base alla località olandese da cui provenivano i campioni analizzati. Come il virus sia arrivato nel continente europeo è sconosciuto, molto probabilmente avvenne attraverso il commercio di animali vivi come era già accaduto nel 2006 con la BT.

Questa segnalazione allarmò molto la sanità pubblica internazionale per due ragioni: in primo luogo per il ritrovamento di un virus fino a quel momento sconosciuto alle nostre latitudini e in secondo luogo per il pericolo che si potesse trattare di una zoonosi. Per fortuna il tempo fece rientrare quest'ultima preoccupazione. Da indagini epidemiologiche che seguirono si apprese che la diffusione era ben più ampia rispetto al luogo in cui avvennero le prime segnalazioni e in Italia il primo caso fu segnalato nel 2012<sup>50,51</sup>.

Cosa ci insegnano questi due eventi? In primo luogo confermano il ruolo della globalizzazione nella circolazione delle infezioni e in secondo luogo ci insegnano l'importanza di possedere un valido sistema di sorveglianza sindromica e di non fermarsi alla prima risposta negativa quando si ha la remissione dei sintomi. Inoltre ci insegnano l'importanza di ammodernare i laboratori e aggiornare le procedure di analisi, seguendo il progresso tecnologico. Infine ci ricordano l'importanza di possedere un sistema rapido, anche informale, di diffusione delle informazioni. Su questi capisaldi si dovrà sviluppare la sanità preventiva del futuro<sup>52,53</sup>.

Il primo caso italiano di Schmallenberg fu individuato a febbraio 2012 e merita di essere raccontato. A novembre 2011 nell'organizzazione in cui lavoravo leggemo il post inviato da *ProMED*. Subito decidemmo di contattare Martin Beer dell'Istituto tedesco di diagnostica virologica del Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) dove era stata eseguita la prima diagnosi, e rapidamente acquisimmo la metodica diagnostica da loro sviluppata, rappresentata da una real-time PCR. Fu così che iniziammo per primi in Italia a esaminare tutti gli aborti consegnati ai nostri laboratori presenti nel Triveneto. I campioni non mancarono, in quanto nel 2005 avevamo avviato un programma di controllo degli aborti attraverso un piano di sorveglianza attiva il cui fine era quello di soddisfare un requisito necessario per la certificazione di regione ufficialmente indenne da brucellosi<sup>54</sup>. Avendo acquisito la metodica e avendo un piano organico per il controllo degli aborti bovini e ovi-caprini<sup>55</sup> eravamo pronti per cercare il nuovo virus e ciò avvenne nelle prime settimane del 2012. Tutto questo ci permise di essere i primi a rilevarlo e ciò si realizzò nel febbraio del 2012, solo tre mesi dopo l'annuncio fatto da *ProMED*, e ciò avvenne presso la sezione diagnostica di Treviso.

Questo sta a dimostrare come la segnalazione veloce e informale di *ProMED* possa trasformarsi rapidamente in un valido sistema di condivisione delle informazioni e di attivazione di un piano di sorveglianza.

In tutti questi racconti più volte abbiamo segnalato come *ProMED* si sia dimostrato utile per diffondere informazioni sanitarie, purtroppo però il 14 luglio 2023 l'International Society for Infectious Diseases (ISID), che dal 1999 gestisce questo strumento, ha segnalato che a causa di una grave crisi economica è stata obbligata a cercare nuovi finanziamenti. Per tale motivo nel 2022 aveva lanciato una petizione per raccogliere 1 milione di dollari che rappresentavano il costo di gestione del servizio per un anno, ma ne raccolse solo 20mila<sup>56</sup>. Dato lo scarso successo della petizione ISID, a partire dal 14 luglio 2023 ha deciso di ridurre i servizi offerti liberamente al pubblico e ha informato che in autunno verrà creato un sistema di abbonamento. Vista l'utilità del servizio tutto ciò è inconcepibile ed è opinione diffusa che la limitazione del servizio di *ProMED* metterà in serio pericolo la trasparenza delle informazioni e ostacolerà la ricerca.

### *Storia della sorveglianza nell'Unione Europea*

Rimanendo sugli aspetti relativi alla sorveglianza proviamo a ripercorrere le tappe degli interventi adottati dalla Commissione Europea partendo dal sistema di segnalazione degli eventi che coinvolgono gli alimenti e i mangimi. L'Unione

Europea su questo argomento, per gli atti adottati, merita di essere citata ad esempio.

L'11 dicembre 1979 la Commissione Europea presentò al Consiglio Europeo la proposta di istituire un sistema comunitario per lo scambio rapido di informazioni tra le autorità nazionali sui rischi per la salute legati ad alimenti e mangimi<sup>57</sup>. Il sistema denominato con l'acronimo RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed) fu progettato anche per informare i consumatori e permettere alle aziende di intervenire e ritirare i prodotti dal mercato con procedure rapide e semplici. Si arrivò all'istituzione del RASFF dopo lo scandalo del ritrovamento, il primo febbraio 1978 in Germania occidentale e nei Paesi Bassi, di alcune arance coltivate in Israele a cui erano state iniettate dosi velenose di mercurio da parte di un gruppo terroristico denominato "Comando palestinese dell'esercito rivoluzionario arabo". L'intento di questi terroristi era quello di allarmare l'opinione pubblica e così boicottare l'economia israeliana<sup>58,59</sup>. Anche l'Italia tra dicembre 2002 e gennaio 2003 fu interessata da un evento simile anche se di matrice sconosciuta<sup>60</sup>; in alcuni supermercati del nord furono trovate delle bottiglie di acqua minerale in cui con una siringa era stata iniettata una sostanza detergente non ben identificata e alcune persone furono ricoverate in ospedale con un'infezione all'apparato digerente. Non furono mai note le ragioni del gesto e in quei mesi si diffuse una preoccupazione tra i consumatori<sup>61</sup>.

Il sistema RASFF fu disciplinato nel 1984<sup>62</sup> ed acquisì la conformazione definitiva dopo e a seguito dello scandalo BSE con l'approvazione del Regolamento 178/2002<sup>63</sup>.

Negli anni Novanta in Europa si iniziò a percepire la necessità di disporre di un sistema di sorveglianza anche nei confronti delle malattie trasmissibili in campo umano. Fu così che la Commissione Europea nel 1996 attivò un collegamento in rete dei sistemi sanitari degli Stati membri<sup>64,65</sup>. Questa esigenza nacque a seguito della rapida diffusione dell'epidemia di Ebola verificatasi nello Zaire nel 1995<sup>66</sup> e dell'epidemia di peste polmonare che aveva colpito l'India nell'anno precedente<sup>67</sup>. Questi eventi ancorché verificatesi in luoghi lontani vennero giustamente considerati un rischio anche per le nostre comunità in quanto l'interconnettività delle persone e la libera circolazione delle merci erano ritenuti degli strumenti in grado di propagare queste malattie.

Il sistema di sorveglianza si basò sulla comunicazione obbligatoria all'autorità sanitaria di una malattia sospettata da parte dei medici del territorio attraverso una diagnosi clinica. Dal 1998 le notifiche vennero raccolte dal sistema denominato "The European Surveillance System" utilizzando l'acronimo TESSy<sup>68</sup>. Questo nel 2021 venne integrato da EpiPulse<sup>69</sup> e ogni anno l'ECDC raggruppa le segnalazioni e pubblica i *Disease surveillance reports*<sup>70</sup>.

Oltre alle segnalazioni dei medici di medicina generale, il sistema di sorveglianza funziona anche grazie ad una rete di laboratori medici che forniscono informazioni riguardo agli isolamenti di microrganismi eseguiti nella loro attività quotidiana e alla valutazione della risposta agli antimicrobici.

Come è stato detto, la rete TESSy venne istituita nel 1998<sup>71</sup> e da allora la Com-

missione europea finanziò diversi progetti per il suo sviluppo<sup>72,73</sup>. Nel 1999 la Commissione approvò le 40 malattie che dovevano essere oggetto di sorveglianza<sup>74</sup>, l'elenco fu modificato una prima volta nel 2007<sup>75</sup> fino ad arrivare all'attuale approvato nel 2018<sup>76</sup>.

Sulla base di questi documenti e della situazione epidemiologica lo Stato italiano nel luglio del 2022 ha aggiornato questo elenco, valido all'interno del territorio nazionale, aggiungendo la monkeypox<sup>77</sup>, che come abbiamo già detto da aprile 2022 si diffuse a livello mondiale dando origine alla più grande epidemia registrata al di fuori dell'area endemica africana<sup>78</sup>.

Per quanto riguarda la sorveglianza in campo veterinario c'è da segnalare che tutti i Paesi Membri del WOAAH devono rispettare gli obblighi di notifica tramite il World Animal Health Information System (WAHIS) delle malattie elencate nel capitolo 1.3 del Terrestrial Animal Health Code<sup>79</sup> e ogni altra malattia non elencata, ma ritenuta emergente<sup>80</sup>. Inoltre i Paesi aderenti al WOAAH sono obbligati a fornire alcune informazioni come ad esempio la prima insorgenza; la comparsa di un nuovo ceppo di un agente patogeno; un cambiamento improvviso e inaspettato nella distribuzione territoriale del microrganismo o un aumento dell'incidenza o della virulenza, o della morbilità o mortalità e la presenza di una malattia elencata in una specie ospite precedentemente indenne.

Rimanendo al settore veterinario anche l'Unione Europea legiferò in tal senso e creò l'Animal Disease Information System (ADIS) nel quale, a partire dal 1984, vengono notificate le malattie infettive importanti per la sanità animale<sup>81</sup>.

Più volte in queste pagine abbiamo parlato dell'utilità dei sistemi di sorveglianza per prevenire e combattere le malattie infettive emergenti è più volte abbiamo affermato la necessità di un'azione coordinata tra la medicina umana e la medicina veterinaria secondo la logica della One Health. Per dare concretezza a questa affermazione è utile fare un esempio pratico di collaborazione e per fare questo citerò quanto si sta facendo in Italia nei confronti della West Nile.

Di questa malattia abbiamo già avuto occasione di parlare. Di essa sappiamo che è una zoonosi, che è trasmessa da zanzare ornitofile della specie *Culex* e che nella specie umana il virus può causare una malattia neuro-invasiva a volte mortale. Nelle condizioni naturali l'uomo come gli equini sono ospiti a fondo cieco, in altre parole nel loro sangue il virus non raggiunge mai una carica tale da infettare altri individui della stessa specie attraverso la puntura della zanzara. Tuttavia la trasmissione da uomo a uomo è possibile attraverso le trasfusioni di sangue e i trapianti di organo e di midollo. La prima segnalazione di trasmissione in Europa della malattia attraverso queste vie fu riportata nel numero di *Eurosurveillance* del 21 agosto 2003<sup>82</sup>.

Come strumento di prevenzione in Italia fu avviato un piano nazionale di sorveglianza e di risposta nei confronti delle Arbovirosi<sup>83,84</sup> e dal 2016 la sorveglianza veterinaria (animale ed entomologica) e quella umana furono integrate tra loro<sup>85,86,87</sup>.

La medicina veterinaria collabora in questo piano attraverso: 1) la ricerca del virus nei vettori catturati utilizzando trappole posizionate sul territorio; 2) il controllo virale dell'avifauna bersaglio, stanziale e migratoria, rinvenuta morta; 3) il

controllo sierologico degli equidi sui quali vengono ricercati gli anticorpi IgM che rappresentano un indicatore di infezione recente e quindi di una attiva circolazione virale.

Nel momento in cui si ha il riscontro di una circolazione virale le istituzioni sanitarie umane attivano le misure preventive rappresentate dall'introduzione del test di screening individuale sui donatori o in alternativa sospendono per 28 giorni le donazioni da parte di persone con anamnesi positiva per soggiorno in un'area infetta. Questo programma si è dimostrato molto valido e ha fino ad ora evitato incidenti legati a trasfusioni o a trapianti.

### *Strumenti innovativi per la sorveglianza: l'intelligenza artificiale*

Purtroppo anche i migliori sistemi di sorveglianza classica hanno, in alcune situazioni epidemiologiche, dei limiti rappresentati da gravi ritardi temporali nella individuazione dei pericoli e nella mancanza di risoluzione spaziale. Per esempio i sistemi esistenti e ampiamente utilizzati nell'ambito della sanità pubblica come il National Syndromic Surveillance Program utilizzato dal Centers for Disease Control and Prevention<sup>88</sup> in USA, si sono dimostrati efficaci nel rilevare focolai di malattie note o con sintomatologia comune, ma hanno mostrato delle falle per la diagnosi precoce di eventi rari o nuove minacce biologiche mai viste in precedenza.

Individuare sindromi sconosciute e inaspettate è impossibile fino a quando gli eventi non abbiano raggiunto una dimensione tale da poter essere osservati e rilevati e questo può comportare notevoli ritardi. Il sistema di sorveglianza sindromica può richiedere un aumento di casi, anche di elevata entità, per riconoscere un cluster anomalo corrispondente a un evento raro o nuovo, rendendo difficile per i sistemi di salute pubblica ottenere un rilevamento e una risposta tempestiva.

È risaputo che una diagnosi precoce e accurata delle malattie infettive è fondamentale per una efficace gestione della malattia<sup>89</sup> e per questa ragione dall'inizio degli anni Duemila sono allo studio i sistemi di intelligenza artificiale (AI) utilizzati per classificare e prevedere la diffusione delle malattie infettive<sup>90,91,92</sup>. Questi sistemi utilizzano una quantità di dati molto estesa in termini di volume definiti "big data" o megadati che per le loro dimensioni richiedono, per l'interpretazione, tecnologie e metodi analitici digitali. Questi strumenti non sono recentissimi se ne parlava già in un editoriale di *Eurosurveillance* del 2002<sup>93</sup>, ma negli ultimi anni tutto questo ha avuto un'accelerazione legata proprio alle emergenze sanitarie che abbiamo descritto e alla disponibilità di nuove e adeguate risorse tecnologiche e scientifiche. Nel 2016 *The Journal of Infectious Diseases*<sup>94</sup> dedicò un numero speciale sull'utilizzo dei big data per la sorveglianza delle malattie infettive. Inoltre per approfondire l'argomento vale la pena consultare alcuni articoli di recente pubblicazione<sup>95,96,97,98</sup>.

Per trattare l'argomento dei big data e della Health Information Technology sarebbe necessario molto più spazio e tempo di quanto mi sia imposto in questi racconti, pertanto mi limiterò a fare alcuni esempi su come può essere strutturato ed utilizzato per una veloce sorveglianza spaziale e temporale delle malattie infettive<sup>99</sup>.

Il primo esempio è rappresentato dall'analisi di grandi volumi di cartelle cli-

niche elettroniche (visite mediche, ricoveri e decessi) rese anonime. Attraverso l'impiego di modelli matematici è possibile monitorare l'evoluzione delle malattie infettive raccolte nelle cartelle cliniche ed individuare precocemente variazioni di incidenza e la comparsa di eventi anomali non rilevati in precedenza o rilevati con una frequenza diversa rispetto al passato<sup>100</sup>. Nell'ultimo periodo della pandemia di Covid-19 l'UE si è posta l'obiettivo di migliorare il mondo digitale e si è attivata per costruire lo spazio europeo dei dati sanitari (European Health Data Space - EHDS)<sup>101</sup>. Questo strumento consentirà di utilizzare i dati sanitari elettronici per scopi di ricerca e di innovazione e per definire le politiche sanitarie.

Recentemente su *Eurosurveillance* è stato pubblicato un articolo che descrive l'approccio Public Health Intelligence (PHI) utilizzato dal WHO per monitorare la salute della popolazione. Questo sistema comprende il rilevamento, la verifica, la valutazione del rischio e l'indagine di eventi che rappresentano un potenziale rischio per la salute umana<sup>102,103</sup>.

Anche l'ECDC ha sviluppato uno strumento idoneo a identificare, valutare e comunicare le minacce infettive attuali ed emergenti per la salute umana all'interno dell'Unione Europea denominato MedISys che si basa sulla raccolta e l'analisi di informazioni provenienti da reti consolidate di sorveglianza delle malattie trasmissibili e da informazioni non strutturate per lo più provenienti da fonti non sanitarie, ad esempio siti di notizie online<sup>104</sup>.

Un altro esempio di sfruttamento dell'intelligenza artificiale, utile per individuare precocemente pericoli inattesi ed evoluzioni di pericoli presenti, è rappresentato dall'analisi dei dati di frequenza di utilizzo di alcune query di ricerca in internet e sui social media<sup>105</sup>.

L'ultimo esempio molto recente di utilizzo dell'intelligenza artificiale è rappresentato dalle celle telefoniche. Durante l'epidemia Covid-19 abbiamo potuto apprendere l'utilità del tracciamento dei contatti come strumento di prevenzione della trasmissione dell'infezione. Il tracciamento dei contatti e la messa in quarantena rappresenta un metodo indispensabile per identificare e isolare le persone a rischio, nel tentativo di ridurre la trasmissione delle infezioni nella comunità. Questa funzione all'inizio della pandemia e per lunghi tratti anche successivamente è stata eseguita attraverso un sistema di rintraccio manuale. Questo ha retto fino a quando il numero di nuove infezioni lo permetteva poi quando si sono manifestate le ondate epidemiche il numero di persone da controllare era talmente alto che fece saltare il sistema. Ecco quindi che nei Paesi asiatici fu pensato e ideato il tracciamento dei contatti attraverso l'uso degli smartphone.

Questa tecnica digitale si è dimostrata una promettente alternativa al tracciamento manuale dei contatti<sup>106</sup>. Nei Paesi più sviluppati, non vi sono stati ostacoli tecnici per un efficace funzionamento perché gli smartphone attuali sono dotati di GPS e Bluetooth e sia Google che Apple hanno implementato framework per assistere nel tracciamento dei contatti e nelle notifiche di esposizione. Questo sistema ha avuto successo in alcuni Paesi dell'Asia orientale. Ad esempio Singapore alla fine del 2020 ha imposto l'uso di una app di tracciamento dei contatti digitali denominata *TraceTogether*. Lo stesso fu fatto ad Hong Kong, con l'app *Le-*

*aveHomeSafe*. Uno strumento con la stessa funzione fu proposto e attivato anche in Europa, tuttavia non ebbe particolare successo e i motivi vanno ricercati in primo luogo sulla questione della privacy. Tuttavia non è escluso, anzi è auspicabile, che in futuro si superino gli aspetti culturali e normativi e il sistema diventi un utile strumento di salute pubblica.

Come esperienza personale nell'utilizzo dei big data cito lo strumento creato dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, per monitorare l'antibioticoresistenza. Impiegando un programma di business intelligence denominato Qlik, furono riordinati una gran mole di dati generati dall'analisi della Minima Concentrazione Inibente (MIC), eseguita sui ceppi batterici isolati nella routine diagnostica dei laboratori di microbiologia clinica e le informazioni furono messe a disposizione del pubblico e dei medici veterinari. Un secondo esempio personale è rappresentato da un sistema in grado di gestire l'appropriatezza diagnostica di un istituto elaborando la gran massa di dati generati dall'attività diagnostica quotidiana eseguita dai laboratori<sup>107</sup>. Del primo strumento abbiamo già raccontato l'utilità nel capitolo dell'antimicrobicoresistenza. Il secondo aveva la finalità di individuare e segnalare le procedure diagnostiche ritenute, sulla base di evidenze scientifiche, efficaci, mirate, non eccessive e adeguate in senso quantitativo per rispondere ai bisogni del cliente.

#### *Individuare e rispondere rapidamente ed efficacemente al pericolo insorto*

Quando sorge un'epidemia per limitare i danni sono necessarie due condizioni: una diagnosi al primo insorgere dell'evento ed è quella che viene chiamata (early detection) e la conoscenza delle azioni più efficaci, ma nello stesso tempo immediatamente attuabili per mitigare l'evento e per eradicarlo. Per soddisfare le condizioni necessarie per l'early detection serve un efficace sistema di sorveglianza, di cui abbiamo già parlato, e la disponibilità di tecniche diagnostiche aggiornate secondo le conoscenze del momento.

Narrare lo sviluppo della diagnostica nel campo della microbiologia clinica nel periodo che stiamo percorrendo mi è particolarmente caro in quanto per 40 anni è stato il mio campo di attività. Tuttavia per non dilungarmi troppo mi limiterò a considerare lo sviluppo nel settore veterinario che per esperienza diretta è quello che conosco meglio anche dal punto di vista organizzativo.

In passato, nel 2002 e nel 2013, furono pubblicati due articoli che sono stati per me una guida in quanto hanno indicato la strada da percorrere per l'innovazione in campo diagnostico<sup>108,109</sup>. Se ripenso al mio ruolo di giovane microbiologo clinico nei primi anni Ottanta rispetto al ruolo assunto a fine carriera mi viene da sorridere, ma nello stesso tempo mi riempie di soddisfazione il pensiero di aver vissuto un periodo di grandi innovazioni.

Quando nel 1980 iniziai mi trovai catapultato in un laboratorio che io scherzando definivo poco più che "pasteuriano" (Fig. 11).



Fig. 11 - da sinistra a) laboratorio di batteriologia anni Ottanta; b) cucina per la preparazione dei terreni di coltura; c) preparazione provette pasteur.

Nei primi anni Ottanta, in campo umano, scoppiò l'emergenza AIDS e a metà degli anni Ottanta l'innovazione tecnologica si concretizzò con l'introduzione di una metodica diagnostica denominata *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Questa metodica venne applicata per la sierodiagnosi delle persone infette da HIV. Da allora si affermò ampliando il raggio di azione nei confronti di molte patologie, sia in ambito umano che in quello veterinario. Fu una tecnica che rivoluzionò la diagnostica microbiologica e permise di periferizzare l'attività diagnostica in laboratori di piccole e medie dimensioni, di accorciare i tempi di risposta ed è la dimostrazione di come un'emergenza può influire sull'innovazione. Io introdussi questa metodica nel mio laboratorio nel 1987 non senza alcune difficoltà iniziali legate alla stabilità dei reagenti, ma poi quando a partire dal 1992 si affacciarono i primi kit commerciali divenne di largo impiego.

La seconda grande innovazione diagnostica fu rappresentata da una metodica di biologia molecolare denominata *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Io la introdussi nel laboratorio di Verona nel 1998. Nel 2003 questa metodica fu indispensabile nella gestione delle varie epidemie di influenza aviaria che interessarono il Veneto occidentale ed ora è utilizzata per la diagnosi di molti altri patogeni.

Questi due strumenti hanno cambiato la microbiologia clinica e negli anni successivi ne seguirono altri. Uno dei più innovativi fu la spettrometria di massa che si affacciò nel 2001, una metodica in grado di identificare a basso costo isolati batterici in meno di 10 minuti. In pratica quello che negli anni Ottanta facevo applicando le tecniche biochimiche in micro-metodo (Fig. 12) oggi è possibile farlo con molta più precisione e velocità con questo strumento.



Fig. 12 - Prove biochimiche in micrometodo, API 20 (foto: Paola Fiorini)

Un'altra metodica innovativa che oggi è diventata essenziale per un laboratorio di microbiologia diagnostica è rappresentata dal sequenziamento genomico NGS (Next-Generation Sequencing), di cui abbiamo già parlato per la diagnosi dello Schmallenberg.

Il sequenziamento dei patogeni è già oggi indispensabile anche per definire una nuova tassonomia dei microrganismi<sup>110</sup>; per far luce sulla loro diffusione; per descrivere la dinamica delle epidemie e per individuare le origini geografiche dell'emergenza. I dati di sequenza genomica sono essenziali per la mappatura delle varianti dei patogeni e per individuare i ceppi più idonei per la produzione dei vaccini<sup>111</sup>. Proprio grazie al sequenziamento del virus della SARS-Cov-2 è stato possibile aggiornare i vaccini.

La sicurezza sanitaria dovrebbe essere il principale obiettivo per l'umanità, però nonostante i ripetuti avvertimenti sul rischio di imminenti pandemie nel corso degli anni vi è stato un drammatico disinvestimento da parte delle nazioni nel settore della salute pubblica. A causa di questo disinteresse nel 2020 il mondo ha vissuto la sua prima grande e grave pandemia dopo l'influenza Spagnola del secolo scorso. Nessuna pandemia ha colpito l'economia globale in termini assoluti come il Covid-19<sup>112,113</sup> con immensi costi per l'economia; e tutti gli Stati in quei momenti hanno promesso finanziamenti solidi e coerenti per la sanità pubblica; ma nel momento in cui la situazione epidemiologica si è stabilizzata queste promesse sono venute meno.

Di fronte a una sfida senza precedenti, l'Unione Europea è intervenuta riconoscendo i propri limiti della risposta tempestiva alla pandemia e la Commissione Europea ha presentato una serie di proposte per rafforzare la sicurezza sanitaria<sup>114,115</sup>. Queste includono un rafforzamento del mandato assegnato all'ECDC e all'EMA e inoltre la creazione di una nuova Autorità per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie, denominata HERA<sup>116</sup>. Questa avrà il compito di promuovere l'analisi e la ricerca, definire una lista di contromisure nei confronti dell'emergenze sanitarie e assicurare una preparazione minima da parte dei Paesi membri dell'Unione per affrontare le emergenze, inoltre avrà il compito di coordinare l'acquisto di beni sanitari e medicinali. Come in passato l'EFSA fu la risposta alla BSE, l'ECDC la risposta alla SARS-CoV-1, l'HERA è la risposta alla SARS-CoV-2 e solo il futuro ci potrà dire se questa risposta sarà efficiente ed utile come lo sono state le precedenti.





## Note bibliografiche

### *Prefazione*

1. George Santayana - frase contenuta in Reason in Common Sense, primo volume del The Life of Reason 1905/1906 – “Those who cannot remember the past are condemned to repeat it” <https://santayana.iupui.edu/wp-content/uploads/2019/01/Common-Sense-ebook.pdf> (pag. 172) [ultimo accesso, 18 set. 2023]
2. Risposta alle emergenze - [https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=1670&area=sanitaAnimale&menu=centrolotta](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1670&area=sanitaAnimale&menu=centrolotta) [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
3. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. - The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. Nature. 2004 Jul 8;430(6996):242-9. doi: 10.1038/nature02759. Erratum in: Nature. 2010 Jan 7;463[7277]:122. PMID: 15241422; PMCID: PMC7094993. [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
4. Il WOAAH è una organizzazione intergovernativa fondata il 25 gennaio 1924 per combattere le malattie degli animali a livello globale e prese il nome di Office International des Epizooties (OIE). Nel maggio 2003 l'Ufficio è diventato Organizzazione Mondiale per la Salute Animale e ha modificato l'acronimo in WOAAH e attualmente conta un totale di 182 Paesi Membri. <https://www.woah.org/en/home/> [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
5. World Organisation for Animal Health 2019 – Glossary. In Terrestrial Animal Health Code. OIE, Paris, ix. Disponibile al: <https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/?id=169&L=1&htmlfile=sommaire.htm> - [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
6. Moutou F, Pastoret PP. - Defining an emerging disease. Rev Sci Tech. 2015 Apr;34(1):41-52. doi: 10.20506/rst.34.1.2344. PMID:26470448 - [https://doc.woah.org/dyn/portal/digidoc.xhtml?statelessToken=\\_O2T\\_ct-g27bapMZwNnYaK3J9iQhCgVaDISEON-QMQ04=&actionMethod=dyn%2Fportal%2Fdigidoc.xhtml%3A-downloadAttachment.openStateless](https://doc.woah.org/dyn/portal/digidoc.xhtml?statelessToken=_O2T_ct-g27bapMZwNnYaK3J9iQhCgVaDISEON-QMQ04=&actionMethod=dyn%2Fportal%2Fdigidoc.xhtml%3A-downloadAttachment.openStateless) [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
7. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. - Global trends in emerging infectious diseases. Nature. 2008 Feb 21;451[7181]:990-3. doi: 10.1038/nature06536. PMID: 18288193; PMCID: PMC5960580 [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
8. Global health risks and tomorrow's challenges - <https://www.oie.int/en/what-we-do/global-initiatives/one-health/> [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
9. Messinger AM, Barnes AN, Gray GC. - Reverse zoonotic disease transmission [zooanthroponosis]: a systematic review of seldom-documented human biological threats to animals. PLoS One. 2014 Feb 28;9[2]:e89055. doi: 10.1371/journal.pone.0089055. PMID: 24586500; PMCID: PMC3938448 [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
10. World Health Organization. One Health - <https://www.who.int/europe/initiatives/one-health> [Ultimo accesso, 23 apr. 2023].
11. One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP), Adisasmito WB, Almuhairi S, Behraves CB, Bilivogui P, Bukachi SA, et al. (2022) - One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. PLoS Pathog 18(6): e1010537. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010537> [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
12. Bordier M, Uea-Anuwong T, Binot A, Hendrikx P, Goutard FL. - Characteristics of One Health surveillance systems: A systematic literature review. Prev Vet Med. 2020 Aug;181:104560. doi: 10.1016/j.prevetmed.2018.10.005. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30528937. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167587718303659?via%3Dihub> [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
13. Eurosurveillance - <https://www.eurosurveillance.org/> [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
14. ProMED - <https://ProMEDmail.org/> [ultimo accesso, 23 apr. 2023]

### *Capitolo 1*

1. Merkel BC, Peters PWJ, Chambaud L.- Creutzfeldt-Jakob disease: results of an inquiry in the fifteen Member States of the European Union. Euro Surveill. 1996;1[6]:pii=158. <https://doi.org/10.2807/esm.01.06.00158-en> [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
2. ProMED - 14 Jun. 1996 - AHEAD-EDR: BSE & V-CJD - Archive Number: 19960614.1107 [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
3. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. - A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet. 1996 Apr 6;347[9006]:921-5. doi: 10.1016/s0140-6736[96]91412-9 [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
4. Lasmézas CI, Deslys JP, Demaimay R, Adjou KT, Lamoury F, Dormont D, Robain O, Ironside J, Hauw JJ. - BSE transmission to macaques. Nature. 1996 Jun 27;381[6585]:743-4. doi: 10.1038/381743a0. PMID: 8657276 [ultimo accesso, 23 apr. 2023]

5. Prusiner SB. – Prions - Nobel Lecture - Proc Natl Acad Sci USA - 1998, Nov 10; 95[23]: 13363–83 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33918/> [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
6. Wells GA, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, Dawson M, Bradley R. - A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec.* 1987 Oct 31;121[18]:419-20. doi: 10.1136/vr.121.18.419. PMID: 3424605 [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
7. The BSE Inquiry Report - Volume 3: The Early Years, 1986-88 - 1. The identification of a new disease in cattle <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20060525120000/http://www.bseinquiry.gov.uk/report/volume3/chapterd.htm> [ultimo accesso, 23 apr. 2023]
8. Brown P, Bradley R. - 1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. *BMJ.* 1998 Dec 19;317[7174]:1688-92. doi: 10.1136/bmj.317.7174.1688. PMID: 9857129; PMCID: PMC1114482 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
9. Cattle: TSE surveillance statistics - <https://www.gov.uk/government/publications/cattle-tse-surveillance-statistics> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
10. Wilesmith JW, Wells GA, Cranwell MP, Ryan JB. - Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet Rec.* 1988 Dec 17;123[25]:638-44. PMID: 3218047 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
11. Wilesmith JW - Manual on Bovine Spongiform Encephalopathy - Chapter 2, Early studies on the possible aetiology – FAO, Rome, 1998 - <http://www.fao.org/3/W8656E/W8656E00.htm> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
12. Wilesmith JW, Ryan JB, Atkinson MJ. - Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. *The Veterinary Record.* 1991 Mar;128[9]:199-203. DOI: 10.1136/vr.128.9.199. PMID: 1823120 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
13. Kimberlin RH. - Bovine spongiform encephalopathy: an appraisal of the current epidemic in the United Kingdom. *Intervirology.* 1993;35[1-4]:208-18. doi: 10.1159/000150311. PMID: 8407247 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
14. The BSE Inquiry Report - Volume 3: The Early Years, 1986-88 - 3. Epidemiology Changes in the production processes of MBM identified - <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20060525120000/http://www.bseinquiry.gov.uk/report/volume3/chapteb6.htm> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
15. The National CJD Research & Surveillance Unit (NCJDRSU) - <http://www.cjd.ed.ac.uk/> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
16. Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, Mackenzie J, Pocchiari M, Smith C, Zerr I, Pal S. - The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt–Jakob disease. *Nat Rev Neurol* 17, 362–379 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00488-7> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
17. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. - A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet.* 1996 Apr 6;347[9006]:921-5. doi: 10.1016/s0140-6736[96]91412-9. PMID: 8598754 [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
18. National CJD Research & Surveillance Unit - <https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/figs.pdf> [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
19. Creutzfeldt-Jakob Disease in the UK (By Calendar Year) - updated 7th August 2023 - <https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/figs.pdf> [ultimo accesso, 18 ago. 2023]
20. Andrews NJ. - Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnoses and deaths in the UK January 1994 – December 2011 - <http://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/cjdq72.pdf> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
21. Facts about variant Creutzfeldt-Jakob disease - <https://www.ecdc.europa.eu/en/vcjd/facts> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
22. Andrews NJ. - vCJD incidence in the UK shows evidence of having peaked or reached a plateau. *Euro Surveill.* 2004;8[6]: pii=2380. <https://doi.org/10.2807/esw.08.06.02380-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
23. Molesworth AM, Andrews NJ. - Variant Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom and elsewhere: situation at the end of 2005. *Euro Surveill.* 2006;11[4]: pii=2884. <https://doi.org/10.2807/esw.11.04.02884-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
24. Ritchie DL, Peden AH, Barria MA. - Variant CJD: Reflections a Quarter of a Century on. *Pathogens.* 2021 Oct 30;10(11):1413. doi: 10.3390/pathogens10111413. PMID: 34832569; PMCID: PMC8619291 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
25. Il virus della mucca pazza negli omogeneizzati – da [La Repubblica.it](https://www.repubblica.it/online/mondo/muccapaz/bambini/bambini.html?ref=search) - 16 luglio 2000 - <https://www.repubblica.it/online/mondo/muccapaz/bambini/bambini.html?ref=search> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
26. Eurosurveillance editorial team. BSE and bone marrow risk. *Euro Surveill.* 1997;1[33]:pii=1011 - <https://doi.org/10.2807/esw.01.33.01011-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
27. The BSE Inquiry Report Contents; Vol.13: Industry Processes and controls; 4. Mechanically recovered meat (MRM) The market for MRM <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20090505201853/http://www.bseinquiry.gov.uk/report/volume13/chapteb5.htm#246303> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
28. Timeline: BSE and vCJD - <https://www.newscientist.com/article/dn9926-timeline-bse-and-vcjd/> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
29. Belinda Cleeland - The Bovine Spongiform Encephalopathy [BSE] Epidemic in the United Kingdom - [https://irgc.org/wp-content/uploads/2018/09/BSE\\_full\\_case\\_study\\_web1.pdf#:~:text=13%20Nov%201989%20%20Ban%20on%20specified%20bovine,E.C%20bans%20export%20of%20SBO%20and%20other%20tissues](https://irgc.org/wp-content/uploads/2018/09/BSE_full_case_study_web1.pdf#:~:text=13%20Nov%201989%20%20Ban%20on%20specified%20bovine,E.C%20bans%20export%20of%20SBO%20and%20other%20tissues) [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
30. EFSA - <https://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/bovine-spongiform-encephalopathy-bse> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]

31. Decisione della Commissione (89/469/CEE) del 28.07.1989 recante misure di protezione contro l'encefalopatia spongiforme bovina nel Regno Unito – GU L395 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989D0469&from=it> Non più in vigore [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
32. Decisione della Commissione (90/59/CEE) del 7.02.1990 che modifica la decisione 89/469/CEE - GU L41 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31990D0059&from=DE> - Non più in vigore [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
33. Decisione della Commissione 90/134/CEE del 6/03/1990 recante seconda modifica della direttiva 82/894/CEE del Consiglio concernente la notifica delle malattie degli animali della Comunità – GU L76 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31990D0134&from=IT> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
34. Decisione della Commissione 92/450/CEE del 30/07/1992 recante terza modifica della direttiva 82/894/CEE del Consiglio concernente la notifica delle malattie degli animali nella Comunità; GU L 248 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31992D0450&from=it> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
35. Transmissible Spongiform Encephalopathies E.D. Belay, in *International Encyclopedia of Public Health*, 2008 - <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/bovine-spongiform-encephalopathy> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
36. Decisione della Commissione 94/382/CE del 27/06/1994 sull'ammissione di sistemi alternativi di trattamento termico per la trasformazione di rifiuti di origine animale derivanti da ruminanti, ai fini dell'inattivazione degli agenti dell'encefalopatia spongiforme - GU L 172 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31994D0382&from=IT> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
37. Decisione della Commissione 90/200/CEE che stabilisce requisiti supplementari per taluni tessuti e organi in relazione alla encefalopatia spongiforme bovina [BSE] GU L 105 del 25.4.1990, pagg. 24–25 - <http://data.europa.eu/eli/dec/1990/200/oj> [ultimo accesso, 5 lug. 2023]
38. Decisione della Commissione 94/381 /CE del 27 giugno 1994 concernente misure di protezione per quanto riguarda l'encefalopatia spongiforme bovina e la somministrazione, con la dieta, di proteina derivata da mammiferi GU L 172 –<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31994D0381&from=IT> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
39. Relazione speciale n. 14/2001 seguito dato alla relazione speciale della Corte n. 19/98 sulla BSE, corredata delle risposte della Commissione – GUCE, C 324 – 20/11/2001 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2001:324:FULL&from=NL> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
40. Gill ON. - New variant Creutzfeldt-Jakob disease in humans, scrapie in sheep, and bovine spongiform encephalopathy in cattle: update on the UK situation. *Euro Surveill.* 1998;2[35]:pii=1166. <https://doi.org/10.2807/esw.02.35.01166-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
41. Decisione della Commissione 96/239/CE del 27/03/1996 relativa a misure di emergenza in materia di protezione contro l'encefalopatia spongiforme bovina GU L 78 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31996D0239&from=IT> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
42. Conclusioni del Consiglio 96/C 374/02 del 12/11/1996 sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili [TSE] - [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31996Y1211\(02\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31996Y1211(02)) [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
43. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J. - 'The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; Oct 2;389[6650]:448-50 doi: 10.1038/38925. PMID: 9333232 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
44. Bruce MR, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCordle L et al. - 'Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; Oct 2;389[6650]:498-501 doi: 10.1038/39057. PMID: 9333239 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
45. Akehurst C. - Predicting the prevalence of new variant Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom. *Euro Surveill.* 1998;2[44]:pii=1134 - <https://doi.org/10.2807/esw.02.44.01134-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
46. Will RG, Cousens SN, Farrington CP, Smith PG, Knight RS, Ironside JW. - Deaths from variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1999 Mar 20;353[9157]:979. doi: 10.1016/S0140-6736[99]01160-5. PMID: 10459909 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
47. Twisselmann B. - Number of deaths from vCJD in the UK may be lower than predicted. *Euro Surveill.* 2000;4[33]:pii=1545 - <https://doi.org/10.2807/esw.04.33.01545-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
48. Ghani A, Ferguson N, Donnelly C. et al. -Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 406, 583–584 (2000). <https://doi.org/10.1038/35020688> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
49. Soldan K. - Pathology and biochemistry of prion disease varies with genotype in transgenic mice. *Euro Surveill.* 2004;8[47]:pii=2587 - <https://doi.org/10.2807/esw.08.47.02587-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
50. Ward HJT. - Evidence of a new human genotype susceptible to variant CJD. *Euro Surveill.* 2006;11[22]:pii=2965 - <https://doi.org/10.2807/esw.11.22.02965-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
51. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. - Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet.* 2004 Aug 7-13;364[9433]:527-9. doi: 10.1016/S0140-6736[04]16811-6. PMID: 15302196 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
52. Mok T, Jaunmuktane Z, Joiner S, Campbell T, Morgan C, Wakerley B, Golestani F, Rudge P, Mead S, Jäger HR, Wadsworth JD, Brandner S, Collinge J. - Variant Creutzfeldt-Jakob Disease in a Patient with Heterozygosity at PRNP Codon 129. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376[3]:292-294. doi: 10.1056/NEJMc1610003. PMID: 28099827 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
53. Bishop MT, Hart P, Aitchison L, Baybutt HN, Plinston C, Thomson V, Tuzi NL, Head MW, Ironside JW, Will RG,

- et al. - Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol.* 2006;5:393–398. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70413-6 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
54. Farm to Fork strategy - [https://ec.europa.eu/food/horizontal-topics/farm-fork-strategy\\_en](https://ec.europa.eu/food/horizontal-topics/farm-fork-strategy_en) [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  55. A European Green Deal - [https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal\\_en](https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal_en) [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  56. Una strategia “Dal produttore al consumatore” per un sistema alimentare equo, sano e rispettoso dell’ambiente COM[2020] 381 final - Bruxelles, 20.5.2020 - [https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:ea0f9f73-9ab2-11ea-9d2d-01aa75ed71a1.0009.02/DOC\\_1&format=PDF](https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:ea0f9f73-9ab2-11ea-9d2d-01aa75ed71a1.0009.02/DOC_1&format=PDF) [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  57. Principi generali della legislazione in materia alimentare nell’unione europea - Bruxelles, 30.04.1997 COM[97] 176 def. - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2643\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2643_allegato.pdf) [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  58. Libro bianco sulla sicurezza alimentare - Bruxelles, 12.1.2000 – COM [1999] 719 def - <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:1999:0719:FIN:IT:PDF> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  59. Regolamento (CE) n. 178/2002 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 28 gennaio 2002, che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l’Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare GU L 31 del 1.2.2002, pagg. 1–24
  60. Eurosurveillance editorial team. BSE and bone marrow risk. *Euro Surveill.* 1997;1[33];pii=1011 - <https://doi.org/10.2807/esw.01.33.01011-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  61. Stanwell-Smith R. - Meat on the bone ban in the UK. *Euro Surveill.* 1997;1[34];pii=1008 - <https://doi.org/10.2807/esw.01.34.01008-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  62. Decisione della Commissione 97/534/CE del 30 luglio 1997 sul divieto di utilizzare materiale a rischio per quanto concerne le encefalopatie spongiformi trasmissibili - GUCE L 216 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31997D0534&qid=1592207814299&from=IT> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  63. Regolamento (CE) n. 999/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 maggio 2001, recante disposizioni per la prevenzione, il controllo e l’eradicazione di alcune encefalopatie spongiformi trasmissibili GU L 147 del 31.5.2001, pagg. 1–40 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  64. Direttiva 97/65/Ce della Commissione del 26 novembre 1997 recante terzo adattamento al progresso tecnico della direttiva 90/679/CEE del Consiglio relativa alla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un’esposizione ad agenti biologici durante il lavoro – GUCE L 335 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31997L0065&qid=1592209175684&from=IT> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  65. Direttiva 90/679/CEE del Consiglio, del 26 novembre 1990, relativa alla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un’esposizione ad agenti biologici durante il lavoro [settima direttiva particolare ai sensi dell’articolo 16, paragrafo 1 della direttiva 89/391/CEE] GUCE L 374 del 31.12.1990, pagg. 1–12 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31990L0679&from=IT> Non più in vigore [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  66. Direttiva 2000/54/Ce del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 settembre 2000 relativa alla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un’esposizione ad agenti biologici durante il lavoro - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000L0054&from=IT> - GUCE L 262 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  67. ProMED - 10 Jan 2021 - Prion disease update: 2019, France, lab worker Archive Number: 20210110.8090489 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  68. Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, Mackenzie J, Pocchiarri M, Smith C, Zerr I, Pal S. - The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol.* 2021 Jun;17(6):362-379. doi: 10.1038/s41582-021-00488-7. Epub 2021 May 10. PMID: 33972773; PMCID: PMC8109225 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  69. To the Editor: Variant Creutzfeldt–Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure - July 2, 2020 - *N Engl J Med* 2020; 383:83-85 - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2000687> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  70. Chadeau-Hyam M, Clarke PS, Guihenneuc-Jouyaux C, Cousens SN, Will RG, Ghani AC. - An application of hidden Markov models to the French variant Creutzfeldt–Jakob disease epidemic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C [Applied Statistics]*. 2010;59[5]:839-53. Available at: <https://rss.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1467-9876.2010.00714.x> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  71. To the Editor: Variant Creutzfeldt–Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure – Jul. 2, 2020 - *N Engl J Med* 2020; 383:83-85 [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2000687#article\\_citing\\_articles](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2000687#article_citing_articles) [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  72. De Bac M. - Covid, Pocchiarri: «Virus sfuggito dal laboratorio? È successo anche per la mucca pazza» *Corriere della Sera* - 23 ott. 2021 [https://www.corriere.it/cronache/21\\_ottobre\\_23/coronavirus-pocchiarri-virus-sfuggito-laboratorio-successo-anche-la-mucca-pazza-3002b3da-342c-11ec-93a1-3d25dfcc17e.shtml](https://www.corriere.it/cronache/21_ottobre_23/coronavirus-pocchiarri-virus-sfuggito-laboratorio-successo-anche-la-mucca-pazza-3002b3da-342c-11ec-93a1-3d25dfcc17e.shtml) [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  73. PRO/AH/EDR> Creutzfeldt-Jakob disease - France: [LP] fatal - 2021-12-06 - Archive Number: 20211206.8699999 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  74. Casassus B. - France issues moratorium on prion research after fatal brain disease strikes two lab workers – *Science*, 28 Jul 2021 - <https://www.science.org/content/article/france-issues-moratorium-prion-research-after-fatal-brain-disease-strikes-two-lab> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  75. Akehurst C. - New variant Creutzfeldt-Jakob disease and the safety of blood and blood products. *Euro Surveill.*

- 1997;1[30];pii=1020 - <https://doi.org/10.2807/esw.01.30.01020-en> [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
76. Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. - Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: Results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. *Vox Sang.* 2006;91:221–230. doi: 10.1111/j.1423-0410.2006.00833.x [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  77. Urwin PJ, Mackenzie JM, Llewelyn CA, Will RG, Hewitt PE. - Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: Updated results of the UK Transfusion Medicine Epidemiology Review Study. *Vox Sang.* 2016;110:310–316. doi: 10.1111/vox.12371 [ultimo accesso, 24 apr. 2023]
  78. Direttiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 gennaio 2003 che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE – GUUE L 33; <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0098&from=IT> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  79. Eurosurveillance editorial team. Initial European Commission response to possible vCJD transmission by blood. *Eurosurveill.* 2003;7[51];pii=2346 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.51.02346-en> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  80. Statement of Commissioner Byrne on possible vCJD transmission by blood - Bruxelles, 18 dicembre 2003, IP/03/1781 - [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/IP\\_03\\_1781](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/IP_03_1781) [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  81. Eurosurveillance editorial team. Possible case of transfusion-associated variant CJD in the United Kingdom. *Euro Surveill.* 2003;7[51];pii=2345 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.51.02345-en> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  82. Eurosurveillance editorial team. Possible second case of variant CJD prion protein transmission from blood transfusion in the UK. *Euro Surveill.* 2004;8[31];pii=2512 - <https://doi.org/10.2807/esw.08.31.02512-en> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  83. Editorial team Collective. New case of transfusion-associated vCJD in the United Kingdom. *Euro Surveill.* 2006;11[6];pii=2895 - <https://doi.org/10.2807/esw.11.06.02895-en> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  84. Editorial team Collective. Fourth case of transfusion-associated vCJD infection in the United Kingdom. *Euro Surveill.* 2007;12[3];pii=3117 - <https://doi.org/10.2807/esw.12.03.03117-en> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  85. Vetrugno V, Puopolo M, Giampaolo A, Chelucci C., Zanusso G. - Analisi del rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jakob attraverso prodotti medicinali plasmaderivati - Rapporti ISTISAN 11/8 - <https://www.iss.it/documents/20126/456116/undici8web.pdf/e7a09d2a-3a52-0487-4188-06b44b9c68f8?t=1581099726579> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  86. The risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission via blood and plasma-derived medicinal products manufactured from donations obtained in the United Kingdom [2021] <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECO-20210510-1721.pdf> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  87. Ritchie DL, Peden AH, Barria MA. - Variant CJD: Reflections a Quarter of a Century on. *Pathogens.* 2021 Oct 30;10(11):1413. doi: 10.3390/pathogens10111413. PMID: 34832569; PMCID: PMC8619291 [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  88. Regolamento CE n. 999/2001 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 22 maggio 2001 recante disposizioni per la prevenzione, il controllo e l'eradicazione di alcune encefalopatie spongiformi trasmissibili G- U L 147 - <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001R0999:20060709:IT:PDF> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  89. Decisione della Commissione del 23 aprile 1998 - relativa alla sorveglianza epidemiologica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili [GU L 122 del 24.4.1998, pag. 59] - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998D0272-20010101&from=IT> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  90. Decisione Comunitaria 374/2000 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000D0374&from=IT> - No longer in force, Date of end of validity: 01/07/2001 [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  91. Akehurst C. - Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *Euro Surveill.* 1999;3[52];pii=1279 - <https://doi.org/10.2807/esw.03.52.01279-en> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  92. Ducrot C, Calavas D, Baron T, Agreth A E, Coudert M, Savey M. - Epidemiological status of BSE in France – update on ‘born after the ban’ cases. *Euro Surveill.* 2000;5[9];pii=11 - <https://doi.org/10.2807/esm.05.09.00011-en> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  93. Twisselmann B. - The European Commission discusses the current situation on BSE in the EU. *Euro Surveill.* 2000;4[46];pii=1488 - <https://doi.org/10.2807/esw.04.46.01488-en> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  94. Brandel JP, Peckeu L, Haik S. - The French surveillance network of Creutzfeldt-Jakob disease. *Epidemiological data in France and worldwide.* *Transfus Clin Biol.* 2013 Sep;20(4):395-7. doi: 10.1016/j.tracbi.2013.02.029. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23587616 [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  95. Facts about variant Creutzfeldt-Jakob disease – ECDC - <https://www.ecdc.europa.eu/en/vcjd/facts> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  96. 2000/764/CE: Decisione della Commissione, del 29 novembre 2000, sui test bovini per accertare la presenza di encefalopatia spongiforme bovina e recante modifica della decisione 98/272/CE relativa alla sorveglianza epidemiologica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili [notificata con il numero C(2000) 3684] (Non più in vigore) GU L 305 del 6.12.2000, pagg. 35–38 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  97. Regolamento (CE) n. 2777/2000 della Commissione, del 18 dicembre 2000, che istituisce misure eccezionali di sostegno del mercato delle carni bovine GU L 321 del 19.12.2000, pagg. 47–51 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  98. DECRETO 19 gennaio 2001 - Modificazioni al decreto ministeriale 7/1/2000 sul Sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica della encefalopatia spongiforme bovina. GU n.32 del 08-02-2001 - <https://www.gazzet->

- taufficiale.it/eli/id/2001/02/08/001A1239/sg [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
99. <https://www.repubblica.it/online/cronaca/muccapazzatre/lombardia/lombardia.html?ref=search> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  100. <https://www.repubblica.it/online/cronaca/muccapazzatre/allarme/allarme.html?ref=search> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  101. <https://www.repubblica.it/online/cronaca/muccaquattro/macellai/macellai.html?ref=search> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  102. <https://www.repubblica.it/online/cronaca/muccapazzatre/ministero/ministero.html?ref=search> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  103. <https://www.repubblica.it/online/cronaca/muccacinquе/amato/amato.html> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  104. <https://www.repubblica.it/online/cronaca/muccacinquе/muccacinquе/latte/latte.html?ref=search> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  105. <https://www.repubblica.it/online/cronaca/muccacinquе/muccacinquе/latte/latte.html?ref=search> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  106. Gallardo MJ, Delgado FO. - Animal prion diseases: A review of intraspecies transmission. *Open Vet J.* 2021 Oct-Dec;11(4):707-723. doi: 10.5455/OVJ.2021.v11.i4.23. Epub 2021 Dec 16. PMID: 35070868; PMCID: PMC8770171 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  107. Legge 09/03/2001, n. 49 - "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 11/01/2001, n. 1, recante: "Disposizioni urgenti per la distruzione del materiale specifico a rischio per encefalopatie spongiformi bovine e delle proteine animali ad alto rischio, nonché" per l'ammasso pubblico temporaneo delle proteine animali a basso rischio" - GU n. 59 del 12/03/2001 - <https://www.camera.it/parlam/leggi/010491.htm> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  108. Regolamento [CE] n. 2777/00 della Commissione del 18/12/00 che istituisce misure eccezionali di sostegno del mercato delle carni bovine [G.U.CE del 19/12/00 L. 321/47] - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R2777&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  109. Nota del Ministero della Salute prot. n. 17806 del 21/07/22 avente come oggetto: "Nuove linee guida per campionamento TSE" - [https://resolveneto.it/wp-content/uploads/2021/05/324485\\_2022-DGSAF\\_TSE\\_Linee-guida-x-campionamento.pdf](https://resolveneto.it/wp-content/uploads/2021/05/324485_2022-DGSAF_TSE_Linee-guida-x-campionamento.pdf) [ultimo accesso, 15 lug. 2023]
  110. Obex: visione dorsale (a) e laterale (b) del tronco encefalico. Pubblicata su OIE Terrestrial Manual 2021, Chapter 3.4.5 – Bovine Spongiform Encephalopathy. [https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.04.05\\_BSE.pdf](https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.05_BSE.pdf) [ultimo accesso, 15 lug. 2023]
  111. Linea guida e procedura per il prelievo dei campioni di tronco encefalico - [https://sivemp.it/wp/wp-content/uploads/2023/10/LG-CAMPIONAMENTO\\_rev1\\_2023\\_versione-25\\_09\\_23\\_def.pdf](https://sivemp.it/wp/wp-content/uploads/2023/10/LG-CAMPIONAMENTO_rev1_2023_versione-25_09_23_def.pdf) [ultimo accesso, 31 ott. 2023]
  112. Poli G, Acutis P, Belluzzi G, Bonacina C, Bonizzi L, Caramelli M, Dall'Ara P, Di Marco V, Lauzi S, Ligios C, Lombardi G, Puricelli ML, Ru G, Vincenzi G. – Diagnosi in vivo dell'Encefalopatia Spongiforme Bovina (BSE): Occorre chiarezza sul test diagnostico BSE-Plus per il rilievo degli anticorpi anti-prionine commercializzato in Italia - <https://www.yumpu.com/it/document/view/37842310/kit-bse-plus-per-la-diagnosi-in-vivo-dellencefalopatia-spongiforme> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  113. La Bella V, Collinge J, Pocchiari M, Piccoli F. - Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an Italian woman. *Lancet.* 2002 Sep 28;360(9338):997-8. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11085-3. PMID: 12383671 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  114. Molesworth AM, Horby P. - First case of variant Creutzfeldt-Jakob disease reported in Italy - update. *Euro Surveill.* 2002;6(40):pii=1891 - <https://doi.org/10.2807/esw.06.40.01891-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  115. Creutzfeldt-Jakob disease Annual Epidemiological Report for 2016 - [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2016-Creutzfeldt-Jakob-disease.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-Creutzfeldt-Jakob-disease.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  116. Ordinanza del Ministro della sanità 27/03/01, recante misure sanitarie di protezione contro le encefalopatie spongiformi trasmissibili, pubblicata nella GU - serie generale - n. 75 del 30/03/01, <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2001/03/30/001A3561/sg>; successivamente modificata dall'ordinanza del 02/10/01, pubblicata nella GU n. 256 del 03/11/2001 - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2001/11/03/256/sg/pdf> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  117. <http://www.izsto.it/index.php/report-dati-sanitari/sanita-animale-19344/bovini-42116/bse> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  118. IZSPLV - Bovini-Encefalopatia Spongiforme Bovina (BSE) <https://www.izsplv.it/istituto/217-report-dati-sanitari/sanit%C3%A0-animale/442-bse.html> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  119. BSE cases - Italy 2001 – 2011 - <http://www.izsto.it/index.php/centri-di-eccellenza/40> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  120. Ministero della Salute BSE (Encefalopatia spongiforme bovina) -<http://www.salute.gov.it/portale/sanitaAnimale/dettaglioContenutiSanitaAnimale.jsp?lingua=italiano&id=224&tab=3> [ultimo accesso, 26 apr. 2023]
  121. Desiato R, Maurella C, Iulini B, Pautasso A, Colussi S, Meloni D, Ru G, Casalone C, Caramelli M. - Encefalopatia spongiforme bovina: la sorveglianza tra passato e futuro - *Large Animal Review* 2014; 20: 99-102 - [https://vetjournal.it/images/archive/pdf\\_riviste/4654.pdf](https://vetjournal.it/images/archive/pdf_riviste/4654.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  122. Scientific report of EFSA - Scientific and technical assistance on the minimum sample size to test should an annual BSE statistical testing regime be authorised in healthy slaughtered cattle - *EFSA Journal* 2012;10(10):2913 - <https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/2913> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  123. <https://www.oie.int/fileadmin/vademecum/eng/files/assets/basic-html/page25.html> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  124. [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahc/current/chapitre\\_bse.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahc/current/chapitre_bse.pdf) [ultimo accesso,

- 28 dic. 2022]
125. Regolamento 999/2001 [CE] - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001R0999&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  126. Nota del Ministero della Salute 0011885-P-12/06/2013 “Applicazione Dec. 2013/76/UE – Sospensione dei test sui bovini regolarmente macellati”. [http://www.izsto.it/images/stories/Osservatorio/2014/Nota11885\\_y13m06d12.pdf](http://www.izsto.it/images/stories/Osservatorio/2014/Nota11885_y13m06d12.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  127. Decisione di Esecuzione (Ue) 2022/1377 della Commissione del 4 agosto 2022 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022D1377&qid=1665640476255&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  128. Costassa EV, Iulini B, Mazza M, Acutis P, Maurella C, Meloni D, Pautasso A, Capucci L, Bozzetta E, Simmons MM, Zanusso G, Pocchiarri M, Corona C, Casalone C. - Pathogenesis and Transmission of Classical and Atypical BSE in Cattle. *Food Saf [Tokyo]*. 2016 Dec 7;4[4]:130-134. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.2016018. eCollection 2016 Dec. PMID: 32231917 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  129. Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Capucci L, Tagliavini F, Monaco S, Caramelli M. - Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 2;101(9):3065-70. doi: 10.1073/pnas.0305777101. Epub 2004 Feb 17. PMID: 14970340; PMCID: PMC365745 [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
  130. Biacabe AG, Laplanche JL, Ryder S, Baron T. - Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO reports*. 2004; 5: 110–115. 10.1038/sj.embor.7400054 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  131. Jacobs JG, Langeveld JPM, Biacabe AG, et al. - Molecular discrimination of atypical bovine spongiform encephalopathy strains from a geographical region spanning a wide area in Europe. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007; 45: 1821–1829. 10.1128/JCM.00160-07 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  132. Hagiwara K, Yamakawa Y, Sato Y, et al. - Accumulation of mono-glycosylated form-rich, plaque-forming PrPSc in the second atypical bovine spongiform encephalopathy case in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2007; 60: 305–308 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  133. Dudas S, Yang J, Graham C, Czub M, McAllister TA, Coulthart MB, Czub S. - Molecular, biochemical and genetic characteristics of BSE in Canada. *PLoS One*. 2010 May 14;5(5):e10638. doi: 10.1371/journal.pone.0010638. PMID: 20498835; PMCID: PMC2871047. Dudas S, Yang J, Graham C, Czub M, McAllister TA, Coulthart MB, Czub S. Molecular, biochemical and genetic characteristics of BSE in Canada. *PLoS One*. 2010 May 14;5(5):e10638. doi: 10.1371/journal.pone.0010638. PMID: 20498835; PMCID: PMC2871047. [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
  134. Will RG, Alperovitch A, Poser S, Pocchiarri M, Hofman A, Mitrova E, de Silva R, D'Alessandro M, Delasnerie-Laupretre N, Zerr I, van Duin C. - Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for *CJD*. *Ann Neurol*. 1998 Jun;43(6):763-7. doi: 10.1002/ana.410430611. PMID: 9629846 [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
  135. Houston F, Andréoletti O. - Animal prion diseases: the risks to human health. *Brain Pathol*. 2019 Mar;29[2]:248-262. doi: 10.1111/bpa.12696. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30588682; PMCID: PMC8028554. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  136. Peden AH, Suleiman S, Barria MA. - Understanding Intra-Species and Inter-Species Prion Conversion and Zoonotic Potential Using Protein Misfolding Cyclic Amplification. *Front Aging Neurosci*. 2021 Aug 3;13:716452. doi: 10.3389/fnagi.2021.716452. PMID: 34413769; PMCID: PMC8368127 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  137. Joint Scientific Opinion on any possible epidemiological or molecular association between TSEs in animals and humans EFSA Journal 2011; 9 : 1945 10.2903/j.efsa.2011.1945 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  138. PRO/AH/EDR> BSE, cattle - UK: (England) atypical H-type, WOAH - Published Date: 2023-03-21 Archive Number: 20230321.8709071 [ultimo accesso, 22 mar. 2023]
  139. PRO/AH/EDR> BSE, cattle - Switzerland (02): (SG) atypical Archive Number: 20230716.8711189 [ultimo accesso, 16 lug. 2023]
  140. Bovine spongiform encephalopathy (BSE) - <https://www.woah.org/en/disease/bovine-spongiform-encephalopathy/> [ultimo accesso, 5 lug. 2023]
  141. WOAH Members adopt a revised standard on BSE - 90a sessione generale del WOAH 21/25 Maggio 2023 <https://www.woah.org/en/article/woah-members-adopt-a-revised-standard-on-bse/> [ultimo accesso, 5 lug. 2023]
  142. The European Union summary report on surveillance for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSE) in 2022 – EFSA Journal, vol. 21 - First published: 28 November 2023 - <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8384> [ultimo accesso, 30 nov. 2023]
  143. PRO/AH/EDR> BSE, cattle - UK: [England] classical - 2021-09-18 Archive Number: 20210918.8685861 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  144. BSE in England: epidemiology report 2021- <https://www.gov.uk/government/publications/bse-in-england-epidemiology-report-2021> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  145. Twisselmann B. EU unveils plans for food safety agency. *Euro Surveill*. 2000;4[45]:pii=1493 - <https://doi.org/10.2807/esw.04.45.01493-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  146. Food law from farm to table – creating a European Food Authority – [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP\\_00\\_1270](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_00_1270) - 8/11/00 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  147. Regolamento [Ce] N. 178/2002 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 28 gennaio 2002 che stabilisce i

- principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002R0178&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
148. Regolamento (UE) n. 142/2011 della Commissione, del 25 febbraio 2011, recante disposizioni di applicazione del regolamento (CE) n. 1069/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio recante norme sanitarie relative ai sottoprodotti di origine animale e ai prodotti derivati non destinati al consumo umano, e della direttiva 97/78/CE del Consiglio per quanto riguarda taluni campioni e articoli non sottoposti a controlli veterinari alla frontiera. GU L 54 del 26.2.2011, pagg. 1–254 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31994D0382&from=IT> [ultimo accesso, 17 lug. 2023]
  149. Regolamento [UE] N. 51/2013 della Commissione del 16 gennaio 2013 che modifica il regolamento [CE] n. 152/2009 del Consiglio per quanto riguarda i metodi d'analisi per la determinazione dei costituenti di origine animale nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti per animali. Considerando n. 12 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0051&from=SL> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  150. Regolamento di esecuzione [UE] 2020/1560 della Commissione del 26 ottobre 2020 recante modifica dell'allegato VI del regolamento [CE] n. 152/2009 che fissa i metodi d'analisi per la determinazione dei costituenti di origine animale nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti per animali - GU L 357 del 27.10.2020, pagg. 17–23 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020R1560&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  151. Method of reference for the detection of animal proteins in feed - <https://www.eurl.craw.eu/legal-sources-and-sops/method-of-reference-and-sops/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  152. Regolamento [UE] n. 56/2013 della Commissione, del 16 gennaio 2013, che modifica gli allegati I e IV del regolamento [CE] n. 999/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio recante disposizioni per la prevenzione, il controllo e l'eradicazione di alcune encefalopatie spongiformi trasmissibili [GU L 21 del 24.1.2013, pag. 3] [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  153. Scientific Opinion on a Risk profile related to production and consumption of insects as food and feed (Parere scientifico su un profilo di rischio connesso alla produzione e al consumo di insetti come alimenti e mangimi), The EFSA Journal (2015);13(10):4257 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  154. Regolamento [UE] 2017/893 della Commissione, del 24 maggio 2017, che modifica gli allegati I e IV del regolamento [CE] n. 999/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio e gli allegati X, XIV e XV del regolamento [UE] n. 142/2011 della Commissione per quanto riguarda le disposizioni in materia di proteine animali [GU L 138 del 25.5.2017, pag. 92] [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  155. Regolamento [UE] 2021/1372 della Commissione del 17 agosto 2021 che modifica l'allegato IV del regolamento [CE] n. 999/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda il divieto di somministrazione di proteine animali agli animali d'allevamento non ruminanti diversi dagli animali da pelliccia - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R1372&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  156. Updated quantitative risk assessment [QRA] of the BSE risk posed by processed animal protein [PAP] - EFSA Journal 2018;16[7]:5314 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5314> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  157. Potential BSE risk posed by the use of ruminant collagen and gelatine in feed for non-ruminant farmed animals - EFSA Journal 2020; 18 [10]:6267 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2020.6267> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  158. Authorisation to feed non-ruminants with ruminant collagen / gelatine and with proteins from insects, pigs and poultry - [https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/11640-Authorisation-to-feed-non-ruminants-with-ruminant-collagen-gelatine-and-with-proteins-from-insects-pigs-and-poultry\\_it](https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/11640-Authorisation-to-feed-non-ruminants-with-ruminant-collagen-gelatine-and-with-proteins-from-insects-pigs-and-poultry_it) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  159. Regolamento [UE] 2021/1372 della Commissione del 17 agosto 2021 che modifica l'allegato IV del regolamento [CE] n. 999/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda il divieto di somministrazione di proteine animali agli animali d'allevamento non ruminanti diversi dagli animali da pelliccia - GU L 295 del 18.8.2021, pagg. 1–17 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R1372&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  160. Facts about variant Creutzfeldt-Jakob disease <https://www.ecdc.europa.eu/en/vcjd/facts> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  161. Herbert Budka Editorial: The European Response to BSE: A Success Story EFSA Journal 2011;9(9):e991 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.e991> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  162. 90th General Session of the World Assembly of Delegates - <https://www.woah.org/en/event/90th-general-session-of-the-world-assembly-of-delegates/> [ultimo accesso, 2 lug. 2023]
  163. What do I need to know about the official status procedures related to the new BSE standards? <https://www.woah.org/app/uploads/2023/04/a-qanda-bse-2023.pdf> [ultimo accesso, 2 lug. 2023]
  164. The BSE Inquiry Report Contents - <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20060525120000/http://www.bseinquiry.gov.uk/report/index.htm> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  165. Regolamento [CE] n. 1760/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 luglio 2000, che istituisce un sistema di identificazione e di registrazione dei bovini e relativo all'etichettatura delle carni bovine e dei prodotti a base di carni bovine, e che abroga il regolamento [CE] n. 820/97 del Consiglio - GU L 204 dell' 11.8.2000, pagg. 1–10. Versione consolidata attuale: 13/12/2014 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]

## Capitolo 2

1. Smith KF, Goldberg M, Rosenthal S, Carlson L, Chen J, Chen C, Ramachandran S. - Global rise in human infectious disease outbreaks. *J R Soc Interface*. 2014 Dec 6;11(101):20140950. doi: 10.1098/rsif.2014.0950. PMID: 25401184; PMCID: PMC4223919. [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
2. Morens DM, Daszak P, Markel H, Taubenberger JK. - Pandemic COVID-19 Joins History's Pandemic Legion. *mBio*. 2020 May 29;11(3):e00812-20. doi: 10.1128/mBio.00812-20. PMID: 32471830; PMCID: PMC7267883. [ultimo accesso, 22 gen. 2023]
3. World Bank [2010] - *People, Pathogens, and Our Planet : Volume 1 - Towards a One Health Approach for Controlling Zoonotic Diseases*. World Bank. © World Bank. <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/2844> License: CC BY 3.0 IGO [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
4. FAO, UNEP, WHO, and WOA. 2022. *One Health Joint Plan of Action (2022-2026). Working together for the health of humans, animals, plants and the environment*. Rome. <https://doi.org/10.4060/cc2289en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
5. World Bank [2012] - *People, Pathogens and Our Planet : The Economics of One Health*. Washington, DC. © World Bank. <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/11892> License: CC BY 3.0 IGO. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
6. Bernstein AS, Ando AW, Loch-Temzelides T, Vale MM, Li BV, Li H, Busch J, Chapman CA, Kinnaird M, Nowak K, Castro MC, Zambrana-Torrello C, Ahumada JA, Xiao L, Roehrdanz P, Kaufman L, Hannah L, Daszak P, Pimm SL, Dobson AP. - The costs and benefits of primary prevention of zoonotic pandemics. *Sci Adv*. 2022 Feb 4;8(5):eabl4183. doi: 10.1126/sciadv.abl4183. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119921; PMCID: PMC8816336. [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
7. Esistono quattro tipi di virus influenzali: A, B, C e D.I virus dell'influenza di tipo A sono suddivisi in sottotipi basati su due proteine presenti sulla superficie del virus: emoagglutinina [H] e neuraminidasi [N]. Esistono 18 diversi sottotipi di emoagglutinina e 11 diversi sottotipi di neuraminidasi [rispettivamente da H1 a H18 e da N1 a N11]. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
8. Handsides S. - New influenza virus strain confirmed in human case, but no person to person transmission identified so far. *Euro Surveill*. 1997;1[18]:pii=1058 - <https://doi.org/10.2807/esw.01.18.01058-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
9. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shorridge KF, Webster RG. - Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*. 1998 Feb 14;351[9101]:472-7. doi: 10.1016/S0140-6736[97]11212-0. Erratum in: *Lancet* 1998 Apr 25;351[9111]:1292. PMID: 9482438. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
10. Verhagen JH, Fouchier RAM, Lewis N. - Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses at the Wild-Domestic Bird Interface in Europe: Future Directions for Research and Surveillance. *Viruses*. 2021 Jan 30;13[2]:212. doi: 10.3390/v13020212. PMID: 33573231; PMCID: PMC7912471. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
11. Begg N, Joseph C. - Influenza A H5N1 in Hong Kong: update 23 December *Euro Surveill*. 1997;1[35]:pii=1002. <https://doi.org/10.2807/esw.01.35.01002-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
12. Handsides S. - Influenza A H5N1 infection in Hong Kong: update 31 December *Euro Surveill*. 1997;1[36]:pii=1001 - <https://doi.org/10.2807/esw.01.36.01001-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
13. È il processo mediante il quale virus diversi si combinano tra loro scambiandosi materiale genico per formare un nuovo sottotipo avente una miscela degli antigeni di superficie dei ceppi originali
14. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. - What Is a Pandemic? - *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 200, Issue 7, 1 October 2009, Pages 1018–1021, <https://doi.org/10.1086/644537> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
15. *Pandemic Influenza Preparedness and Response: A WHO Guidance Document*. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143062/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
16. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. - Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005;437[7060]:889-93 - doi: 10.1038/nature04230. PMID: 16208372 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
17. Johnson NP, Mueller J. - Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002 Spring;76(1):105-15. doi: 10.1353/bhm.2002.0022. PMID: 11875246. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
18. Akehurst C. - Influenza A subtype H5N1 in Hong Kong: case control study. *Euro Surveill*. 1998;2[12]:pii=1241 - <https://doi.org/10.2807/esw.02.12.01241-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
19. Desenclos JC, Manigat R. - The European Union faces up to the threat of a pandemic: meeting at the DGV on the influenza A [H5N1] of the ad hoc group on communicable diseases Luxembourg 14 January 1998. *Euro Surveill*. 1998;3[3]:pii=89 - <https://doi.org/10.2807/esm.03.03.00089-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
20. Caspari G. - H5 influenza virus Hong Kong. *Euro Surveill*. 1999;3[14]:pii=1429 - <https://doi.org/10.2807/esw.03.14.01429-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]

21. Twisselmann B. - Influenza A [H5N1] virus in poultry in Hong Kong. *Euro Surveill.* 2001;5[21]:pii=1748 - <https://doi.org/10.2807/esw.05.21.01748-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
22. Crofts J. - Avian influenza in Hong Kong. *Euro Surveill.* 2003;7[3]:pii=2149 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.03.02149-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
23. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG. - Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet.* 1998 Feb 14;351[9101]:472-7. doi: 10.1016/S0140-6736[97]11212-0. Erratum in: *Lancet* 1998 Apr 25;351[9111]:1292. PMID: 9482438 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
24. Shortridge KF, Gao P, Guan Y, Ito T, Kawaoka Y, Markwell D, Takada A, Webster RG. - Interspecies transmission of influenza viruses: H5N1 virus and a Hong Kong SAR perspective. *Vet Microbiol.* 2000 May 22;74[1-2]:141-7. doi: 10.1016/s0378-1135[00]00174-7. PMID: 10799786 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
25. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) - <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
26. Manuguerra JC, Mosnier A. - Surveillance of influenza in Europe from October 1999 to February 2000. *Euro Surveill.* 2000;5[6]:pii=3 - <https://doi.org/10.2807/esm.05.06.00003-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
27. European Influenza Surveillance Network [EISN] - European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC] - <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn> [ultimo accesso il 28 dic. 2022] [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
28. Dalla Pozza M, Bonfanti L, Vincenzoni G, Capua I, Andrighetto I, Zanardi G, Marangon S. - Influenza aviaria: l'esperienza italiana dal 1997 al 2005. [https://www.epicentro.iss.it/focus/flu\\_aviaria/busani](https://www.epicentro.iss.it/focus/flu_aviaria/busani) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]; Dalla Pozza M, Bonfanti L, Vincenzoni G, Capua I, Zanardi G, Marangon S. (2005). "Influenza aviaria in Italia (1997-2004)". *Rivista "L'Osservatorio"*, anno.8, n° 3, 6-10
29. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, Kuiken T, Rimmelzwaan GF, Schutten M, Van Doornum GJ, Koch G, Bosman A, Koopmans M, Osterhaus AD. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Feb 3;101(5):1356-61. doi: 10.1073/pnas.0308352100. Epub 2004 Jan 26. PMID: 14745020; PMCID: PMC337057. [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
30. ProMED - 19 Apr 2003 - Avian Influenza, Human - Netherlands [09]: Fatal Case, reported by Fouchier R. - Archive Number: 20030419.0959 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
31. Crofts J. - Avian influenza human death reported in the Netherlands. *Euro Surveill.* 2003;7(17):pii=2216 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.17.02216-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
32. Meijer A, Du Ry M, Fouchier R, Natrop G, Wilbrink B, Bosman A, van Steenberghe JE, Conyn-Van Spaendonck MAE, Koopmans M, Osterhaus A. - Outbreak of fowl plague [avian influenza] leads to secondary human cases, March 2003, the Netherlands. *Euro Surveill.* 2003;7[12]:pii=2188 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.12.02188-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
33. Goddard NL. - Study shows high level of avian to human transmission of influenza A [H7N7] during outbreak in the Netherlands 2003. *Euro Surveill.* 2004;8[9]:pii=2396 - <https://doi.org/10.2807/esw.08.09.02396-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
34. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, Meijer A, van Steenberghe J, Fouchier R, Osterhaus A, Bosman A. - Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet.* 2004 Feb 21;363[9409]:587-93. doi: 10.1016/S0140-6736[04]15589-X. PMID: 14987882 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
35. SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome
36. Epicentro - WHO: Focolai di polmonite atipica in Cina, Vietnam e Hong Kong [13/3/2003] <https://www.epicentro.iss.it/focus/sars/virus> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
37. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, Li PH, Tan SY, Chang Q, Xie JP, Liu XQ, Xu J, Li DX, Yuen KY, Peiris JMS, Guan Y. - Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome [SARS] in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003 Oct 25;362[9393]:1353-8. doi: 10.1016/S0140-6736[03]14630-2. PMID: 14585636; PMCID: PMC7112415. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
38. de Benoist AC, Boccia D. - WHO initiates enhanced global surveillance in response to acute respiratory syndrome in southern China, Vietnam, and Hong Kong, special administrative region [SAR] of China. *Euro Surveill.* 2003;7[11]:pii=2177 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.11.02177-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
39. ProMED - 12 Mar 2003 - Acute Respiratory Syndrome - China [Hong Kong], Vietnam - Archive Number:20030312.0602 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
40. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. - SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug;14[8]:523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27344959; PMCID: PMC7097822. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
41. Worldbank [2010] People, pathogens and our planet: Volume 1: Towards a one health approach for controlling zoonotic diseases. <https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/2844/508330ESW0whit1410B01PUBLIC1PPP1Web.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
42. Quammen David – Spillover – 2014 Adelphi Edizioni SPA Milano p.183
43. Low DE. - SARS: LESSONS FROM TORONTO. In: Institute of Medicine [US] Forum on Microbial Threats; Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, et al., editors. Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak:

- Workshop Summary. Washington [DC]: National Academies Press [US]; 2004. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92467/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
44. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnole R, Icenogle JP, Peñaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TC, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Günther S, Osterhaus AD, Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ. - Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003 May 30;300(5624):1394-9. doi: 10.1126/science.1085952. Epub 2003 May 1. PMID: 12730500. [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
  45. Chiu CY. - Viral pathogen discovery. *Curr Opin Microbiol*. 2013 Aug;16[4]:468-78. doi: 10.1016/j.mib.2013.05.001. Epub 2013 May 29. PMID: 23725672; PMCID: PMC5964995. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  46. Eurosurveillance editorial team. SARS update 11 April - Compelling evidence for aetiology, WHO team report from China, global epidemiology, and EU index and guidance. *Euro Surveill*. 2003;7[15]:pii=2204 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.15.02204-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  47. Eurosurveillance editorial team. Monkey experiments provide confirmation that a novel coronavirus is the cause of severe acute respiratory syndrome [SARS]. *Euro Surveill*. 2003;7[16]:pii=2210 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.16.02210-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  48. La caratteristica dell'ospite amplificatore è che ha una soglia molto bassa per essere infettato da un patogeno che in lui si moltiplica fino a raggiungere la concentrazione richiesta per infettare un uomo o una specie animale meno recettivi
  49. Subudhi S, Rapin N, Misra V. - Immune System Modulation and Viral Persistence in Bats: Understanding Viral Spillover. *Viruses*. 2019;11[2]:192. Published 2019 Feb 23. doi:10.3390/v11020192 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  50. Banerjee A, Kulsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. - Bats and coronaviruses. *Viruses*. 2019 Jan 9;11(1):41. doi: 10.3390/v11010041. PMID: 30634396; PMCID: PMC6356540. [ultimo accesso, 20 lug. 2023]
  51. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, Luo SW, Li PH, Zhang IJ, Guan YJ, Butt KM, Wong KL, Chan KW, Lim W, Shortridge KF, Yuen KY, Peiris JS, Poon LL. - Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*. 2003 Oct 10;302(5643):276-8. doi: 10.1126/science.1087139. Epub 2003 Sep 4. PMID: 12958366. [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
  52. Ng OW, Tan YJ. - Understanding bat SARS-like coronaviruses for the preparation of future coronavirus outbreaks - Implications for coronavirus vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jan 2;13[1]:186-189. doi: 10.1080/21645515.2016.1228500. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27644155; PMCID: PMC5287300 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  53. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, Mazet JK, Hu B, Zhang W, Peng C, Zhang YJ, Luo CM, Tan B, Wang N, Zhu Y, Cramer G, Zhang SY, Wang LF, Daszak P, Shi ZL. - Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013 Nov 28;503(7477):535-8. doi: 10.1038/nature12711. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24172901; PMCID: PMC5389864. [ultimo accesso il 29 lug. 2023]
  54. Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, Graham RL, Scobey T, Ge XY, Donaldson EF, Randell SH, Lanzavecchia A, Marasco WA, Shi ZL, Baric RS. - A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med*. 2015 Dec;21(12):1508-13. doi: 10.1038/nm.3985. Epub 2015 Nov 9. Erratum in: *Nat Med*. 2016 Apr;22(4):446. Erratum in: *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1146. PMID: 26552008; PMCID: PMC4797993. - <https://doi.org/10.1038/nm.3985> [ultimo accesso, 29 lug. 2023]
  55. WHO: Focolai di polmonite atipica in CINA, VIETNAM e HONG KONG - <https://www.epicentro.iss.it/focus/sars/virus> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  56. Eurosurveillance editorial team. European Union Communicable Disease Network Committee issues document on immediate actions for surveillance and control of SARS in Europe - 15 April. *Euro Surveill*. 2003;7[15]:pii=2205 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.15.02205-en> <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esw.07.15.02205-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  57. WHO recommended measures for persons undertaking international travel from areas affected by Severe Acute Respiratory Syndrome [SARS] - 4 AVRIL 2003, 78th YEAR / 4 AVRIL 2003, 78e ANNÉE No. 14, 2003, 78, 97-120 - [www.who.int/wer/pdf/2003/wer7814.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7814.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  58. Eurosurveillance editorial team. European Centre is an important part of longer term response to SARS and similar threats. *Euro Surveill*. 2003;7[18]:pii=2219 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.18.02219-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  59. Ammon A. - From SARS to Ebola – 10 years of disease prevention and control at ECDC. *Euro Surveill*. 2015;20[37]:pii=30016 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.37.30016> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  60. Wang M, Yan M, Xu H, Liang W, Kan B, Zheng B, Chen H, Zheng H, Xu Y, Zhang E, Wang H, Ye J, Li G, Li M, Cui Z, Liu YF, Guo RT, Liu XN, Zhan LH, Zhou DH, Zhao A, Hai R, Yu D, Guan Y, Xu J. - SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. *Emerg Infect Dis*. 2005 Dec;11(12):1860-5. doi: 10.3201/eid1112.041293. PMID: 16485471; PMCID: PMC3367621. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  61. Rezza G. - ISS, 3 febbraio 2020 - [https://www.iss.it/primo-piano/-/asset\\_publisher/3f4alMwzN1Z7/content/coronavirus-pi%25C3%25B9-casi-della-sars-ma-pi%25C3%25B9-bassa-letalita%25C3%25A0.-il-commento-di-gianni-rezza-2](https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/3f4alMwzN1Z7/content/coronavirus-pi%25C3%25B9-casi-della-sars-ma-pi%25C3%25B9-bassa-letalita%25C3%25A0.-il-commento-di-gianni-rezza-2) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  62. Abraham T. - Twenty-first century plague The story of SARS. *J Clin Invest*. 2006 Apr 3; 116[4]: 846. doi: 10.1172/JCI28377 - PMCID: PMC1421373 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1421373/> [ulti-

- mo accesso, 28 dic. 2022]
63. Institute of Medicine [US] Forum on Microbial Threats; Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, et al. - Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak: Workshop Summary. Washington [DC]: National Academies Press [US]; 2004. Available from: <https://www.nap.edu/read/10915/chapter/1#ii> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  64. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B del 2004, volume 359 - <https://royalsocietypublishing.org/toc/rstb1990/2004/359/1447> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  65. Desenclos JC. - Early influenza in Europe and SARS escaping from high security laboratories! Euro Surveill. 2003;8[12]:pii=435 - <https://doi.org/10.2807/esm.08.12.00435-en>. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  66. World Health Organization - SARS case in Singapore linked to accidental laboratory contamination - 24 September 2003 - [https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2003\\_09\\_24-en](https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2003_09_24-en) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  67. Orellana C. - Laboratory-acquired SARS raises worries on biosafety. Lancet Infect Dis. 2004 Feb;4(2):64. doi: 10.1016/s1473-3099(04)00911-9. PMID: 14959754; PMCID: PMC7128204.[ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  68. ProMED - 04 Dec 2014 - Biological laboratory mishaps and reporting inadequacies [UK] - Archive Number: 20141204.3012193 [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  69. Ian Sample, science editor - 4 Dec. 2014; Revealed: 100 safety breaches at UK labs handling potentially deadly diseases; <http://www.theguardian.com/science/2014/dec/04/-sp-100-safety-breaches-uk-labs-potentially-deadly-diseases> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  70. Rezza G. - La SARS in Italia - <https://www.epicentro.iss.it/ben/2003/ottobre%202003/1> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  71. Decreto del Presidente della Repubblica, 8 luglio 2003 - Nomina del dott. Guido Bertolaso, per la durata di un anno, a commissario straordinario del Governo. [GU n. 223 del 25-9-2003] - [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  72. Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Ferguson NM, Leung GM, Lam TH, Hedley AJ. - Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2004 Jul 29;359(1447):1091-105. doi: 10.1098/rstb.2004.1490. PMID: 15306395; PMCID: PMC1693389. [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  73. Weiss RA, McLean AR. - What have we learnt from SARS?. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2004;359[1447]:1137-1140. doi:10.1098/rstb.2004.1487 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  74. McMichael AJ. - Environmental and social influences on emerging infectious diseases: past, present and future. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2004;359[1447]:1049-1058. doi:10.1098/rstb.2004.1480 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  75. Varela C, Coulombier D. - Defining core competencies for epidemiologists working in communicable disease surveillance and response in the public health administrations of the European Union. Euro Surveill. 2007;12[31]:pii=3245 <https://doi.org/10.2807/esw.12.31.03245-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  76. Goddard N. - Avian influenza update: H5N1 in poultry in South East and East Asia, and in humans in Vietnam and Thailand. Euro Surveill. 2004;8[7]:pii=2383 - <https://doi.org/10.2807/esw.08.07.02383-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  77. Editorial team Collective. Highly pathogenic avian influenza reported in Russian bird populations. Euro Surveill. 2005;10[32]:pii=2771 - <https://doi.org/10.2807/esw.10.32.02771-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  78. Goddard N. - Avian influenza update: H5N1 in poultry in South East and East Asia, and in humans in Vietnam and Thailand. Euro Surveill. 2004;8[7]:pii=2383 - <https://doi.org/10.2807/esw.08.07.02383-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  79. L'EFSA definisce i rischi dell'influenza aviaria per il pollame e dà consigli per prevenirne l'ingresso e la diffusione tra i polli europei - 20 Settembre 2005 - <https://www.efsa.europa.eu/it/news/efsa-defines-risks-avian-influenza-poultry-and-makes-recommendations-prevent-its> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  80. Dalla Pozza M, Bonfanti L, Vicenzoni G, Capua I, Andrighetto I, Zanardi G, Marangon S. - Influenza aviaria in Italia [1997-2004]. L'Osservatorio 2005 8[3]:6-10
  81. Alexander DJ. - Summary of avian influenza activity in Europe, Asia, Africa, and Australasia, 2002-2006. Avian Dis. 2007 Mar;51[1 Suppl]:161-6. doi: 10.1637/7602-041306R.1. PMID: 17494548. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  82. Hirst M, Astell CR, Griffith M, Coughlin SM, Moksa M, Zeng T, Smailus DE, Holt RA, Jones S, Marra MA, Petric M, Krajden M, Lawrence D, Mak A, Chow R, Skowronski DM, Tweed SA, Goh S, Brunham RC, Robinson J, Bowes V, Sojonyk K, Byrne SK, Li Y, Kobasa D, Booth T, Paetzel M. - Novel avian influenza H7N3 strain outbreak, British Columbia. Emerg Infect Dis 2004; 10[12]: 2192-5 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15663859/> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  83. Editorial team Collective. New legislation to control avian influenza in Europe proposed by Commission. Euro Surveill. 2005;10[18]:pii=2699 - <https://doi.org/10.2807/esw.10.18.02699-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  84. DIRETTIVA 92/40/CEE DEL CONSIGLIO del 19 maggio 1992 che istituisce delle misure comunitarie di lotta contro l'influenza aviaria <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31992L0040&from=en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  85. DIRETTIVA 2005/94/CE DEL CONSIGLIO del 20 dicembre 2005 relativa a misure comunitarie di lotta contro l'influenza aviaria e che abroga la direttiva 92/40/CEE <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0094&from=EN> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  86. DECRETO LEGISLATIVO 25 gennaio 2010, n. 9 - Attuazione della direttiva 2005/94/CE relativa a misure co-

- munitarie di lotta contro l'influenza aviaria e che abroga la direttiva 92/40/CEE. [10G0023] [GU Serie Generale n.34 del 11-02-2010 - Suppl. Ordinario n. 27] <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2010/02/11/34/so/27/sg/pdf> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
87. Preventing introduction and spread of avian influenza among bird flocks in Europe: recommendations by European Animal Health Panel. *Euro Surveill.* 2005;10[39]: pii=2799 - <https://doi.org/10.2807/esw.10.39.02799-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  88. Comin A, Stegeman A, Marangon S, Klinkenberg D. - Evaluating surveillance strategies for the early detection of low pathogenicity avian influenza infections. *PLoS One.* 2012;7[4]:e35956. doi: 10.1371/journal.pone.0035956. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22545151; PMCID: PMC3335804. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  89. Cattoli G, Drago A, Maniero S, Toffan A, Bertoli E, Fassina S, Terregino C, Robbi C, Vicenzoni G, Capua I. - Comparison of three rapid detection systems for type A influenza virus on tracheal swabs of experimentally and naturally infected birds. *Avian Pathol.* 2004 Aug;33[4]:432-7. doi: 10.1080/03079450410001724058. PMID: 15370041 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  90. OIE - Manual of Diagnostic Tests and Vaccines - for Terrestrial Animals 2021 Avian influenza [including infection with high pathogenicity avian influenza viruses] Chapter 3.3.4.[version adopted in May 2021] - <https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-manual-online-access/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  91. Piano nazionale di sorveglianza per l'Influenza Aviaria - <https://resolveveneto.it/2021/01/piano-di-sorveglianza-nazionale-influenza-aviaria-per-il-2014/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  92. Negli allevamenti di tacchini a sessi misti le femmine vengono caricate per la macellazione 4 settimane prima dei maschi. Questo sistema di allevamento è molto rischioso in quanto durante il carico delle femmine gli operatori possono infettare i maschi e questi possono sviluppare una malattia influenzale. Per questo motivo nelle aree a rischio vennero permessi solo allevamenti di tacchini da carne dello stesso sesso.
  93. Mulatti P, Bos ME, Busani L, Nielen M, Marangon S. - Evaluation of interventions and vaccination strategies for low pathogenicity avian influenza: spatial and space-time analyses and quantification of the spread of infection. - *Epidemiol Infect.* 2010 Jun;138[6]:813-24. doi:10.1017/S0950268809991038 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  94. Legge regionale 23 aprile 2004, n. 11 - Norme per il governo del territorio e in materia di paesaggio (BUR n. 45/2004) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  95. Piano nazionale per le emergenze di tipo epidemico - manuale operativo influenza aviaria - Ultima Versione 1.0 - 2019 - <https://www.izsvenezie.it/documenti/temi/influenza-aviaria/manuali-normativa/manuali/manuale-operativo-influenza-aviaria.pdf> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  96. Decisione della Commissione del 4 agosto 2006 che approva un manuale diagnostico per l'influenza aviaria secondo quanto previsto dalla direttiva 2005/94/CE del Consiglio [notificata con il numero C[2006] 3477] <https://www.izsvenezie.it/documenti/temi/influenza-aviaria/manuali-normativa/manuali/manuale-diagnostico-influenza-aviaria.pdf> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  97. Piano Nazionale per le Emergenze di tipo Epidemico - Italian Veterinary Contingency Plan 'Itavetplan' - Ultima Versione 1.0 - 2014- [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1670\\_listaFile\\_itemName\\_0\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1670_listaFile_itemName_0_file.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  98. Regolamento [CE] N. 1099/2009 del Consiglio del 24 settembre 2009 relativo alla protezione degli animali durante l'abbattimento - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1099&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  99. La possibilità di differenziare gli individui infetti da quelli vaccinati venne definito con l'acronimo DIVA (differentiating infected from vaccinated individuals) e fu coniato nel 1999 da JT van Oirschot del Central Veterinary Institute, NL. - van Oirschot JT. Diva vaccines that reduce virus transmission. *J Biotechnol.* 1999 Aug 20;73(2-3):195-205. doi: 10.1016/s0168-1656(99)00121-2. PMID: 10486928. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  100. Marangon S, Capua I. - Control of avian influenza in Italy: from stamping out to emergency and prophylactic vaccination. *Dev Biol [Basel].* 2006;124:109-15. PMID: 16447501. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  101. Marangon S, Cristalli A, Busani L. - Planning and executing a vaccination campaign against avian influenza. *Dev Biol [Basel].* 2007;130:99-108. PMID: 18411940. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  102. Capua I, Cattoli G, Marangon S. - DIVA--a vaccination strategy enabling the detection of field exposure to avian influenza. *Dev Biol (Basel).* 2004;119:229-33. PMID: 15742633. [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  103. Brown CS, Horstuck O, Naville F, Rodier G, Ganter B. - Avian influenza outbreaks in the WHO European region and public health actions. *Euro Surveill.* 2005;10[43]:pii=2820 - <https://doi.org/10.2807/esw.10.43.02820-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  104. Chen H, Smith GJ, Zhang SY, Qin K, Wang J, Li KS, Webster RG, Peiris JS, Guan Y. - Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature.* 2005 Jul 14;436(7048):191-2. -<https://doi.org/10.1038/nature03974> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  105. De Martin S, Nicoll A. H5N1 avian influenza: update on the global situation. *Euro Surveill.* 2005;10[50]:pii=2856 - <https://doi.org/10.2807/esw.10.50.02856-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  106. Influenza team [ECDC] Collective. Highly Pathogenic Avian Influenza A/H5N1 – update and overview of 2006. *Euro Surveill.* 2006;11[51]:pii=3098 - <https://doi.org/10.2807/esw.11.51.03098-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  107. Influenza team [ECDC] Collective. Avian influenza update: Recent outbreaks of H5N1 in poultry worldwide. *Euro Surveill.* 2007;12[4]:pii=3125 - <https://doi.org/10.2807/esw.12.04.03125-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  108. Melidou A. Avian influenza A[H5N1] – current situation. *Euro Surveill.* 2009;14[18]:pii=19199 - <https://doi.org/10.2807/esw.14.18.19199-en>

- org/10.2807/ese.14.18.19199-en [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
109. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2023, 5 January 2023 - [https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who-2003-2022-5-jan-2023](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who-2003-2022-5-jan-2023) [ultimo accesso, 31 ago. 2023]
  110. Perdue ML, Swayne DE. Public health risk from avian influenza viruses. *Avian Dis.* 2005 Sep;49[3]:317-27. doi: 10.1637/7390-060305R.1. PMID: 16252482 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  111. Nicoll A. Avian and pandemic influenza—Five questions for 2006. *Euro Surveill.* 2005;10[12]:pii=583 - <https://doi.org/10.2807/esm.10.12.00583-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  112. Bruxelles, 28.11.2005 COM[2005] 605 definitivo Comunicazione della Commissione al Consiglio, al Parlamento Europeo, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni sul potenziamento del coordinamento relativo alla pianificazione generale della capacità di intervento a livello europeo in materia di emergenze sanitarie - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52005DC0605&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  113. Bruxelles, 28.11.2005 COM[2005] 607 definitivo Comunicazione della Commissione al Consiglio, al Parlamento Europeo, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni sulla pianificazione della preparazione e dell'intervento della Comunità europea in caso di influenza pandemica - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52005DC0607&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  114. Editorial team Collective. Avian influenza in Turkey: 21 confirmed human cases. *Euro Surveill.* 2006;11[3]:pii=2876 - <https://doi.org/10.2807/esw.11.03.02876-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  115. Editorial team Collective. Avian influenza H5N1 detected in poultry in Nigeria, further human cases reported in Iraq, Indonesia and China. *Euro Surveill.* 2006;11[6]:pii=2894 - <https://doi.org/10.2807/esw.11.06.02894-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  116. Mølbak K, Trykker H, Møllergaard S, Glismann S. - Avian influenza in Denmark, March-June 2006: public health aspects. *Euro Surveill.* 2006;11[24]:pii=2974 - <https://doi.org/10.2807/esw.11.24.02974-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  117. Editorial team Collective. Seven human cases of H5N1 infection confirmed in Azerbaijan, and one case in Egypt. *Euro Surveill.* 2006;11[12]:pii=2927 - <https://doi.org/10.2807/esw.11.12.02927-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  118. Dudley JP. - Age-specific infection and death rates for human A[H5N1] avian influenza in Egypt. *Euro Surveill.* 2009;14[18]:pii=19198 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.18.19198-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  119. Rimmelzwaan GF, van Riel D, Baars M, Bestebroer TM, van Amerongen G, Fouchier RAM, Osterhaus ADME, Kuiken T. - Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am J Pathol* 2006 168: 176-183 - [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(10\)62081-0/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(10)62081-0/fulltext) [ultimo accesso, 27 gen. 2023]
  120. Editorial team Collective. Avian influenza detected in swans in central Europe, and continues spread in Nigeria. *Euro Surveill.* 2006;11[7]:pii=2898 - <https://doi.org/10.2807/esw.11.07.02898-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  121. Duke K. - Germany says people in areas with bird flu should keep cats indoors. *BMJ.* 2006;332[7541]:568. doi:10.1136/bmj.332.7541.568-d [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  122. Avian influenza in cat in Germany (1/3/2006) - <https://www.oie.int/es/avian-influenza-in-cat-in-germany-in-gles/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  123. In Sicilia, Puglia e Calabria 21 cigni migratori positivi ai test in 5 casi accertata la presenza del virus H5N1 altamente patogeno L'avaria ha colpito l'Italia Storace: "Nessun allarmismo" Il ministro della Salute: "Relativa tranquillità per la salute umana" Da oggi per 5 province blocco della movimentazione di carni e animali <https://www.repubblica.it/2006/b/sezioni/cronaca/aviaria8/aviaria8/aviaria8.html?ref=search> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  124. Allarme aviaria in Italia "Non toccate gli animali morti" <https://www.repubblica.it/2006/b/dirette/sezioni/cronaca/aviaria/aviariadom12/index.html?ref=search> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  125. Technical assistance in the field of risk communication - *EFSA Journal* - 29 aprile 2021 - <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6574> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  126. Duncan B. - How the media reported the first days of the pandemic [H1N1] 2009: results of EU-wide media analysis. *Euro Surveill.* 2009;14[30]:pii=19286 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.30.19286-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  127. Best practices for communicating with the public during an outbreak - Report of the WHO Expert Consultation on Outbreak Communications held in Singapore, 21–23 September 2004 – pag. 70 - [https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_2005\\_32web.pdf](https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_2005_32web.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  128. Perdue ML, Swayne DE. Public health risk from avian influenza viruses. *Avian Dis.* 2005 Sep;49[3]:317-27. doi: 10.1637/7390-060305R.1. PMID: 16252482 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  129. Nguyen-Van-Tam J S, Nair P, Acheson P, Baker A, Barker M, Bracebridge S, Croft J, Ellis J, Gellietie R, Gent N, Ibbotson S, Joseph C A, Mahgoub H, Monk P, Reghitt T W, Sundkvist T, Sellwood C, Simpson John, Smith J, Watson J M, Zambon M, Lightfoot N. Outbreak of low pathogenicity H7N3 avian influenza in UK, including associated case of human conjunctivitis. *Euro Surveill.* 2006;11(18):pii=2952. <https://doi.org/10.2807/esw.11.18.02952-en> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  130. Wu A, Su C, Wang D, Peng Y, Liu M, Hua S, Li T, Gao GF, Tang H, Chen J, Liu X, Shu Y, Peng D, Jiang T. - Sequential reassortments underlie diverse influenza H7N9 genotypes in China. *Cell Host Microbe.* 2013 Oct 16;14[4]:446-52. doi: 10.1016/j.chom.2013.09.001. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055604 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]

131. Bhat S, James J, Sadeyen JR, Mahmood S, Everest HJ, Chang P, Walsh SK, Byrne AMP, Mollett B, Lean F, Sealy JE, Shelton H, Slomka MJ, Brookes SM, Iqbal M. - Coinfection of Chickens with H9N2 and H7N9 Avian Influenza Viruses Leads to Emergence of Reassortant H9N9 Virus with Increased Fitness for Poultry and a Zoonotic Potential. *J Virol.* 2022 Mar 9;96(5):e0185621. doi: 10.1128/jvi.01856-21. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35019727; PMCID: PMC8906417 - <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01856-21> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
132. PRO/AH/EDR - 09.01.2022 - Avian influenza, human [02]: China [GD] H9N2 - Archive Number: 20220109.8700749 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
133. Van Reeth K. - Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet Res.* 2007 Mar-Apr;38[2]:243-60. doi: 10.1051/vetres:2006062. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17257572 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
134. PRO/AH/EDR> Acute respiratory disease - Mexico, swine virus susp. - 24 aprile 2022- Archive Number: 20090424.1546 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
135. Trifonov V, Khiabani H, Greenbaum B, Rabadan R. - The origin of the recent swine influenza A[H1N1] virus infecting humans. *Euro Surveill.* 2009;14[17]:pii=19193 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.17.19193-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
136. WHO - Viral gene sequences to assist update diagnostics for swine influenza A[H1N1] 25 April 2009 - [https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78414/1/9789241503051\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78414/1/9789241503051_eng.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
137. ECDC Technical Emergency Team. Initial epidemiological findings in the European Union following the declaration of pandemic alert level 5 due to influenza A [H1N1]. *Euro Surveill.* 2009;14[18]:pii=19204 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.18.19204-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
138. Trifonov V, Khiabani H, Greenbaum B, Rabadan R. - The origin of the recent swine influenza A[H1N1] virus infecting humans. *Euro Surveill.* 2009;14[17]:pii=19193 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.17.19193-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
139. International Health Regulations - <https://www.who.int/ihr/9789241596664/en/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
140. Editorial team Collective. Pandemic phase level 4: human cases of the novel influenza A/H1N1 strain confirmed in Scotland and Spain. *Euro Surveill.* 2009;14[17]:pii=19185 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.17.19185-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
141. Nicoll A, Coulombier D. - Europe's initial experience with pandemic [H1N1] 2009 - mitigation and delaying policies and practices . *Euro Surveill.* 2009;14[29]:pii=19279 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.29.19279-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
142. Epicentro - Comunicare le strategie di risposta all'influenza A/H1N1: mitigazione o ritardo di diffusione - 2 luglio 2009 -<https://www.epicentro.iss.it/focus/h1n1/EcdcKeyMessage> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
143. Editorial team Collective. Pandemic phase level 5: rising number of cases in the European Union. *Euro Surveill.* 2009;14[17]:pii=19192 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.17.19192-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
144. WHO: le fasi della pandemia e le possibili contromisure -[https://www.epicentro.iss.it/focus/flu\\_aviarica/pdf/Tabella\\_AvianFlu\\_colori.pdf](https://www.epicentro.iss.it/focus/flu_aviarica/pdf/Tabella_AvianFlu_colori.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
145. Surveillance Group for New Influenza A[H1N1] Virus Investigation in Italy. Virological surveillance of human cases of influenza A[H1N1]v virus in Italy: preliminary results. *Euro Surveill.* 2009;14[24]:pii=19247 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.24.19247-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
146. Eurosurveillance editorial team. Pandemic alert level 6: Scientific criteria for an influenza pandemic fulfilled\*. *Euro Surveill.* 2009;14[23]:pii=19237 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.23.19237-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
147. Surveillance Group for New Influenza A[H1N1] Virus Investigation in Italy. Virological surveillance of human cases of influenza A[H1N1]v virus in Italy: preliminary results. *Euro Surveill.* 2009;14[24]:pii=19247 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.24.19247-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
148. Nicoll A, Coulombier D. - Europe's initial experience with pandemic [H1N1] 2009 - mitigation and delaying policies and practices . *Euro Surveill.* 2009;14[29]:pii=19279 - <https://doi.org/10.2807/ese.14.29.19279-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
149. Global surveillance during an influenza pandemic [28 april 2009] [https://www.who.int/csr/disease/swineflu/global\\_pandemic\\_influenza\\_surveillance\\_apr09.pdf?ua=1](https://www.who.int/csr/disease/swineflu/global_pandemic_influenza_surveillance_apr09.pdf?ua=1) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
150. WHO Guidance for Surveillance during an Influenza Pandemic: Update 2017 - [https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/WHO\\_Guidance\\_for\\_surveillance\\_during\\_an\\_influenza\\_pandemic\\_082017.pdf?ua=1](https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/WHO_Guidance_for_surveillance_during_an_influenza_pandemic_082017.pdf?ua=1) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
151. Eurosurveillance editorial team. World Health Organization declares post-pandemic phase . *Euro Surveill.* 2010;15[32]:pii=19636 - <https://www.Eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.15.32.19636-en> [ultimo accesso, 23 mar. 2023]
152. Doshi P. - Calibrated response to emerging infections. *BMJ.* 2009 Sep 3;339:b3471. doi: 10.1136/bmj.b3471. PMID: 19729419 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
153. Devaux I, Kreidl P, Penttinen P, Salminen M, Zucs P, Ammon A. - Initial surveillance of 2009 influenza A[H1N1] pandemic in the European Union and European Economic Area, April – September 2009. *Euro Surveill.* 2010;15[49]:pii=19740 - <https://doi.org/10.2807/ese.15.49.19740-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
154. Rizzo C, Rota MC, Bella A, Giannitelli S, De Santis S, Nacca G, Pompa MG, Vellucci L, Salmaso S, Declich S. - Response to the 2009 influenza A[H1N1] pandemic in Italy. *Euro Surveill.* 2010;15[49]:pii=19744 - <https://doi.org/10.2807/ese.15.49.19744-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]

155. Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale - Data di pubblicazione: 10 febbraio 2006 <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioPubblicazioniInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=501> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
156. La Stampa – Quotidiani di Torino, 8 giugno 2010, p. 10 – Intervista al ministro Ferruccio Fazio, di Fabio Poletti [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
157. Rizzo C, Rota M C, Bella A, Giannitelli S, De Santis S, Nacca G, Pompa M G, Vellucci L, Salmaso S, Declich S. - Response to the 2009 influenza A[H1N1] pandemic in Italy. *Euro Surveill.* 2010;15[49]:pii=19744- <https://doi.org/10.2807/ese.15.49.19744-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
158. Brandt C, Rabenau H F, Bornmann S, Gottschalk R, Wicker S. - The impact of the 2009 influenza A[H1N1] pandemic on attitudes of healthcare workers toward seasonal influenza vaccination 2010/11. *Euro Surveill.* 2011;16[17]:pii=19854 - <https://doi.org/10.2807/ese.16.17.19854-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
159. Poland GA. - Pandemic 2009-2010 influenza vaccine: six lessons learned and the way forward [Allegro not Adagio]. *Vaccine.* 2011 Jan 17;29[4]:613-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.11.086. PMID: 21193121. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
160. Marks JS, Halpin TJ. - Guillain-Barré syndrome in recipients of A/New Jersey influenza vaccine. *JAMA.* 1980 Jun 27;243(24):2490-4. PMID: 6247520. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
161. Doshi P. - The elusive definition of pandemic influenza. *Bull World Health Organ.* 2011;89[7]:532-538. doi:10.2471/BLT.11.086173 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
162. WHO and the pandemic flu “conspiracies” *BMJ* 2010; 340 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c2912> [Published 04 June 2010] *BMJ* 2010;340:c2912 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
163. Conflicts of interest and pandemic flu *BMJ* 2010; 340 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c2947> [Published 04 June 2010] *BMJ* 2010;340:c2947 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
164. Risoluzione del Parlamento europeo dell'8 marzo 2011 sulla valutazione della gestione dell'influenza H1N1 nel 2009-2010 nell'Unione europea [2010/2153(INI)] *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea C 199 E/7 - 7.7.2012* - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52011IP0077&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
165. Mandeville KL, O'Neill S, Brighouse A, Walker A, Yarrow K, Chan K. - Academics and competing interests in H1N1 influenza media reporting. *J Epidemiol Community Health.* 2014 Mar;68[3]:197-203. doi: 10.1136/jech-2013-203128. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24218071; PMCID: PMC3932964. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
166. Decreto Legislativo 8 aprile 2013, n. 39 - Disposizioni in materia di inconferibilità e incompatibilità di incarichi presso le pubbliche amministrazioni e presso gli enti privati in controllo pubblico, a norma dell'articolo 1, commi 49 e 50, della legge 6 novembre 2012, n. 190. (GU Serie Generale n.92 del 19-04-2013) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
167. Lalli A, Moreschini A, Ricci M. - L'ANAC e la disciplina dei conflitti di interessi - <https://www.anticorruzione.it/portal/rest/jcr/repository/collaboration/Digital%20Assets/anacdocs/Attivita/Pubblicazioni/Collana%20scientifica%20Autorita/L%20ANAC%20e%20la%20disciplina%20dei%20conflitti%20di%20interessi%20-%20WP%203.pdf> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
168. UKHSA detects human case of influenza A(H1N2)v - 27 novembre 2023 - <https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-detects-human-case-of-influenza-ah1n2v> [ultimo accesso, 30 nov. 2023]
169. World Health Organization (1 December 2023). Disease Outbreak News; Influenza A(H1N2) variant virus infection - United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. - Available at: <https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-detects-human-case-of-influenza-ah1n2v> [ultimo accesso, 01 dic. 2023]
170. Eurosurveillance editorial team. Note from the editors: A new virus bringing back memories from the past. *Euro Surveill.* 2012;17[39]:pii= 20284- <https://doi.org/10.2807/ese.17.39.20284-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
171. ProMED - 20 Sep 2012 - Novel coronavirus - Saudi Arabia: human isolate - Archive Number: 20120920.1302733 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
172. ProMED - 23 Sep 2012 - Novel coronavirus - Saudi Arabia [03]: United Kingdom, Health Protection Agency, Who, Qatar - Archive Number: 20120923.1305982 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
173. Sprenger M, Coulombier D. - Middle East Respiratory Syndrome coronavirus – two years into the epidemic . *Euro Surveill.* 2014;19[16]:pii=20783 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.16.20783> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
174. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - Saudi Arabia - <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON422> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
175. Lau SKP, Zhang L, Luk HKH, Xiong L, Peng X, Li KSM, He X, Zhao PS, Fan RYY, Wong ACP, Ahmed SS, Cai JP, Chan JFW, Sun Y, Jin D, Chen H, Lau TCK, Kok RKH, Li W, Yuen KY, Woo PCY. - Receptor Usage of a Novel Bat Lineage C Betacoronavirus Reveals Evolution of Middle East Respiratory Syndrome-Related coronavirus Spike Proteins for Human Dipeptidyl Peptidase 4 Binding *J Infect Dis.* 2018 Jun 20;218(2):197-207. doi: 10.1093/infdis/jiy018. PMID: 29346682; PMCID: PMC7107427.. [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
176. Reusken CB, Ababneh M, Raj VS, Meyer B, Eljarah A, Abutarbush S, Godeke GJ, Bestebroer TM, Zutt I, Müller MA, Bosch BJ, Rottier PJ, Osterhaus AD, Drosten C, Haagmans BL, Koopmans MP. - Middle East Respiratory Syndrome coronavirus [MERS-CoV] serology in major livestock species in an affected region in Jordan, June to September 2013. *Euro Surveill.* 2013;18[50]:pii=20662. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2013.18.50.20662>. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
177. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, Madani TA. - Evidence for ca-

- mel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370[26]:2499-505. doi: 10.1056/NEJMoa1401505. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24896817 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
178. Holloway P, Gibson M, van Doremalen N, Nash S, Holloway T, Letko M, Cardwell JM, Al Omari B, Al-Majali A, Abu-Basha E, Mangtani P, Munster VJ, Guitian J. - Risk Factors for Middle East Respiratory Syndrome coronavirus Infection among Camel Populations, Southern Jordan, 2014-2018. *Emerg Infect Dis*. 2021 Sep;27(9):2301-2311. doi: 10.3201/eid2709.203508. PMID: 34423762; PMCID: PMC8386791. [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  179. Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, Schimmer B, Rietveld A, Wijkman CJ, Vellema P, Schneeberger PM. - The 2007–2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 Feb;64[1]:3-12. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00876.x. PMID: 22066649. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  180. Gilbert M, Xiao X, Robinson TP. - Intensifying poultry production systems and the emergence of avian influenza in China: a ‘One Health/Ecohealth’ epitome. *Arch Public Health*. 2017;75:48. Published 2017 Nov 27. doi:10.1186/s13690-017-0218-4. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  181. Nicoll A, Danielsson N. - A novel reassortant avian influenza A[H7N9] virus in China – what are the implications for Europe. *Euro Surveill*. 2013;18[15]:pii=20452. <https://doi.org/10.2807/esc.18.15.20452-en> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  182. Liu W, Yang K, Qi X, Xu K, Ji H, Ai J, Ge A, Wu Y, Li Y, Dai Q, Liang Q, Bao C, Bergquist R, Tang F, Zhu Y. - Spatial and temporal analysis of human infection with avian influenza A[H7N9] virus in China, 2013. *Euro Surveill*. 2013;18[47]:pii=20640. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2013.18.47.20640> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  183. Freidl GS, Meijer A, de Bruin E, de Nardi M, Munoz O, Capua I, Breed AC, Harris K, Hill A, Kosmider R, Banks J, von Dobschuetz S, Stark K, Wieland B, Stevens K, van der Werf S, Enouf V, van der Meulen K, Van Reeth K, Dauphin G, Koopmans M. - Influenza at the animal–human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A[H5N1]. *Euro Surveill*. 2014;19[18]:pii=20793 -<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.18.20793> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  184. Adlhoch C, Gossner C, Koch G, Brown I, Bouwstra R, Verdonck F, Penttinen P, Harder T. - Comparing introduction to Europe of highly pathogenic avian influenza viruses A[H5N8] in 2014 and A[H5N1] in 2005. *Euro Surveill*. 2014;19[50]:pii=20996 -<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.50.20996> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  185. Verhagen JH, Fouchier RAM, Lewis N. - Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses at the Wild-Domestic Bird Interface in Europe: Future Directions for Research and Surveillance. *Viruses*. 2021 Jan 30;13[2]:212. doi: 10.3390/v13020212. PMID: 33573231; PMCID: PMC7912471. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  186. Direttiva 2005/94/CE del Consiglio, del 20 dicembre 2005, relativa a misure comunitarie di lotta contro l'influenza aviaria e che abroga la direttiva 92/40/CEE - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0094&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  187. Poen Marjolien J, Bestebroer Theo M, Vuong O, Scheuer Rachel D, van der Jeugd Henk P, Kleyheeg E, Eggink D, Lexmond P, van den Brand JMA, Begeman L, van der Vliet S, Müskens GJDM, Major FA, Koopmans MPG, Kuiken T, Fouchier RAM. - Local amplification of highly pathogenic avian influenza H5N8 viruses in wild birds in the Netherlands, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2018;23[4]:pii=17-00449. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.4.17-00449> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  188. Adlhoch Cornelia, Brown Ian H., Angelova Svetla G., Bálint Ádám, Bouwstra Ruth, Buda Silke, Castrucci Maria R., Dabrera Gavin, Dán Ádám, Grund Christian, Harder Timm, van der Hoek Wim, Krisztalovics Katalin, Parry-Ford Frances, Popescu Rodica, Wallensten Anders, Zdravkova Anna, Zohari Siamak, Tsovalova Svetla, Penttinen P. - Highly pathogenic avian influenza A[H5N8] outbreaks: protection and management of exposed people in Europe, 2014/15 and 2016. *Euro Surveill*. 2016;21[49]:pii=30419. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.49.30419> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  189. Si YJ, Lee IW, Kim EH, Kim YI, Kwon HI, Park SJ, Nguyen HD, Kim SM, Kwon JJ, Choi WS, Beak YH, Song MS, Kim CJ, Webby RJ, Choi YK. - Genetic characterisation of novel, highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N6 viruses isolated in birds, South Korea, November 2016. - Genetic characterisation of novel, highly pathogenic avian influenza [HPAI] H5N6 viruses isolated in birds, South Korea, November 2016. *Euro Surveill*. 2017;22[1]:pii=30434. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.1.30434><https://www.eurosurveillance.org/search?value1=Young-Jae+Si&option1=author&noRedirect=true> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  190. Kim YI, Si YJ, Kwon HI, Kim EH, Park SJ, Robles NJ, Nguyen HD, Yu MA, Yu KM, Lee YJ, Lee MH, Choi YK. Pathogenicity and genetic characterisation of a novel reassortant, highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N6 virus isolated in Korea, 2017. *Euro Surveill*. 2018;23[7]:pii=18-00045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.7.18-00045> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  191. Mulatti P, Fusaro A, Scolamacchia F, Zecchin B, Azzolini A, Zamperin G, Terregino C, Cunial G, Monne I, Marangon S. - Integration of genetic and epidemiological data to infer H5N8 HPAI virus transmission dynamics during the 2016-2017 epidemic in Italy. *Sci Rep*. 2018 Dec 21;8(1):18037. doi: 10.1038/s41598-018-36892-1. PMID: 30575785; PMCID: PMC6303474. *Sci Rep* 8, 18037 [2018]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36892-1> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  192. Influenza aviaria: situazione epidemiologica in Italia [HPAI] <https://www.izsvenezie.it/temi/malattie-patogeni/influenza-aviaria/situazione-epidemiologica-HPAI/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  193. Annual Report on surveillance for avian influenza in poultry and wild birds in Member States of the European Union in 2020 – EFSA Journal Volume19, Issue12 December 2021 e06953 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley>

- com/doi/full/10.2903/j.efsa.2021.6953 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
194. Scientific Report European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control and European Union Reference Laboratory for Avian Influenza - September 2021 - EFSA Journal - [https://www.researchgate.net/publication/356186638\\_SCIENTIFIC\\_REPORT\\_European\\_Food\\_Safety\\_Authority\\_European\\_Centre\\_for\\_Disease\\_Prevention\\_and\\_Control\\_and\\_European\\_Union\\_Reference\\_Laboratory\\_for\\_Avian\\_Influenza](https://www.researchgate.net/publication/356186638_SCIENTIFIC_REPORT_European_Food_Safety_Authority_European_Centre_for_Disease_Prevention_and_Control_and_European_Union_Reference_Laboratory_for_Avian_Influenza) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  195. Avian influenza overview September – December 2021 EFSA Journal 2021;19[12]:7108 - doi: 10.2903/j.efsa.2021.7108 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/avian-influenza-overview-september-december-2021> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  196. EFSA - Avian influenza overview March – June 2022 - APPROVED: 30 June 2022 <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2022-06/ON-7415.pdf> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  197. PRO/AH/EDR -19/11/2021 Avian influenza [154]: Europe, wild bird, poultry, HPAI H5N1, OIE - Archive Number: 20211119.8699760 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  198. Influenza aviaria: HPAI in Italia – <https://www.izsvenezie.it/temi/malattie-patogeni/influenza-aviaria/situazione-epidemiologica-hpai/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  199. IZSVe - Influenza aviaria: situazione epidemiologica in Italia – HPAI - Situazione aggiornata al 18 gennaio 2022 -<https://www.izsvenezie.it/temi/malattie-patogeni/influenza-aviaria/situazione-epidemiologica-hpai/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  200. Sidik SM. - Why is bird flu so bad right now? Nature. 2022 Oct 21 - <https://www.nature.com/articles/d41586-022-03322-2> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  201. Avian influenza overview March – April 2023 EFSA Journal 2023;21(5):8039 [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Avian-influenza-overview-March-April-2023\\_0.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Avian-influenza-overview-March-April-2023_0.pdf) [ultimo accesso, 10 maggio 2023]
  202. Avian influenza overview September – December 2022 | EFSA - EFSA Journal 2023;21(1):7786 - <https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/7786> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  203. Regolamento delegato (UE) 2023/361 della Commissione, del 28 novembre 2022, che integra il regolamento (UE) 2016/429 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le norme per l'uso di taluni medicinali veterinari ai fini della prevenzione e del controllo di determinate malattie elencate- GU L 52 del 20.2.2023, pagg. 1–42 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023R0361&from=IT> [ultimo accesso, 28 feb. 2023]
  204. Vaccination of poultry against highly pathogenic avian influenza – part 1. Available vaccines and vaccination strategies - EFSA Panel on Animal Health and Animal Welfare (AHAW), European Union Reference Laboratory for Avian Influenza, 10 October 2023 - <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8271>
  205. PRO/AH/EDR> Avian influenza (62): Europe (France) poultry, HPAI H5N1, vaccination, 2023-04-08 Archive Number: 20230408.8709403 [ultimo accesso, 28 apr. 2023]
  206. Strategic challenges in the global control of high pathogenicity avian influenza - Resolutions Adopted by the World Assembly of Delegates During the 90th General Session 21/25 May 2023 - <https://www.woah.org/app/uploads/2023/06/a-resos-2023-all.pdf> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  207. PRO/AH/EDR> Avian influenza, human: Europe (UK) H5N1 - Published Date: 2022-01-07 - Archive Number: 20220107.8700700 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  208. PRO/AH/EDR> Avian influenza, human (19): Europe (Spain) H5N1- Published Date: 2022-10-05 - Archive Number: 20221005.8705973 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  209. PRO/AH/EDR> Avian influenza (195): Europe (Spain) mink, HPAI H5N1 - Published Date: 2022-10-24 - Archive Number: 20221023.8706335 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  210. Subject: PRO/AH/EDR> Avian influenza (12): Europe (UK) otter, fox, HPAI H5N1 - Published Date: 2023-01-23 Archive Number: 20230123.8707926
  211. PRO/AH/EDR> Avian influenza (15): Europe (France) cat, HPAI H5N1 - Published Date: 2023-01-27 Archive Number: 20230127.8707997 [ultimo accesso, 27 gen. 2023]
  212. Briand F, Souchaud F, Pierre I, Beven V, Hirschfeld E, Hérault F, et al. - Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Clade 2.3.4.4b Virus in Domestic Cat, France, 2022. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(8):1696-1698. <https://doi.org/10.3201/eid2908.230188>
  213. Italy - Influenza A viruses of high pathogenicity (Inf. with) (non-poultry including wild birds) - Fonte: WOAH-WAHIS (World Animal Health Information System) 2023 [modificato] <https://wahis.woah.org/#/in-review/5037> [ultimo accesso, 16 lug. 2023]
  214. Ministero della Salute – 05/07/2023- Focolaio di HPAI in allevamento rurale con rilevamento di positività sierologica in mammiferi domestici. Nuovi casi di HPAI in gabbiani in provincia di Ravenna [https://sivemp.it/wp/wp-content/uploads/2023/07/2023\\_6\\_16\\_Nota\\_aviaria-DGSAF-definitiva-04-07-signed.pdf](https://sivemp.it/wp/wp-content/uploads/2023/07/2023_6_16_Nota_aviaria-DGSAF-definitiva-04-07-signed.pdf)[ultimo accesso, 21 lug. 2023]
  215. Moreno A, Bonfante F, Bortolami A, Cassaniti I, Caruana A, Cottini V, Cereda D, Farioli M, Fusaro A, Lavazza A, Lecchini P, Lelli D, Maroni Ponti A, Nassuato C, Pastori A, Rovida F, Ruocco L, Sordilli M, Baldanti F, Terreggino C. - Asymptomatic infection with clade 2.3.4.4b highly pathogenic avian influenza A(H5N1) in carnivore pets, Italy, April 2023. *Euro Surveill.* 2023;28(35):pii=2300441. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.35.2300441> [ultimo accesso, 31 ago. 2023]
  216. PRO/AH/EDR> Avian influenza (115): Europe (Poland) cat, caracal, HPAI H5N1, spread, RFI Published Date: 2023-07-21. Archive Number: 20230721.8711285 [ultimo accesso, 21 lug. 2023]

217. Adlhoch C, Fusaro A, Gonzales JL, Kuiken T, Melidou A, Mirinavičiūtė G, Niqueux É, Ståhl K, Staubach C, Terregino C, Baldinelli F, Broglia A, Kohnle L. - Avian influenza overview April – June 2023 - EFSA Journal 2023;21(7):8191 [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal) - <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-07/AI%20Report%20XXV.pdf>
218. Montserrat A, Monne I, Sánchez A, Zecchin B, Fusaro A, Ruano MJ, del Valle Arrojo M, Fernández-Antonio R, Souto Antonio M, Tordable P, Cañas J, Bonfante F, Giussani E, Terregino C, Orejas Jesús J. - Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. Euro Surveill. 2023;28(3):pii=2300001. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.3.2300001> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
219. Kupferschmidt K. - 'Incredibly concerning': Bird flu outbreak at Spanish mink farm triggers pandemic fears - Science 23 Jan. 2023 DOI:10.1126/science.adg8350 -[https://www.science.org/content/article/incredibly-concerning-bird-flu-outbreak-spanish-mink-farm-triggers-pandemic-fears?utm\\_source=sfmc&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=DailyLatestNews&utm\\_content=alert&et rid=882961530&et cid=4572357](https://www.science.org/content/article/incredibly-concerning-bird-flu-outbreak-spanish-mink-farm-triggers-pandemic-fears?utm_source=sfmc&utm_medium=email&utm_campaign=DailyLatestNews&utm_content=alert&et rid=882961530&et cid=4572357) [ultimo accesso, 26 gen. 2023]
220. Günther A, Krone O, Svansson V, Pohlmann A, King J, Hallgrímsson GT, Skarphéðinsson KH, Sigurðardóttir H, Jónsson SR, Beer M, Brugger B, Harder T. - Iceland as Stepping Stone for Spread of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus between Europe and North America. Emerg Infect Dis. 2022 Dec;28(12):2383-2388. doi: 10.3201/eid2812.221086. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36261139; PMCID: PMC9707596. <https://doi.org/10.3201/eid2812.221086> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
221. Avian influenza EFSA 20 October 2023 - <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/avian-influenza> [ultimo accesso, 2 ott. 2023]
222. Avian influenza overview June – September 2022 - EFSA Journal 2022;20(10):7597 - [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
223. Bird flu kills close to a record number of poultry in the U.S. - By Tom Polansek - October 18, 2022 - <https://www.reuters.com/world/us/us-nears-record-poultry-deaths-bird-flu-virus-type-complicates-fight-2022-10-18/> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
224. Ministero della Salute - Ufficio 3 – Sanità animale e gestione operativa del Centro nazionale di lotta ed emergenza contro le malattie animali e unità centrale di crisi Registro – Classif: I.1.a.e/2021/15 - <https://www.fnovi.it/sites/default/files/nota%20informativa%20al%20territorio%20PSA%20Piemonte.pdf> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
225. OIE-WAHIS - Immediate notification African swine fever virus [Inf. with], Italy - <https://wahis.oie.int/#/report-info?reportId=46127> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
226. PRO/AH/EDR> African swine fever - Europe [02]; Italy [PM] wild boar - Published Date: 2022-01-10 - Archive Number: 20220110.8700778 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
227. Ministero della Salute - Peste Suina Africana [PSA] nel selvatico in Italia – Aggiornamenti – 18/01/2022 - <https://resolveveneto.it/wp-content/uploads/2022/01/peste-suina-africana-nota-di-aggiornamento-al-territorio-18-01-22.pdf> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
228. OIE - African swine fever [ASF] confirmed in Georgia - <https://www.oie.int/en/african-swine-fever-asf-confirmed-in-georgia/#:~:text=On%20May%202017%2C%202007%20Georgia,oP%20African%20swine%20fever%20virus> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
229. FAO - African Swine Fever in Georgia. FAO; Rome, Italy: 2007. Available online <https://www.fao.org/Newsroom/en/news/2007/1000612/index.html> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
230. Gogin A, Gerasimov V, Malogolovkin A, Kolbasov D. - African swine fever in the North Caucasus region and the Russian Federation in years 2007–2012. Virus Res. 2013;173:198–203. doi: 10.1016/j.virusres.2012.12.007. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
231. Sauter-Louis C, Conraths FJ, Probst C, Blohm U, Schulz K, Sehl J, Fischer M, Forth JH, Zani L, Depner K, Mettenleiter TC, Beer M, Blome S. - African Swine Fever in Wild Boar in Europe-A Review. Viruses. 2021 Aug 30;13(9):1717. doi: 10.3390/v13091717. PMID: 34578300; PMCID: PMC8472013. <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/9/1717> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
232. Il Sole 24Ore - <https://www.ilsole24ore.com/art/peste-suina-africana-l-italia-rischia-perdere-20-milioni-me-se-export-AEPZOE7> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
233. Peste suina, primi stop alle esportazioni di salumi e carni made in Italy - <https://www.ilsole24ore.com/art/peste-suina-primi-stop-esportazioni-salumi-e-carni-made-italy-AEK4jf7> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
234. Regolamento [UE] 2016/429 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2016, relativo alle malattie animali trasmissibili e che modifica e abroga taluni atti in materia di sanità animale [«normativa in materia di sanità animale»] [Testo rilevante ai fini del SEE] GU L 84 del 31.3.2016, pagg. 1–208 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0429&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
235. Regolamento di esecuzione [UE] 2018/1882 della Commissione, del 3 dicembre 2018, relativo all'applicazione di determinate norme di prevenzione e controllo delle malattie alle categorie di malattie elencate e che stabilisce un elenco di specie e gruppi di specie che comportano un notevole rischio di diffusione di tali malattie elencate. GU L 308 del 4.12.2018, pagg. 21–29 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R1882&from=IT> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
236. Decisione di esecuzione [UE] 2022/28 della Commissione del 10 gennaio 2022 relativa ad alcune misure di emergenza provvisorie contro la peste suina africana in Italia [notificata con il numero C[2022] 157] [Il testo in lingua italiana è il solo facente fede] [Testo rilevante ai fini del SEE] - GU L 6 dell' 11.1.2022, pagg. 11–14 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022D0028&from=IT>

- lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022D0028&from=IT [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
237. WORKING DOCUMENT Principles and criteria for geographically defining ASF regionalisation -SANTE/7112/2015/Rev. 3 - Brussels SANTE G3 [18.02.2019] - [https://ec.europa.eu/food/system/files/2019-02/ad\\_control-measures\\_asf\\_wrk-doc-sante-2015-7112.pdf](https://ec.europa.eu/food/system/files/2019-02/ad_control-measures_asf_wrk-doc-sante-2015-7112.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  238. Africa Swine Fever - EU zoning measures - [https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/diseases-and-control-measures/african-swine-fever\\_en](https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/diseases-and-control-measures/african-swine-fever_en) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  239. Compartmentalisation Guidelines - AFRICAN SWINE FEVER – OIE [2021] [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal\\_Health\\_in\\_the\\_World/docs/pdf/ASF/ASF-CompartmentalisationGuidelines\\_EN.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/ASF/ASF-CompartmentalisationGuidelines_EN.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  240. 12a Commissione Igiene e Sanità del Senato. Audizione informale del Direttore Generale della DGSAFV in merito ai recenti casi di peste suina africana in Italia [https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/documento\\_evento\\_procedura\\_commissione/files/000/422/303/LECCHINI.pdf](https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/422/303/LECCHINI.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  241. Citato dal considerando n. 5 della direttiva 2013/426 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  242. African Swine Fever - EFSA Journal - Volume13, Issue7 - July 2015 - 4163 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2015.4163> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  243. Epidemiological analyses on African swine fever in the Baltic countries and Poland - EFSA Journal - Volume15, Issue3 - 23 March 2017 - e04732 - <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4732> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  244. Peste Suina Africana - [https://www.resolveveneto.it/wp-content/uploads/2018/08/Peste-Suina-Africana\\_2018.pdf](https://www.resolveveneto.it/wp-content/uploads/2018/08/Peste-Suina-Africana_2018.pdf) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  245. Mappe della diffusione della Peste Suina Africana in Europa - <https://resolveveneto.it/2021/12/peste-suina-africana-mappe-della-situazione-attuale/> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  246. Jia Y, Sun W, Su G, Hua J, He Z. -The Threshold Effect of Swine Epidemics on the Pig Supply in China. *Animals* 2022, 12, 2595. <https://doi.org/10.3390/ani12192595> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  247. Bellini S, Rutili D, Guberti V. Preventive measures aimed at minimizing the risk of African swine fever virus spread in pig farming systems. *Acta Vet Scand.* 2016;58[1]:82. Published 2016 Nov 29. doi:10.1186/s13028-016-0264-x [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  248. Wang T, Sun Y, Qiu HJ. - African swine fever: an unprecedented disaster and challenge to China. *Infect Dis Poverty.* 2018 Oct 26;7[1]:111. doi: 10.1186/s40249-018-0495-3. PMID: 30367672; PMCID: PMC6203974. [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  249. PRO/AH/EDR - 2018-10-23 - African swine fever - Asia [20]: Japan ex China, contaminated food - Archive Number: 20181023.6107744 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  250. PRO/AH/EDR> 2019-08-07- African swine fever - Asia [58]: Japan ex Viet Nam, contaminated food - Archive Number: 20190807.6611268 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  251. Epidemiological analyses of African swine fever in the Baltic States and Poland – EFSA journal, Volume15, Issue11 - 07 November 2017 - e05068 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2017.5068> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  252. Alternative control strategies against ASF in wild boar populations - EFSA - External Scientific Report – 14 July 2015 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2015.EN-843>[ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  253. Gervasi V, Guberti V. - Combining hunting and intensive carcass removal to eradicate African swine fever from wild boar populations - *Preventive Veterinary Medicine*, Volume 203, 2022, 105633, ISSN 0167-5877, <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2022.105633> - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587722000666> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  254. Adozione del piano straordinario per la gestione e il contenimento della fauna selvatica. Decreto 13 giugno 2023 - G.U. Serie Generale n. 152 del 1° luglio 2023 pag. 28-42 - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/07/01/23A03780/sg>[ultimo accesso, 21 lug. 2023]
  255. PRO/AH/EDR> African swine fever - Europe [18]: Germany [BB] wild boar, susp Published Date: 2020-09-09 - Archive Number: 20200909.7763196 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  256. African Swine Fever [ASF] – Situation report 3 - [https://www.oie.int/en/document/asf\\_situation\\_report\\_3/](https://www.oie.int/en/document/asf_situation_report_3/) [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  257. ReSolVe - Peste Suina Africana – Mappe - <https://resolveveneto.it/2022/01/peste-suina-africana-mappe-della-situazione-attuale/> [ultimo accesso, 1 set. 2023]
  258. EFSA Panel on Animal Health and Welfare - African swine fever and outdoor farming of pigs – EFSA journal Volume19, Issue 6 First published: 09 June 2021 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2021.6639>[ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  259. Expert knowledge elicitation on African Swine Fever and outdoor farming of pigs – EFSA journal Volume18, Issue 6 First published: 09 June 2021 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2021.EN-6595> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  260. Ståhl K, Boklund A, Podgórski T, Vergne T, Cortiñas Abrahantes J, Papanikolaou A, Zancanaro G, Mur L. - Epidemiological analysis of African swine fever in the European Union during 2022 - *EFSA Journal* 2023;21(5):e08016 -lk 22 maggio 2023 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2023.8016> [ultimo accesso, 2817 lug. 2023]
  261. Resolve -Peste Suina Africana – Normativa Nazionale - <https://resolveveneto.it/2022/01/normativa-nazione->

- le- peste-suina-africana/ [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
262. Peste Suina Africana - Piano di sorveglianza e prevenzione in Italia per il 2021 - <https://resolveveneto.it/wp-content/uploads/2020/09/Peste-Suina-Africana-Piano-Italia-2021.pdf> [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  263. [https://resolveveneto.it/wp-content/uploads/2020/09/126790\\_2021-PSA.-Piano-sorv.-e-prev.-in-Italia-2021\\_linee-guida-operative.pdf](https://resolveveneto.it/wp-content/uploads/2020/09/126790_2021-PSA.-Piano-sorv.-e-prev.-in-Italia-2021_linee-guida-operative.pdf) [ultimo accesso il 28 dic. 2022] [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  264. Gestione del cinghiale e peste suina africana - elementi essenziali per la redazione di un piano di gestione [https://resolveveneto.it/wp-content/uploads/2020/09/182854\\_2021-psa\\_piano-azione-nazionale-gestione-cinghiale.pdf](https://resolveveneto.it/wp-content/uploads/2020/09/182854_2021-psa_piano-azione-nazionale-gestione-cinghiale.pdf) [ultimo accesso, 21 lug. 2023]
  265. Manuale Operativo Pesti Suine - Rev. n. 2 del 21 Aprile 2021 [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1670\\_10\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1670_10_file.pdf)[ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  266. Manuale Operativo per la Peste Suina Classica e Africana nei suini allevati - [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1670\\_10\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1670_10_file.pdf) [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  267. Manuale delle emergenze da Peste Suina Africana in popolazioni di suini selvatici - [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1670\\_10\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1670_10_file.pdf) [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  268. PRO/AH/EDR> African swine fever: vaccine, virus strain efficacy, production potential - 2021-05-10 - Archive Number: 20210510.8354736 [ultimo accesso, 28 dic. 2022]
  269. Borca MV, Ramirez-Medina E, Silva E, Vuono E, Rai A, Pruitt S, Holinka I.G, Velazquez-Salinas L, Zhu J, Gladue DP. - Development of a Highly Effective African Swine Fever Virus Vaccine by Deletion of the I177L Gene Results in Sterile Immunity against the Current Epidemic Eurasia Strain. *J Virol.* 2020 Mar 17;94(7):e02017-19. doi: 10.1128/JVI.02017-19. PMID: 31969432; PMCID: PMC7081903. <https://doi.org/10.1128/JVI.02017-19> [ultimo accesso, 30 lug. 2022]
  270. Swine fever vaccines approved for nationwide use - <https://en.vietnamplus.vn/swine-fever-vaccines-approved-for-nationwide-use/262922.vnp> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  271. Barasona JA, Cadenas-Fernández E, Kosowska A, Barroso-Arévalo S, Rivera B, Sánchez R, Porras N, Gallardo C, Sánchez-Vizcaíno JM. - Safety of African Swine Fever Vaccine Candidate Lv17/WB/Rie1 in Wild Boar: Overdose and Repeated Doses. *Front Immunol.* 2021 Nov 30;12:761753. doi: 10.3389/fimmu.2021.761753. PMID: 34917082; PMCID: PMC8669561 -- Published 2021 Nov 30. doi:10.3389/fimmu.2021.761753 [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  272. A safe DIVA vaccine for African Swine Fever control and eradication - Horizon 2020 - Progetto VACDIVA <https://cordis.europa.eu/project/id/862874/it> [ultimo accesso, 15 set. 2023]
  273. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, twelfth edition 2023 <https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-manual-online-access/> [ultimo accesso, 15 nov. 2023]
  274. Terrestrial Animal Health Code - CHAPTER 4.18. VACCINATION - [https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/?id=169&l=1&htmlfile=chapitre\\_vaccination.htm](https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/?id=169&l=1&htmlfile=chapitre_vaccination.htm) [ultimo accesso, 15 nov. 2023]
  275. Regione Lombardia. Protocollo G1.2023.0033765 del 28/08/2023 - <https://sivemp.it/wp/wp-content/uploads/2023/08/RL.RLAOOG1.2023.8253-protocollato.pdf> [ultimo accesso, 15 set. 2023]
  276. Ministero della Salute - Peste suina africana (PSA) – Misure di controllo negli allevamenti suinicoli. 1/09/2023 -[https://resolveveneto.it/wp-content/uploads/2023/08/476194\\_2023-DGSAF\\_PSA-Misure-controllo-allevamenti-suinicoli.pdf](https://resolveveneto.it/wp-content/uploads/2023/08/476194_2023-DGSAF_PSA-Misure-controllo-allevamenti-suinicoli.pdf) [ultimo accesso, 15 set. 2023]
  277. Nota del Ministero della Salute del 15/09/2023 prot. n. 23297 con oggetto: “Peste suina africana (PSA) – Misure di controllo negli allevamenti suinicoli” - [https://resolveveneto.it/wp-content/uploads/2023/08/DGSAF\\_PSA-Proroga-e-integrazione-misure-controllo\\_23297-del-150923.pdf](https://resolveveneto.it/wp-content/uploads/2023/08/DGSAF_PSA-Proroga-e-integrazione-misure-controllo_23297-del-150923.pdf) [ultimo accesso, 15 set. 2023]
  278. Piano Straordinario di catture, abbattimento e smaltimento dei cinghiali (Sus scrofa) e Azioni Strategiche per l'Elaborazione dei Piani di Eradicazione nelle Zone di Restrizione da Peste Suina Africana (PSA).2023-2028 - [https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=3357](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3357)[ultimo accesso, 15 set. 2023]
  279. Peste Suina, eradicazione in Sardegna risultato storico - Ministero della Salute, Comunicato n. 55, 25 ottobre 2023 [https://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_4\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=5985](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=5985) [ultimo accesso, 25 ott. 2023]
  280. PRO/AH/EDR> African swine fever - Europe (24): Italy (SD) genotype 2, 1st report - Published Date: 2023-09-24 - Archive Number: 20230923.8712295 [ultimo accesso, 24 set. 2023]
  281. Farahat RA, Sah R, El-Sakka AA, Benmelouka AY, Kundu M, Labieb F, Shaheen RS, Abdelaal A, Abdelazeem B, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF, Garout MA, León-Figueroa DA, Pachar M, Suárez JA, Ramirez JD, Paniz-Mondolfi A, Rabaan AA, Al-Tawfiq JA, Nishiura H, Ortiz-Martínez Y, Garcia-Robledo JE, Cimerman S, Barbosa AN, Pagliano P, Zambrano-Sanchez G, Cardona-Ospina JA, Bižová B, Rodriguez-Morales AJ. - Human monkeypox disease (MPX). *Infez Med.* 2022 Sep 1;30(3):372-391. doi: 10.53854/liim-3003-6. PMID: 36148174; PMCID: PMC9448318. [ultimo accesso, 29 apr. 2023]
  282. Mpox (monkeypox)- Democratic Republic of the Congo - 23 November 2023 - <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON493> [ultimo accesso 24 nov. 2023]
  283. Gessain A, Nakoune E, Yazdanpanah Y: Monkeypox. *N Engl J Med.* 2022;387(19):1783–1793 [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2208860?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2208860?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) [ultimo accesso, 24 mar. 2023]
  284. PRO/AH/EDR> Monkeypox - UK: (England) ex Nigeria Published Date: 2022-05-08 Archive Number:

- 20220508.8703123 [ultimo accesso, 24 mar. 2023]
285. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. (ECDC.WHO/Europe). Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Mpox Surveillance Bulletin. Stockholm: ECDC; 4 Jan 2023. Available from: <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/> [ultimo accesso, 24 mar. 2023]
  286. Kumar N, Acharya A, Gendelman HE, Byrareddy SN. - The 2022 outbreak and the pathobiology of the monkeypox virus. *J Autoimmun.* 2022 Jul;131:102855. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102855. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35760647; PMCID: PMC9534147. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9534147/> [ultimo accesso, 24 mar. 2023]
  287. World Health Organization (WHO). Second meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR) Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox. Geneva: WHO; 2022. Accessed: Available from: [https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox](https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox) [ultimo accesso, 24 mar. 2023]
  288. Monkeypox Strategic Preparedness, Readiness, and Response Plan (SPRP) - [https://www.who.int/publications/m/item/monkeypox-strategic-preparedness--readiness--and-response-plan-\(sprp\)](https://www.who.int/publications/m/item/monkeypox-strategic-preparedness--readiness--and-response-plan-(sprp)) [ultimo accesso, 24 mar. 2023]
  289. Mpox Vaccination Basics - <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/vaccines/index.html> [ultimo accesso, 24 mar. 2023]
  290. Multi-country outbreak of mpox - External Situation Report 30, published 25 november 2023 - <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-mpox-external-situation-report-30---25-november-2023> [ultimo accesso, 26 nov. 2023]
  291. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html> [ultimo accesso, 1 apr. 2023]
  292. Fifth Meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR) Emergency Committee on the Multi-Country Outbreak of mpox (monkeypox) [https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-\(mpox\)](https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-(mpox)) [ultimo accesso, 29 giu. 2023]
  293. Wadman M. - WHO ends mpox emergency Health agency calls for long-term strategies to deal with dwindling global outbreak *scienze* 11 may 2023 - doi: 10.1126/science.adi6890 - <https://www.science.org/content/article/who-ends-mpox-emergency> [ultimo accesso, 29 giu. 2023]

### Capitolo 3

1. The Global Health Observatory- WHO - <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids> [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
2. Singhal TA - Review of coronavirus Disease-2019 [COVID-19]. *Indian J Pediatr.* 2020 Apr;87[4]:281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32166607; PMCID: PMC7090728 [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
3. PRO/AH/EDR. 30 Dec 2019 - Undiagnosed pneumonia - China [HU]: Request For Information. Archive Number: 20191230.6864153 [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
4. Il dottor Urbani è stato un medico e microbiologo italiano e fu primo a identificare la sindrome respiratoria acuta grave (SARS) nel 2003. Ha convinto con successo le autorità del Vietnam ad adottare misure di sicurezza eccezionali, tra cui l'isolamento dei casi sospetti, l'uso di misure protettive da parte del personale medico. Misure che con il coordinamento dell'OMS sono state poi estese alla regione, rallentando così il ritmo dell'epidemia nella sua fase iniziale. Il dottor Urbani è morto di SARS il 29 marzo 2003
5. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. - A novel coronavirus outbreak of global health concern – *The Lancet* Published: January 24, 2020, Volume 395, Issue 10223, P470-473, February 15, 2020 DOI: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30185-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30185-9/fulltext) [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
6. Naguib MM, Li R, Ling J, Grace D, Nguyen-Viet H, Lindahl JF. - Live and Wet Markets: Food Access versus the Risk of Disease Emergence. *Trends Microbiol.* 2021 Jul;29(7):573-581. doi: 10.1016/j.tim.2021.02.007. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33712334; PMCID: PMC9189808. [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
7. Spillover significa “salto di specie” e avviene nel momento in cui un patogeno passa da una specie ospite a un'altra, in questo caso da animale a uomo, e si adatta al nuovo ospite e inizia a diffondersi all'interno della nuova specie ospite
8. European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC]. Risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update. Stockholm: ECDC; 22 Jan 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-coronavirus> [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
9. coronavirus, l'elenco completo degli atti - <https://www.openpolis.it/coronavirus-lelenco-completo-degli-atti/> [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
10. Delibera del Consiglio Dei Ministri 31 gennaio 2020 Dichiarazione dello stato di emergenza. [20A00737] [GU Serie Generale n.26 del 01-02-2020] - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/02/01/20A00737/sg> [ultimo accesso, 27 dic. 2022]

11. Decreto-Legge 23 febbraio 2020, n. 6 - [G.U. 09/03/2020, n. 61], convertito con modifiche dalla L. 5 marzo 2020, n. 13 [Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n.61 del 09-03-2020] - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/03/09/20G00028/sg> [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
12. coronavirus, l'elenco completo degli atti - <https://www.openpolis.it/coronavirus-lelenco-completo-degli-atti/> [ultimo accesso, 14 ago. 2023]
13. Verbali Comitato Tecnico Scientifico coronavirus - <https://emergenze.protezionecivile.gov.it/sanitarie/coronavirus/verbali-comitato-tecnico-scientifico> [ultimo accesso, 14 ago. 2023]
14. Istituto Superiore di Sanità, Comunicati stampa - [https://www.iss.it/primo-piano?p\\_p\\_id=com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_3f4alMwzN1Z7&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_3f4alMwzN1Z7\\_delta=10&com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_3f4alMwzN1Z7\\_year=2021&p\\_r\\_p\\_resetCur=false&com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_3f4alMwzN1Z7\\_cur=1](https://www.iss.it/primo-piano?p_p_id=com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_3f4alMwzN1Z7&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_3f4alMwzN1Z7_delta=10&com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_3f4alMwzN1Z7_year=2021&p_r_p_resetCur=false&com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_3f4alMwzN1Z7_cur=1) [ultimo accesso, 14 ago. 2023]
15. Covidreference - [https://covidreference.com/timeline\\_it](https://covidreference.com/timeline_it) [ultimo accesso, 14 ago. 2023]
16. [https://coronavirus.gimbe.org/?utm\\_source=Fondazione+GIMBE&utm\\_campaign=6522c3b891-5x1000-2017-invio01/17\\_14.04.2017\\_Tutti\\_COPY\\_01&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_406ca0253a-6522c3b891-87218645&goal=0\\_406ca0253a-6522c3b891-87218645](https://coronavirus.gimbe.org/?utm_source=Fondazione+GIMBE&utm_campaign=6522c3b891-5x1000-2017-invio01/17_14.04.2017_Tutti_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_406ca0253a-6522c3b891-87218645&goal=0_406ca0253a-6522c3b891-87218645) [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
17. <https://lab24.ilssole24ore.com/coronavirus/> [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
18. WHO - Aggiornamento epidemiologico settimanale - <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
19. Rapid Risk Assessment: Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China, 2020 [17 Jan 2020] - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-cluster-pneumonia-cases-caused-novel-coronavirus-wuhan> [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
20. Risk assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update [22 Jan 2020] - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-coronavirus> [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
21. coronavirus, più casi della Sars ma più bassa letalità. Il commento di Gianni Rezza - [https://www.iss.it/covid-19-primo-piano/-/asset\\_publisher/yX1afCDBkWH/content/id/5273192](https://www.iss.it/covid-19-primo-piano/-/asset_publisher/yX1afCDBkWH/content/id/5273192) [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
22. International Health Regulations [2005], Third Edition [1 January 2016] - <https://www.who.int/publications/item/9789241580496> [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
23. [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\[2005\]-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\[2019-ncov\]](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-[2005]-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-[2019-ncov]) [ultimo accesso, 27 dic. 2022]
24. Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Boëlle PY, Poletto C, Colizza V. - Novel coronavirus [2019-nCoV] early-stage importation risk to Europe, January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25[4];pii=2000057. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000057> [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
25. Ordinanza Ministero della Salute del 30 gennaio 2020 - Misure profilattiche contro il nuovo coronavirus [2019 - nCoV]. [20A00738] [GU Serie Generale n.26 del 01-02-2020] <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/02/01/20A00738/sg>[ultimo accesso, 29 dic. 2022]
26. Sato H, Nakada H, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Kami M. - When should we intervene to control the 2009 influenza A[H1N1] pandemic? *Euro Surveill.* 2010;15[1];pii=19455. <https://doi.org/10.2807/ese.15.01.19455-en> [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
27. Quilty BJ, Clifford S. - CMMID nCoV working group2, Flasche Stefan, Eggo Rosalind M. Effectiveness of airport screening at detecting travellers infected with novel coronavirus [2019-nCoV]. *Euro Surveill.* 2020;25[5];pii=2000080 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000080> [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
28. Mallapaty S. - Omicron-variant border bans ignore the evidence, say scientists. *Nature.* 2021 Dec;600[7888]:199. doi:10.1038/d41586-021-03608-x. PMID: 34857946. [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
29. Accordo Conferenza permanente Stato Regioni e Province Autonome Rep.n.2479 del 9 Febbraio 2006 - [GU Serie Generale n.77 del 01-04-2006 - Suppl. Ordinario n. 81] -[https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2006-04-01&atto.codiceRedazionale=06A02785&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2006-04-01&atto.codiceRedazionale=06A02785&elenco30giorni=false) [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
30. Piano italiano multifase d'emergenza per una pandemia influenzale [GU Serie Generale n.72 del 26-03-2002] [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2002-03-26&atto.codiceRedazionale=02A03262&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2002-03-26&atto.codiceRedazionale=02A03262&elenco30giorni=false) [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
31. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44123/9789241547680\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44123/9789241547680_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) [ultimo accesso il 29 dic. 2022]
32. [https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/GIP\\_PandemicInfluenzaRiskManagementInterimGuidance\\_Jun2013.pdf](https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/GIP_PandemicInfluenzaRiskManagementInterimGuidance_Jun2013.pdf) [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
33. Pandemic Influenza Risk Management Guidance [2017] - [https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/PIRM\\_update\\_052017.pdf](https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/PIRM_update_052017.pdf) [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
34. Guide to revision of national pandemic influenza preparedness plans - [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/355047/Guide-to-pandemic-preparedness.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/355047/Guide-to-pandemic-preparedness.pdf) [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
35. Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 ottobre 2013, relativa alle gravi

- minacce per la salute a carattere transfrontaliero - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013D1082&qid=1631520788217&from=IT> [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
36. WHO, Regional Office for Europe - 2020, <https://www.dors.it/documentazione/testo/202005/COVID-19-Italy-response.pdf> [ultimo accesso, 27 feb. 2023]
  37. Zambon F. - Il pesce piccolo – una storia di virus e segreti – Ed. Feltrinelli 2021
  38. Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale [PanFlu 2021-2023] - <https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=722&area=influenza&menu=vuoto> [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
  39. Indicazioni per la gestione degli studenti e dei docenti di ritorno o in partenza verso aree affette della Cina [0003187-01/02/2020-DGPRE-DGPRE-P] - <https://www.miur.gov.it/documents/20182/0/Circolare+Scuola.pdf/b0ec8ca3-be19-14eb-1e7f-98227b9ed495?version=1.1&t=1580573247760> [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
  40. CS N° 8/2020 - Istituto Superiore di Sanità: test di conferma positivo per coronavirus 2019-nCoV per uno dei rimpatriati da Wuhan - ISS - <https://www.iss.it/web/guest/ricerca?categoryId=847650> [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
  41. Lastilla M, Biselli R, Autore A, Arganese F, Di Stefano M, Sarlo O. - Il trasporto aereo di un paziente affetto da tubercolosi multiresistente mediante sistemi di biocontenimento - *Le Infezioni in Medicina*, Supplemento 1/2007 - [https://www.infezmed.it/media/journal/Vol\\_15\\_5\\_2007\\_8.pdf](https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_15_5_2007_8.pdf) [ultimo accesso, 31 lug. 2023]
  42. Ministero della Difesa - Roma 24 novembre 2014 - Ebola, italiano contagiato: concluse operazioni sbarco; paziente verso Spallanzani - [https://www.difesa.it/Primo\\_Piano/Pagine/20141124\\_Ebola.aspx](https://www.difesa.it/Primo_Piano/Pagine/20141124_Ebola.aspx) [ultimo accesso, 29 dic. 2022]
  43. Circolare 0001997 del 22/01/2020 <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=72796&parte=1%20&serie=null> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  44. Circolare 0002302-27/01/2020 - <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=72847&parte=1%20&serie=null> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  45. Circolare 0007922 del 09/03/2020 <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73669&parte=1%20&serie=null> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  46. Regolamento [CE] n. 851/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 21 aprile 2004 con il quale si crea un Centro Europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie - GU L 142 del 30.4.2004, pagg. 1–11 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0851&from=IT> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  47. Varela C, Coulombier D. - Defining core competencies for epidemiologists working in communicable disease surveillance and response in the public health administrations of the European Union. *Euro Surveill.* 2007;12[31];pii=3245 <https://doi.org/10.2807/esw.12.31.03245-en> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  48. Johnson HC, Gossner CM, Colzani E, Kinsman J, Alexakis L, Beauté J, Würz A, Tsoлова S, Bundle N, Ekdahl K. - Potential scenarios for the progression of a COVID-19 epidemic in the European Union and the European Economic Area, March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(9);pii=2000202. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000202> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  49. Circolare n. 0005889 del 25/02/2020 - [https://olympus.uniurb.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=21895:sal5889\\_20&catid=6&Itemid=137](https://olympus.uniurb.it/index.php?option=com_content&view=article&id=21895:sal5889_20&catid=6&Itemid=137) [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  50. [https://www.repubblica.it/esteri/2020/03/21/news/coronavirus\\_cuba\\_in\\_soccorso\\_dell\\_italia\\_52\\_medici\\_e\\_infermieri\\_in\\_arrivo\\_a\\_crema-251931147/](https://www.repubblica.it/esteri/2020/03/21/news/coronavirus_cuba_in_soccorso_dell_italia_52_medici_e_infermieri_in_arrivo_a_crema-251931147/) [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  51. coronavirus, l'WHO sulle mascherine: «Nessuna prova che servano a tutto». Burioni: «Che delusione» di Silvia Turin – *Corriere della Sera* del 07 aprile 2020 - [https://www.corriere.it/salute/malattie\\_infettive/20\\_aprile\\_07/coronavirus-mascherine-WHO-non-cambia-linee-guida-delusione-205abd4e-78d8-11ea-ab65-4f14b5300fbb.shtml](https://www.corriere.it/salute/malattie_infettive/20_aprile_07/coronavirus-mascherine-WHO-non-cambia-linee-guida-delusione-205abd4e-78d8-11ea-ab65-4f14b5300fbb.shtml) [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  52. World Health Organization (WHO). Advice on the use of masks in the context of COVID-19. Geneva: WHO; 5 Jun 2020. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332293/WHO-2019-nCov-IPC\\_Masks-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332293/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
  53. Cowling BJ, Leung GM. - Face masks and COVID-19: don't let perfect be the enemy of good. *Euro Surveill.* 2020;25(49);pii= 2001998. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.49.2001998> [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
  54. Johnson HC, Gossner CM, Colzani E, Kinsman J, Alexakis L, Beauté J, Würz A, Tsoлова S, Bundle N, Ekdahl KL. - Potential scenarios for the progression of a COVID-19 epidemic in the European Union and the European Economic Area, March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25[9];pii=2000202. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000202> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  55. Epicentro, Tutto sulla pandemia di SARS-CoV-2; <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dichiarazione-pandemia> [ultimo accesso, 26 gen. 2023]
  56. Epicentro - [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/Rapp\\_Istat\\_Iss\\_9luglio.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/Rapp_Istat_Iss_9luglio.pdf) [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  57. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 marzo 2020 Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale. (GU Serie Generale n.62 del 09-03-2020) [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  58. Macdonald G. - *The Epidemiology and Control of Malaria*; Oxford Univ. Press, 1957 pp.xiv + 201 + xl + 11 pp.
  59. CovidStat INFN – Istituto Nazionale di Fisica Nucleare e Istituto Superiore di sanità - <https://covid19.infn.it/> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  60. Hamer WH - Epidemic disease in England - the evidence of variability and of persistence. *The Lancet.* 1906;

61. Padgett M, Adam P, Dorfmueller M, Blondel C, Campos-Matos I, Fayad M, Mateo-Urdiales A, Mesher D, Pistol A, Rebolledo J, Riccardo F, Riess M, Rusu LC, Che D, Coignard B; COVID-19 Study group; COVID-19 Study Group members. A comparison of COVID-19 incidence rates across six European countries in 2021. *Euro Surveill.* 2023 Oct;28(40):2300088. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.40.2300088. PMID: 37796443; PMCID: PMC10557383. [ultimo accesso, 30 ott. 2023]
62. coronavirus, Zangrillo: “Il Covid non esiste più, qualcuno terrorizza il paese” [https://www.repubblica.it/cronaca/2020/05/31/news/coronavirus\\_zangrillo\\_il\\_covid\\_clinicamente\\_non\\_esiste\\_piu\\_qualcuno\\_terrorizza\\_paese-258111004/](https://www.repubblica.it/cronaca/2020/05/31/news/coronavirus_zangrillo_il_covid_clinicamente_non_esiste_piu_qualcuno_terrorizza_paese-258111004/) [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
63. WHO -Tracking SARS-CoV-2 variants - <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
64. Ministero della Salute – Circolare 0003787-31/01/2021-DGPRES-DGPRES-P - Aggiornamento sulla diffusione a livello globale delle nuove varianti SARS-CoV-2, valutazione del rischio e misure di controllo. <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/archivioNormativaNuovocoronavirus.jsp?lingua=italiano&testo=&tipologia=&giorno=31&mes=01&anno=2021&btnCerca=cerca> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
65. Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - Circolare 0003787-31/01/2021-DGPRES-DGPRES-P - Aggiornamento sulla diffusione a livello globale delle nuove varianti SARS-CoV-2, valutazione del rischio e misure di controllo. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=78702&parte=1%20&serie=null> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
66. Barouch DH. - Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters - *The New England Journal* - 1 settembre 2022 - VOL.38, N.9- 31 August, 2022. DOI: 10.1056/NEJMra2206573 - [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2206573?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2206573?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed) [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
67. WHO - COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 70, published 14 December 2021 - <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
68. Lab24 - coronavirus in Italia, i dati e la mappa - <https://lab24.ilsol24ore.com/coronavirus/> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
69. Protezione civile <https://opendatadpc.maps.arcgis.com/apps/dashboards/b0c68bce2cce478eaac82fe38d4138b1> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
70. DPCM 13/10/2020 [GU Serie Generale, n.253 del 13/10/2020] <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/10/13/253/sg/pdf> [ultimo accesso il 30 dic. 2022]
71. DPCM 24/10/2020 [GU Serie Generale, n. 265 del 25/10/2020] <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/10/25/265/sg/pdf> [ultimo accesso il 30 dic. 2022]
72. Regione Veneto - Comunicato stampa n° 1342 del 02 ottobre 2020 - Covid 19. In Veneto, primo in Italia, arriva un nuovo test rapido antigenico. Si fa e si analizza anche fuori da un laboratorio. Zaia, “una rivoluzione nella diagnostica” - <https://www.regione.veneto.it/article-detail?articleId=6569018> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
73. Regione Veneto - Comunicato Stampa n° 1348 del 06 ottobre 2020. Covid. Zaia, “bene accordo a Verona con mmg per test rapidi. La diagnostica si evolve col Veneto pioniere”. <https://www.regione.veneto.it/article-detail?articleId=6671076> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
74. Kliegr T, Jarkovský J, Jioincová H, Kuchao J, Karel T, Chudán D, Vojíš S, Zavøel M, Šanča O, Tachezy R. - Can variants, reinfection, symptoms and test types affect COVID-19 diagnostic performance? A large-scale retrospective study of AG-RDTs during circulation of Delta and Omicron variants, Czechia, December 2021 to February 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(38):pii=2200938. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.38.2200938> [ultimo accesso, 20 ser. 2023]
75. Del Vecchio C, Cracknell DB, Brancaccio G, Brazzale AR, Lavezzo E, Ciavarella C, Onelia F, Franchin E, Manuto L, Bianca F, Cianci V, Cattelan AM, Dorigatti I, Toppo S, Crisanti A. - Impact of antigen test target failure and testing strategies on the transmission of SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun.* 2022 Oct 5;13(1):5870. doi: 10.1038/s41467-022-33460-0. PMID: 36198689; PMCID: PMC9533294. [ultimo accesso, 31 lug. 2023]
76. Uso dei test antigenici rapidi per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, con particolare riguardo al contesto scolastico 0031400-29/09/2020-DGPRES-DGPRES-P <https://m.flcgil.it/files/pdf/20200930/circolare-ministeriale-31400-del-29-settembre-2020-uso-test-antigenici-rapidi-per-diagnosi-infezione-da-sars-cov-2-con-particolare-riguardo-al-contesto-scolastico.pdf> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
77. <https://news.provincia.bz.it/archivio-news/645507> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
78. <https://www.ilpost.it/2020/12/22/alto-adige-test-coronavirus-efficacia/> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
79. Drain PK – Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2 -*The New England Journal of Medicine* - January 20, 2022 vol. 386 n. 3 - <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2117115> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
80. Covid-19 National Emergency Response Center, Epidemiology & Case Management Team, Korea Centers for Disease Control & Prevention. Contact Transmission of COVID-19 in South Korea: Novel Investigation Techniques for Tracing Contacts. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11[1]:60-3 - <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.1.09> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
81. Gostin LO, Gronvall GK. - The Origins of Covid-19 - Why It Matters (and Why It Doesn't). *N Engl J Med.* 2023 Jun 22;388(25):2305-2308. doi: 10.1056/NEJMp2305081. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37285549. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2305081?query=WB&cid=NEJM%20Weekend%20Briefing,%20June%202024,%20>

- 2023%20DM2244900\_NEJM\_Non\_Subscriber&bid=1636492693 [ultimo accesso, 3 lug. 2023]
82. Covid-19 'extremely unlikely' to have come from a lab, expertssay - <https://news.un.org/en/story/2021/02/1084252> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  83. ProMED - 16 Mar 2021 - Coronavirus Disease 2019 Update [102]: China, Origin, Farmed Wild Animals Suspected - Archive Number: 20210316.8251684 [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  84. WHO-convened Global Study of the Origins of SARS-CoV-2 -<https://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  85. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. - The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9. PMID: 32284615; PMCID: PMC7095063. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9> [ultimo accesso, 3 mar. 2023]
  86. Haydon DT, Cleaveland S, Taylor LH, Laurenson MK. - Identifying reservoirs of infection: a conceptual and practical challenge. *Emerg Infect Dis.* 2002 Dec;8(12):1468-73. doi: 10.3201/eid0812.010317. PMID: 12498665; PMCID: PMC2738515. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2738515/> [ultimo accesso, 16 mar. 2023]
  87. Pekar JE, Magee A, Parker E, Moshiri N, Izhikevich K, Havens JL, Gangavarapu K, Malpica Serrano LM, Crits-Christoph A, Matteson NL, Zeller M, Levy JI, Wang JC, Hughes S, Lee J, Park H, Park MS, Ching Zi Yan K, Lin RTP, Mat Isa MN, Noor YM, Vasylyeva TI, Garry RF, Holmes EC, Rambaut A, Suchard MA, Andersen KG, Worobey M, Wertheim JO. - The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2. *Science.* 2022 Aug 26;377(6609):960-966. doi: 10.1126/science.abp8337. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35881005; PMCID: PMC9348752. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abp8337> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  88. Keusch GT, Amuasi JH, Anderson DE, Daszak P, Eckerle I, Field H, Koopmans M, Lam SK, Das Neves CG, Peiris M, Perlman S, Wacharapluesadee S, Yadana S, Saif L. - Pandemic origins and a One Health approach to preparedness and prevention: Solutions based on SARS-CoV-2 and other RNA viruses - *PNAS* -2022 Vol. 119 n. 42 e2202871119 - <https://doi.org/10.1073/pnas.2202871119> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  89. Worobey M, Levy JI, Malpica Serrano L, Crits-Christoph A, Pekar JE, Goldstein SA, Rasmussen AL, Kraemer MUG, Newman C, Koopmans MPG, Suchard MA, Wertheim JO, Lemey P, Robertson DL, Garry RF, Holmes EC, Rambaut A, Andersen KG. - The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic - *Science* 26 Jul 2022 Vol 377, Issue 6609 pp. 951-959 DOI: 10.1126/science.abp8715 - <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abp8715> [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  90. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, Anthony SJ, Barclay WS, Boni MF, Doherty PC, Farrar J, Geoghegan JL, Jiang X, Leibowitz JL, Neil SJD, Skern T, Weiss SR, Worobey M, Andersen KG, Garry RF, Rambaut A. - The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell* 2021 Sep 16;184(19):4848-4856. doi: 10.1016/j.cell.2021.08.017. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34480864; PMCID: PMC8373617. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8373617/> [ultimo accesso, 31 lug. 2023]
  91. Crits-Christoph A, Gangavarapu K, Pekar JE, Moshiri N, Singh R, Levy JI, Goldstein SA, Suchard MA, Popescu S, Robertson DL, Lemey P, Wertheim JO, Garry RF, Rasmussen AL, Andersen KG, Holmes E, Rambaut A, Worobey M, Débarre F. (2023). Genetic evidence of susceptible wildlife in SARS-CoV-2 positive samples at the Huanan Wholesale Seafood Market, Wuhan: Analysis and interpretation of data released by the Chinese Center for Disease Control. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7754299> [ultimo accesso, 31 lug. 2023]
  92. Cohen J. - A new pandemic origin report is stirring controversy. Here are key takeaways - *Science*, Volume 379; Numero 6638; 24 Marzo 2023 <https://www.science.org/toc/science/379/6638> - <https://www.science.org/content/article/covid-origin-report-controversy> [ultimo accesso, 24 mar. 2023]
  93. Dyani L, Kozlov M, Lenharo M. - COVID-origins data from Wuhan market published: what scientists think - First peer-reviewed analysis of the Chinese swabs confirms animal DNA was present in samples that tested positive for SARS-CoV-2. *Nature* 616, 225-226 (2023), doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00998-y>, PMID: 37019959. [ultimo accesso, 1 mag. 2023]
  94. Amandeep Shukla - IIT-Delhi researchers, forced to take down journal, insist Covid-19 being a lab product can't be ruled out - *Indiana Today* - 9 giugno 2021. <https://www.indiatoday.in/coronavirus-outbreak/story/iit-researchers-say-covid-19-lab-product-cannot-be-ruled-out-1812934-2021-06-09> [ultimo accesso, 3 mar. 2023]
  95. Imai M, Watanabe T, Hatta M, Das SC, Ozawa M, Shinya K, Zhong G, Hanson A, Katsura H, Watanabe S, Li C, Kawakami E, Yamada S, Kiso M, Suzuki Y, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y. mai M, Watanabe T, Hatta M, Das SC, Ozawa M, Shinya K, Zhong G, Hanson A, Katsura H, Watanabe S, Li C, Kawakami E, Yamada S, Kiso M, Suzuki Y, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y. - Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature* 486, 420–428 (2012). <https://doi.org/10.1038/nature10831> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  96. Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, et al. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science.* 2012;336[6088]:1534-1541. doi:10.1126/science.1213362 [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  97. PRO/AH/EDR> Avian influenza, human (14): H5N1, viral mutations published Date: 2023-04-16 Archive Number 20230416.8709523 [ultimo accesso, 1 mag. 2023]
  98. Da-Yuan Chen, Devin Kenney, Chue Vin Chin, ..., Mohsan Saeed - Role of spike in the pathogenic and antigenic behavior of SARS-CoV-2 BA.1 Omicron - *bioRxiv* 2022.10.13.512134; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.10.13.512134> - This article is a preprint and has not been certified by peer review [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  99. An Analysis of the Origins of the COVID19 Pandemic Interim - Report Senate Committee on Health Educa-

- tion, Labor and Pensions Minority Oversight Staff October 2022 - [https://www.help.senate.gov/imo/media/doc/report\\_an\\_analysis\\_of\\_the\\_origins\\_of\\_covid-19\\_102722.pdf](https://www.help.senate.gov/imo/media/doc/report_an_analysis_of_the_origins_of_covid-19_102722.pdf) [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
100. Wall Street Journal - Lab Leak Most Likely Origin of Covid-19 Pandemic, Energy Department Now Says. By Michael R. Gordon and Warren P. Strobel - Feb. 26, 2023 - <https://www.wsj.com/articles/covid-origin-china-lab-leak-807b7b0a> [ultimo accesso, 26 feb. 2023]
  101. U.S. Dept of Energy says with 'low confidence' that COVID may have leaked from a lab – February 28, 2023 <https://www.npr.org/2023/02/28/1160157977/u-s-dept-of-energy-says-with-low-confidence-that-covid-may-have-leaked-from-a-lab> [ultimo accesso, 26 mar. 2023]
  102. Hannah Rabinowitz, CNN, March 1, 2023 - FBI Director Wray acknowledges bureau assessment that Covid-19 likely resulted from lab incident - <https://edition.cnn.com/2023/02/28/politics/wray-fbi-covid-origins-lab-china/index.html> [ultimo accesso, 26 mar. 2023]
  103. Keusch GT, Amuasi JH, Anderson DE, Daszak P, Eckerle I, Field H, Koopmans M, Lam SK, Das Neves CG, Peiris M, Perlman S, Wacharapluesadee S, Yadana S, Saif L. - Pandemic origins and a One Health approach to preparedness and prevention: Solutions based on SARS-CoV-2 and other RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Oct 18;119(42):e2202871119. doi: 10.1073/pnas.2202871119. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36215506; PMCID: PMC9586299. [ultimo accesso, 26 mar. 2023]
  104. Scopelliti I, Morewedge CK, McCormick E, Min HL, Lebrecht S, Kassam KS. - Bias blind spot: Structure, measurement, and consequences. *Manag Sci*. 2015;61:2468–86. <https://doi.org/10.1287/mnsc.2014.2096> [ultimo accesso il 30 dic. 2022]
  105. Scopelliti I, Min HL, McCormick E, Kassam KS, Morewedge CK. - Individual differences in correspondence bias: Measurement, consequences, and correction of biased interpersonal attributions. *Manag Sci*. 2018;64:1879–1910 - <https://doi.org/10.1287/mnsc.2016.2668> [ultimo accesso il 30 dic. 2022]
  106. Stawicki, SP, Firstenberg MS, Papadimos TJ. (2020) - The Growing Role of Social Media in International Health Security: The Good, the Bad, and the Ugly. In: Masys, A., Izurieta, R., Reina Ortiz, M. (eds) *Global Health Security. Advanced Sciences and Technologies for Security Applications*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-23491-1\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-030-23491-1_14) [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  107. Epstein Z, Sirlin L, Arechar A, Pennycook G, Rand D. - The social media context interferes with truth discernment - *Science Advances*, 3 Mar 2023 Vol 9, Issue 9 - DOI: 10.1126/sciadv.abo6169 - <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abo6169> [ultimo accesso, 4 mar. 2023]
  108. Chiou H, Voegeli C, Wilhelm E, Kolis J, Brookmeyer K, Prybylski D. The Future of Infodemic Surveillance as Public Health Surveillance. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(13):121-128. <https://doi.org/10.3201/eid2813.220696> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  109. Van Kerkhove MD, Ryan MJ, Ghebreyesus TA. Preparing for “Disease X”. *Science*. 2021 Oct 22;374 (6566):377. doi: 10.1126/science.abm7796. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34643114. [ultimo accesso, 16 feb. 2023]
  110. Manuale di biosicurezza nei laboratori – ARIESPA 2005 - <https://dsv.units.it/sites/dsv.units.it/files/ManualBiosafety.pdf> [ultimo accesso, 26 lug. 2023]
  111. Direttiva [UE] 2020/739 della Commissione del 3 giugno 2020 che modifica l'allegato III della direttiva 2000/54/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda l'inserimento del SARS-CoV-2 nell'elenco degli agenti biologici di cui è noto che possono causare malattie infettive nell'uomo - GU L 175 del 4.6.2020, pagg. 11–14 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L0739&from=EN> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  112. Biosafety and Biosecurity: Standard for managing biological risk in the Veterinary Laboratory and animal facilities – Chapter 1.1.4 WOAHP - [https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health\\_standards/tahm/1.01.04\\_BIO-SAFETY\\_BIOSECURITY.pdf](https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/1.01.04_BIO-SAFETY_BIOSECURITY.pdf) [ultimo accesso, 20 set. 2023]
  113. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakze-van der Honing RW, Gerhards N, Tolsma P, Bouwstra R, Sikkema RS, Tacken MG, de Rooij MM, Weesendorp E, Engelsma MY, Brusckhe CJ, Smit LA, Koopmans M, van der Poel WH, Stegeman A. -SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill*. 2020;25[23]:pii=2001005. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  114. SARS CoV-2 in Animals – Situation Report 22 - [https://www.woah.org/en/?s=&\\_search=SARS-COV-2+IN+ANIMALS](https://www.woah.org/en/?s=&_search=SARS-COV-2+IN+ANIMALS) [ultimo accesso, 24 lug. 2023]
  115. Nerpel A, Yang L, Sorger J, Käsböhrer A, Walzer C, Desvars-Larrive A. - SARS-ANI: a global open access dataset of reported SARS-CoV-2 events in animals. *Sci Data*. 2022 Jul 23;9(1):438. doi: 10.1038/s41597-022-01543-8. PMID: 35871228; PMCID: PMC9308035 [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  116. EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), Søren Saxmose Nielsen, ..., Karl Ståhl - SARS-CoV-2 in animals: susceptibility of animal species, risk for animal and public health, monitoring, prevention and control – *EFSA Journal*, Volume 21, Issue2 February 2023 e07822 First published: 26 February 2023 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7822> [ultimo accesso, 27 feb. 2023]
  117. Wernike K, Böttcher J, Amelung S, Albrecht K, Gärtner T, Donat K, Beer M. - Antibodies against SARS-CoV-2 Suggestive of Single Events of Spillover to Cattle, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2022 Sep;28(9):1916-1918. doi: 10.3201/eid2809.220125. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35914515; PMCID: PMC9423924. <https://doi.org/10.3201/eid2809.220125> - [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/9/22-0125\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/9/22-0125_article) [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  118. Ulrich L, Wernike K, Hoffmann D, Mettenleiter TC, Beer M. - Experimental Infection of Cattle with SARS-CoV-2.

- Emerg Infect Dis. 2020;26(12):2979-2981. <https://doi.org/10.3201/eid2612.203799> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
119. Michelitsch A, Wernike K, Ulrich L, Mettenleiter TC, Beer M. - SARS-CoV-2 in animals: From potential hosts to animal models. *Adv Virus Res.* 2021;110:59-102. doi: 10.1016/bs.aivir.2021.03.004. Epub 2021 Apr 7. PMID: 34353482; PMCID: PMC8025072. [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  120. Vlasova AN, Saif IJ. - Bovine coronavirus and the Associated Diseases. *Front Vet Sci.* 2021 Mar 31;8:643220. doi: 10.3389/fvets.2021.643220. PMID: 33869323; PMCID: PMC8044316. [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  121. Yan Q, Liu X, Sun Y, Zeng W, Li Y, Zhao F, Wu K, Fan S, Zhao M, Chen J, Yi L. - Swine Enteric coronavirus: Diverse Pathogen-Host Interactions. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 2;23(7):3953. doi: 10.3390/ijms23073953. PMID: 35409315; PMCID: PMC8999375. [ultimo accesso, 4 mar. 2023]
  122. Quinteros JA, Noormohammadi AH, Lee SW, Browning GF, Diaz-Méndez A. - Genomics and pathogenesis of the avian coronavirus infectious bronchitis virus. *Aust Vet J.* 2022 Oct;100(10):496-512. doi: 10.1111/avj.13197. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35978541; PMCID: PMC9804484. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/avj.13197> [ultimo accesso, 4 ago. 2023]
  123. Haake C, Cook S, Pusterla N, Murphy B. - coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features. *Viruses.* 2020 Sep 13;12(9):1023. doi: 10.3390/v12091023. PMID: 32933150; PMCID: PMC7551689 [ultimo accesso, 24 nov. 2023]
  124. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. - Molecular Evolution of Human coronavirus Genomes. *Trends Microbiol.* 2017 Jan;25(1):35-48. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.001. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27743750; PMCID: PMC7111218. [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  125. Virus chimera è un virus che contiene materiale genetico derivato da due o più virus distinti
  126. Attipa C, Warr AS, Epaminondas D, O'Shea M, Fletcher S, Malbon A, Lyraki M, Hammond R, Hardas A, Zanti A, Loukaidou S, Gentil M, Gunne-Moore D, Mazeri S, Tait-Burkard C. - Emergence and spread of feline infectious peritonitis due to a highly pathogenic canine/feline recombinant coronavirus. *bioRxiv 2023* doi: 10.1101/2023.11.08.566182 [ultimo accesso, 24 nov. 2023]
  127. Mallapaty S. - The search for animals harbouring coronavirus - and why it matters. *Nature.* 2021 Mar;591(7848):26-28. doi: 10.1038/d41586-021-00531-z. PMID: 33654304. [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  128. Holmes EC. - COVID-19-lessons for zoonotic disease. *Science.* 2022 Mar 11;375(6585):1114-1115. doi: 10.1126/science.abn2222. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35271309. [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  129. Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrel C, Ross N, Bogich TL, Daszak P. - Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature.* 2017 Jun 29;546(7660):646-650. doi: 10.1038/nature22975. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: *Nature.* 2017 Aug 31;548(7669):612. PMID: 28636590; PMCID: PMC5570460. [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  130. He WT, Hou X, Zhao J, Sun J, He H, Si W, Wang J, Jiang Z, Yan Z, Xing G, Lu M, Suchard MA, Ji X, Gong W, He B, Li J, Lemey P, Guo D, Tu C, Holmes EC, Shi M, Su S. - Virome characterization of game animals in China reveals a spectrum of emerging pathogens. *Cell.* 2022 Mar 31;185(7):1117-1129.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.014> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  131. Misset B, Piagnerelli M, ..., Laterre PF. - Convalescent Plasma for Covid-19–Induced ARDS in Mechanically Ventilated Patients - October 26, 2023 - *N Engl J Med*; 389:1590-1600 DOI: 10.1056/NEJMoa2209502 [ultimo accesso, 28 ott. 2023]
  132. Fischer WA, Vetter P, Bausch DG, Burgess T, Davey RT Jr, Fowler R, Hayden FG, Jahrling PB, Kalil AC, Mayers DL, Mehta AK, Uyeke TM, Jacobs M. - Ebola virus disease: an update on post-exposure prophylaxis. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jun;18(6):e183-e192. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30677-1. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29153266; PMCID: PMC6636351. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917306771> [ultimo accesso, 15 ago. 2023]
  133. Vicenzoni G. - La Peste Bovina e il ruolo storico dell'Accademia - Atti e Memorie della Accademia di Agricoltura Scienze e Lettere di Verona. Vol. CLXXXV (a.a. 2011-2012); 51-57 - [https://www.google.it/books/edition/Vol\\_185\\_Atti\\_e\\_memorie\\_dell\\_Accademia\\_di/\\_Zp1EAAAQBA?hl=it&gbpv=1](https://www.google.it/books/edition/Vol_185_Atti_e_memorie_dell_Accademia_di/_Zp1EAAAQBA?hl=it&gbpv=1) [ultimo accesso, 1 set. 2023]
  134. Vicenzoni GF – Ricordi a Memoria – Editore Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie – 2019 <https://www.izsvenezie.it/documenti/comunicazione/materiale-editoriale/5-comunicazione-istituzionale/vicenzoni-racconti-a-memoria.pdf> [ultimo accesso, 1 set. 2023]
  135. Overview of COVID-19 Vaccines - Updated Nov. 1, 2022 - <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/overview-COVID-19-vaccines.html> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  136. Monitoraggio indipendente della campagna vaccinale anti-COVID-19 - <https://coronavirus.gimbe.org/vaccini.it-IT.html> [ultimo accesso il 30 dic. 2022]
  137. van der Linden S, Roozenbeek J, Compton J. - Inoculating against fake news about COVID-19. *Front. Psychol.* 11, 2928 (2020). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.566790/full> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  138. <https://opendatadpc.maps.arcgis.com/apps/dashboards/b0c68bce2cce478eac82fe38d4138b1> - [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  139. Istat - impatto dell'epidemia covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente - settimo rapporto - periodo di riferimento: anni 2020-2021 e gennaio 2022 - data di pubblicazione: 02 marzo 2022 - <https://www.istat.it/it/files//2022/03/SINTESI-7-RAPPORTO-ISTAT-ISS-2-MARZO-22.pdf> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  140. Murphy SL, Kochanek KD, Xu JQ, Arias E. - Mortality in the United States, 2020. *NCHS Data Brief*, no 427. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2021. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/112079> [ultimo

- accesso, 30 lug. 2023]
141. Overview of COVID-19 Vaccines - Updated Nov. 1, 2022 - <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/overview-Covid-19-vaccines.html> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  142. Barouch DH. - Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters - The New England Journal - 1 settembre 2022 - vol.38, n.9- 31 August, 2022. DOI: 10.1056/NEJMra2206573 [ultimo accesso, 25 lug. 2023]
  143. Vaxzevria EMA. further advice on blood clots and low blood platelets. European Medicines Agency. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/vaxzevria-further-advice-blood-clots-low-blood-platelets>. [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  144. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, Semple JW, Arnold DM, Godeau B, Lambert MP, Bussell JB. - Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol*. 2021 May 1;96(5):534-537. doi: 10.1002/ajh.26132. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33606296; PMCID: PMC8014568. [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  145. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. - Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2202-2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33861525; PMCID: PMC8112532.. [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  146. Li X, Burn E, Duarte-Salles T, Yin C, Reich C, Delmestri A, Verhamme K, Rijnbeek P, Suchard MA, Li K, Mosseveld M, John LH, Mayer MA, Ramirez-Anguita JM, Cohet C, Strauss V, Prieto-Alhambra D. - Comparative risk of thrombosis with thrombocytopenia syndrome or thromboembolic events associated with different covid-19 vaccines: international network cohort study from five European countries and the US. *BMJ*. 2022 Oct 26;379:e071594. doi: 10.1136/bmj-2022-071594. PMID: 36288813; PMCID: PMC9597610 [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  147. Chantillon L, Devriendt B, De Jonge B, Oostvogels J, Coppens J, Pas ML, Bokma J, Pardon B. - Three cases of alloimmune mediated pancytopenia in calves resembling bovine neonatal pancytopenia. *BMC Vet Res*. 2022 Jan 3;18(1):11. doi: 10.1186/s12917-021-03117-z. PMID: 34980122; PMCID: PMC8721189 - <https://doi.org/10.1186/s12917-021-03117-z> [ultimo accesso, 27 gen. 2023]
  148. Morgan MC, Atri L, Harrell S, Al-Jaroudi W, Berman A. - COVID-19 vaccine-associated myocarditis. *World J Cardiol*. 2022 Jul 26;14(7):382-391. doi: 10.4330/wjcv14.i7.382. PMID: 36161056; PMCID: PMC9350606. [ultimo accesso, 6 mar. 2023]
  149. Ali M, Shiwani HA, Elfaki MY, Hamid M, Pharithi R, Kamgang R, Egom CB, Oyono JLE, Egom EE. - COVID-19 and myocarditis: a review of literature. *Egypt Heart J*. 2022 Apr 5;74(1):23. doi: 10.1186/s43044-022-00260-2. PMID: 35380300; PMCID: PMC8980789. [ultimo accesso, 6 mar. 2023]
  150. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702> [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  151. Segala FV, Bavaro DF, Di Gennaro F, Salvati F, Marotta C, Saracino A, Murri R, Fantoni M. - Impact of SARS-CoV-2 epidemic on antimicrobial resistance: a literature review. *Viruses*. 2021;13. doi: 10.3390/v13112110 [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  152. Barouch DH. - Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters - The New England Journal - 1 settembre 2022 - VOL.38, N.9- 31 August, 2022. DOI: 10.1056/NEJMra2206573 [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  153. Shrotri M, Krutikov M, Nacer-Laidi H, Azmi B, Palmer T, Fuller C, Irwin-Singer A, Baynton V, Tut G, Moss P, Hayward A, Copas A, Shallcross L. - Duration of vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection, hospitalisation, and death in residents and staff of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Jul;3(7):e470-e480. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00147-7. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35813279; PMCID: PMC9252508. [https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568\(22\)00147-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(22)00147-7/fulltext) [ultimo accesso, 23 gen. 2023]
  154. Barouch DH. - Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters - The New England Journal - 1 settembre 2022 - VOL.38, N.9- 31 August, 2022. DOI: 10.1056/NEJMra2206573 [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  155. Oehler RL, Vega VR. - Worldwide vaccine inequality threatens to unleash the next COVID-19 variant. *Int J Infect Dis*. 2022 Oct;123:133-135. doi: 10.1016/j.ijid.2022.08.010. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35988865; PMCID: PMC9385581 [ultimo accesso, 30 dic. 2022]
  156. Ezekiel J, Emanuel, Ross E.G. Upshur, and Maxwell J. Smith - What Covid Has Taught the World about Ethics – The New England Journal of Medicine - October 22, 2022 - DOI: 10.1056/NEJMp2210173 [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  157. World Health Organization. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>. opens in new tab). [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  158. WHO - Global Vaccine Market Report 2022 - A shared understanding for equitable access to vaccines - 9 November 2022 - [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vaccine\\_access\\_market/global-vaccine-market-report-2022-template-final2.pdf?sfvrsn=5e8d8dbd\\_6&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vaccine_access_market/global-vaccine-market-report-2022-template-final2.pdf?sfvrsn=5e8d8dbd_6&download=true) [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  159. Report Esteso Iss Covid-19: Sorveglianza, Impatto delle Infezioni ed Efficacia Vaccinale Aggiornamento nazionale 18/05/2022 – DATA PUBBLICAZIONE: 20/05/2022-[https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_18-maggio-2022.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_18-maggio-2022.pdf) [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  160. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Halfmann P, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Watanabe S, Imai M, Hasegawa H, Kawaoka Y. Efficacy of Antibodies and An-

- tiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med.* 2022 Jul 20. doi: 10.1056/NEJMc2207519. Epub ahead of print. PMID: 35857646. [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
161. Barouch DH. - Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters - *The New England Journal* - 1 settembre 2022 - Vol.38, N.9- 31 August, 2022. DOI: 10.1056/NEJMra2206573 [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  162. Cele S, Jackson L, Khoury DS, Khan K, Moyo-Gwete T, Tegally H, San JE, Cromer D, Scheepers C, Amoako DG, Karim F, Bernstein M, Lustig G, Archary D, Smith M, Ganga Y, Jule Z, Reedoy K, Hwa SH, Giandhari J, Blackburn JM, Gosnell BI, Abdool Karim SS, Hanekom W; NGS-SA; COMMIT-KZN Team; von Gottberg A, Bhiman JN, Lessells RJ, Moosa MS, Davenport MP, de Oliveira T, Moore PL, Sigal A. - Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. - *Nature.* 2022 Feb;602(7898):654-656. doi: 10.1038/s41586-021-04387-1. Epub 2021 Dec 23. PMID: 35016196; PMCID: PMC8866126 [ultimo accesso, 01 ago. 2023]
  163. Andeweg SP, Vennema H, Veldhuijzen I, Smorenburg N, Schmitz D, Zwagemaker F, van Gageldonk-Lafeber AB, Hahné SJM, Reusken C, Knol MJ, Eggink D. - SeqNeth Molecular surveillance group and; RIVM COVID-19 Molecular epidemiology group - Elevated risk of infection with SARS-CoV-2 Beta, Gamma, and Delta variants compared with Alpha variant in vaccinated individuals. *Sci Transl Med.* 2023 Feb 22;15(684):eabn4338. doi: 10.1126/scitranslmed.abn4338. Epub 2023 Feb 22. PMID: 35862508; PMCID: PMC9580257. [ultimo accesso, 01 ago. 2023]
  164. Li D, Duan M, Wang X, Gao P, Zhao X, Xu K, Gao GF. - Neutralization of BQ.1, BQ.1.1, and XBB with RBD-Dimer Vaccines. *N Engl J Med.* 2023 Mar 1. doi: 10.1056/NEJMc2216233. Epub ahead of print. PMID: 36856580. [ultimo accesso, 2 mar. 2023]
  165. FDA Announces Bebtelovimab is Not Currently Authorized in Any US Region - <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-bebtelovimab-not-currently-authorized-any-us-region> [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  166. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Jäck HM, Pöhlmann S, Hoffmann M. - Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis.* 2022 Nov 18;S1473-3099(22)00733-2. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00733-2. Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2022 Nov 29; PMID: 36410372. [ultimo accesso, 31 ago. 2023]
  167. Covid, ricoveri e decessi inferiori rispetto al 2020: ecco perché i vaccini funzionano - <https://tg24.sky.it/cronaca/2021/12/23/covid-ricoveri-decessi-confronto-2020-2021#04> [ultimo accesso, 25 lug. 2022]
  168. coronavirus in Italia, i dati e la mappa - Confronto anno su anno - <https://lab24.ilsole24ore.com/coronavirus/> [ultimo accesso, 31 ago. 2023]
  169. Istat - Uno strumento per capire il paese in tempi di pandemia - <https://www.istat.it/it/archivio/250261> [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  170. Legge 28 maggio 2021 n. 76 - Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 1 aprile 2021, n.44, recante misure urgenti per il contenimento dell'epidemia da COVID-19, in materia di vaccinazioni anti SARS-CoV-2 (GU Serie Generale n.128 del 31-05-2021) [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  171. Legge 21 gennaio 2022, n. 3 - Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 26 novembre 2021, n. 172, recante misure urgenti per il contenimento dell'epidemia da COVID-19 e per lo svolgimento in sicurezza delle attività economiche e sociali. (GU Serie Generale n.19 del 25-01-2022) [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  172. Legge 24 aprile 2020, n. 27 - Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, recante misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19. Proroga dei termini per l'adozione di decreti legislativi. (20G00045) (GU Serie Generale n.110 del 29-04-2020 - Suppl. Ordinario n. 16) [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  173. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 ottobre 2021 - Adozione delle linee guida in materia di condotta delle pubbliche amministrazioni per l'applicazione della disciplina in materia di obbligo di possesso e di esibizione della certificazione verde COVID-19 da parte del personale. (GU Serie Generale n.246 del 14-10-2021) [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  174. <https://www.giorgiameloni.it/2021/08/13/covid-meloni-green-pass-governo-e-provvedimento-economici-da-che-non-da-nemmeno-risultati-efficaci-video/> [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  175. Strategia sanitaria UE - [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_22\\_7153e](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_7153e) strategia globale dell'OMS sulla salute digitale -<https://apps.who.int/iris/handle/10665/344249> [ultimo accesso, 2 lug. 2023]
  176. PRO/AH/EDR> COVID-19 update (191): omicron BF.7, bivalent vaccines, China, WHO, global Archive Number: 20221224.870743 [ultimo accesso, 31 dic. 2022]
  177. Velavan TP, Ntouni F, Kremsner PG, Lee SS, Meyer CG. - Emergence and geographic dominance of Omicron subvariants XBB/XBB.1.5 and BF.7 - the public health challenges. *Int J Infect Dis.* 2023 Mar;128:307-309. doi: 10.1016/j.ijid.2023.01.024. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36681145; PMCID: PMC9850647. [ultimo accesso, 7 mar. 2023]
  178. Offit PA. - Bivalent Covid-19 Vaccines - A Cautionary Tale. *N Engl J Med.* 2023 Jan 11. doi: 10.1056/NEJMp2215780. Epub ahead of print. PMID: 36630616. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2215780> [ultimo accesso, 28 gen. 2023]
  179. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, Stowe J, Tessier E, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell CNJ, Amirthalingam G, Edmunds M, Zambon M, Brown KE, Hopkins S, Chand M, Ramsay M. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, Stowe J, Tessier E, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell CNJ, Amirthalingam G, Edmunds M, Zambon M, Brown KE, Hopkins S, Chand M, Ramsay M. - Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 2021 Aug 12;385(7):585-594. doi: 10.1056/NEJMoa2108891. Epub 2021 Jul 21. Erratum in: *N Engl J Med.* 2023

- Feb 16;388(7):672. PMID: 34289274; PMCID: PMC8314739. [ultimo accesso, 1 ago. 2023]
180. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, Gower C, Kall M, Groves N, O'Connell AM, Simons D, Blomquist PB, Zaidi A, Nash S, Iwani Binti Abdul Aziz N, Thelwall S, Dabrera G, Myers R, Amirthalingam G, Gharbia S, Barrett JC, Elson R, Ladhani SN, Ferguson N, Zamboni M, Campbell CNJ, Brown K, Hopkins S, Chand M, Ramsay M, Lopez Bernal J. - Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21;386(16):1532-1546. doi: 10.1056/NEJMoa2119451. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35249272; PMCID: PMC8908811. [ultimo accesso, 16 feb. 2023]
  181. Rose A, Nicolay N, ..., Baciare Ester. Vaccine effectiveness against COVID-19 hospitalisation in adults ( $\geq 20$  years) during Alpha- and Delta-dominant circulation: I-MOVE-COVID-19 and VEBIS SARI VE networks, Europe, 2021- *Euro Surveill*. 2023;28(47):pii=2300186 . <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.47.2300186> [ultimo accesso, 24 nov. 2023]
  182. Rose A, Nicolay Nathalie, ..., Valenzano M. - Vaccine effectiveness against COVID-19 hospitalisation in adults ( $\geq 20$  years) during Omicron-dominant circulation: I-MOVE-COVID-19 and VEBIS SARI VE networks, Europe, 2021 to 2022. *Euro Surveill*. 2023;28(47):pii=2300187 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.47.2300187> [ultimo accesso, 24 nov. 2023]
  183. Xavier Becerra JD, Ashish Jha MD. - Project NextGen - Defeating SARS-CoV-2 and Preparing for the Next Pandemic - August 31, 2023 - *N Engl J Med* 2023; 389:773-775 DOI: 10.1056/NEJMp2307867 [ultimo accesso, 31 ago. 2023]
  184. GISAID - <https://gisaid.org/about-us/mission/> [ultimo accesso, 1 ago. 2023]
  185. ECDC aggiornamento delle varianti in UE - <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concernhttps://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> [ultimo accesso, 28 gen. 2023]
  186. coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Updates and Monthly Operational Updates - <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> [ultimo accesso, 27 mar. 2023]
  187. Becerra X, Jha A. - Project NextGen - Defeating SARS-CoV-2 and Preparing for the Next Pandemic. *N Engl J Med*. 2023 Jul 26. doi: 10.1056/NEJMp2307867. Epub ahead of print. PMID: 37494477.DOI: 10.1056/NEJMp2307867[ultimo accesso, 1 ago. 2023]
  188. Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines - 18 may 2023 - <https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines> [ultimo accesso, 1 ago. 2023]
  189. WHO - Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic - 5 May 2023 - [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) [ultimo accesso, 5 mag. 2023]
  190. Lazarus JV, Romero D, Kopka CJ, Karim SA, Abu-Raddad LJ, Almeida G, Baptista-Leite R, Barocas JA, Barreto ML, Bar-Yam Y, Bassat Q, Batista C, Bazilian M, Chiou ST, Del Rio C, Dore GJ, Gao GF, Gostin LO, Hellard M, Jimenez JL, Kang G, Lee N, Matičić M, McKee M, Nsanziimana S, Olliv-Barton M, Pradelski B, Pyzik O, Rabin K, Raina S, Rashid SF, Rathe M, Saenz R, Singh S, Trock-Hempler M, Villapol S, Yap P, Binagwaha A, Kamarulzaman A, El-Mohandes A - A multinational Delphi consensus to end the COVID-19 public health threat. *Nature* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05398-2> [ultimo accesso, 28 gen. 2023]
  191. Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, Barron GC, Espinosa MF, Gaspar V, Gaviña A, Haines A, Hotez PJ, Koundouri P, Bascuñán FL, Lee JK, Pate MA, Ramos G, Reddy KS, Serageldin I, Thwaites J, Vike-Freiberga V, Wang C, Were MK, Xue L, Bahadur C, Bottazzi ME, Bullen C, Laryea-Adjei G, Ben Amor Y, Karadag O, Lafortune G, Torres E, Barredo L, Bartels JGE, Joshi N, Hellard M, Huynh UK, Khandelwal S, Lazarus JV, Michie S. - The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1224-1280. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01585-9. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36115368; PMCID: PMC9539542. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01585-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01585-9/fulltext) [ultimo accesso, 2 lug. 2023]
  192. Gotbaum R, Rubin E, Fineberg H. - Lessons for a Pandemic - 1 june 2023 *N Engl J Med* 2023; 388:e67 DOI: 10.1056/NEJMp2303615 - [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2303615?query=recirc\\_inIssue\\_bottom\\_article](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2303615?query=recirc_inIssue_bottom_article)[ultimo accesso, 2 lug. 2023]
  193. International Health Regulations – Annexes - A. Core capacity requirements for surveillance and response - <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580410> pag 40[ultimo accesso, 28 gen. 2023]
  194. Zhang, Q., Gao, J., Wu, J. T., Cao, Z., & Dajun Zeng, D. (2022). Data science approaches to confronting the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, 380(2214), 20210127. <https://doi.org/10.1098/rsta.2021.0127> [ultimo accesso, 28 gen. 2023]
  195. O'Neill Onora - Informed consent and public health *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* [2004], B3591133–1136 <http://doi.org/10.1098/rstb.2004.1486> [ultimo accesso, 28 gen. 2023]
  196. Unprecedented focus on global public health at UN General Assembly –<https://www.who.int/news/item/12-09-2023-WHO-urges-focus-on-health-goals-at-UN-General-Assembly> [ultimo accesso, 12 set. 2023]

1. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. - The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004 Jul 8;430[6996]:242-9. doi: 10.1038/nature02759. Erratum in: *Nature*. 2010 Jan 7;463[7277]:122. PMID: 15241422; PMCID: PMC7094993. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
2. Jiménez-Clavero MÁ. - Animal viral diseases and global change: bluetongue and West Nile fever as paradigms. *Front Genet*. 2012;3:105. Published 2012 Jun 13. doi:10.3389/fgene.2012.00105 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374460/> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
3. La definizione One Health fu coniata nel 2004 in occasione della conferenza organizzata dalla Wild Conservation Society [Principi di Manhattan], [http://www.oneworldonehealth.org/sept2004/owoh\\_sept04.html](http://www.oneworldonehealth.org/sept2004/owoh_sept04.html) [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
4. Bronzwaer S, Geervliet M, Hugas M, Url B. - EFSA's expertise supports One Health policy needs – *EFSA Journal*, 19[5], First published: 12 May 2021 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.e190501> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
5. Leading the way to resilience in the animal health sector - <https://www.oie.int/en/leading-the-way-to-resilience-in-the-animal-health-sector/> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
6. Lederberg J. - Infectious disease as an evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis*. 1997 Oct-Dec;3[4]:417-23. doi: 10.3201/eid0304.970402. PMID: 9366592; PMCID: PMC2640075 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
7. Reddy BL, Saier MHJ. - The Causal Relationship between Eating Animals and Viral Epidemics. *Microb Physiol*. 2020;30[1-6]:2-8. doi:10.1159/000511192 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
8. Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J, editors. *Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response*. Washington [DC]: National Academies Press [US]; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221486/> doi: 10.17226/10636 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
9. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. - The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004 Jul 8;430[6996]:242-9. doi: 10.1038/nature02759. Erratum in: *Nature*. 2010 Jan 7;463[7277]:122. PMID: 15241422; PMCID: PMC7094993 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
10. Naguib MM, Li R, Ling J, Grace D, Nguyen-Viet H, Lindahl JF. - Live and Wet Markets: Food Access versus the Risk of Disease Emergence. *Trends Microbiol*. 2021 Jul;29(7):573-581. doi: 10.1016/j.tim.2021.02.007. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33712334; PMCID: PMC9189808. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
11. Burnet FM – Le malattie infettive. Cosa sono, come si sviluppano, come si combattono – 1950 Einaudi Editore
12. Hans Zinsser - Biographical memoir of Theobald Smith [1859-1934]. National Academy of Sciences of the United States of America Biographical Memoirs. Volume XVII—Twelfth Memoir - <https://books.nap.edu/html/biomem/tsmith.pdf> [ultimo accesso, 10 mar. 2023]
13. Imai M, Kawaoka Y. - The role of receptor binding specificity in interspecies transmission of influenza viruses. *Curr. Opin. Virol*. [2012], 2 160–167 [ultimo accesso, 10 mar. 2023]
14. Suarez DL. - Evolution of avian influenza viruses. *Vet Microbiol*. 2000 May 22;74[1-2]:15-27. doi: 10.1016/s0378-1135[00]00161-9. PMID: 10799775. [ultimo accesso, 10 mar. 2023]
15. Plowright RK, Foley P, Field HE, Dobson AP, Foley JE, Eby P, Daszak P. - Urban habituation, ecological connectivity and epidemic dampening: the emergence of Hendra virus from flying foxes [*Pteropus* spp.]. *Proc Biol Sci*. 2011;278[1725]:3703-3712. doi:10.1098/rspb.2011.0522 [ultimo accesso, 10 mar. 2023]
16. McMahon BJ, Morand S, Gray JS. - Ecosystem change and zoonoses in the Anthropocene. *Zoonoses Public Health*. 2018 Nov;65(7):755-765. doi: 10.1111/zph.12489. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105852. [ultimo accesso, 2 mag. 2023]
17. Waters CN, Turner SD. - Defining the onset of the Anthropocene. *Science*. 2022 Nov 18;378(6621):706-708. doi: 10.1126/science.ade2310. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36395228. [ultimo accesso, 2 mag. 2023]
18. Il Vaiolo umano è stato eradicato nel 1980, la Peste bovina è stata eradicata nel 2011
19. Paul De Kruif – I cacciatori di Microbi – 1948 – Edizione Arnoldo Mondadori
20. Curtis PG, Slay CM, Harris NL, Tyukavina A, Hansen MC. - Classifying drivers of global forest loss - *Science* 14 sep 2018: 1108-1111 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
21. Afelt A, Frutos R, Devaux C. - Bats, coronaviruses, and deforestation: Toward the emergence of novel infectious diseases? *Front. Microbiol*, 11 April 2018 - <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00702/full> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
22. Tait J, Perotto-Baldivieso HL, McKewon A, Westcott DA. - Are flying-foxes coming to town? Urbanisation of the spectacled flying-fox [*Pteropus conspicillatus*] in Australia. *PLoS One*. 2014;9[10]:e109810 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
23. Scillitani L. - Aids, Hendra, Nipah, Ebola, Lyme, Sars, Mers, Covid - <https://www.scienzainrete.it/articolo/aids-hendra-nipah-ebola-lyme-sars-mers-covid%E2%80%A6/laura-scillitani/2020-03-18> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
24. Baker RE, Mahmud AS, Miller IF, Rajeev M, Rasambainarivo F, Rice BL, Takahashi S, Tatem AJ, Wagner CE, Wang LF, Wesolowski A, Metcalf CJE. - Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol*. 2022 Apr;20(4):193-205. doi: 10.1038/s41579-021-00639-z. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34646006; PMCID: PMC8513385. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
25. Wilcove DS, Giam X, Edwards DP, Fisher B, Koh LP. - Navjot's nightmare revisited: logging, agriculture, and biodiversity in Southeast Asia. *Trends Ecol Evol*. 2013 Sep;28(9):531-40. doi: 10.1016/j.tree.2013.04.005. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23764258. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]

26. WHO issues best practices for naming new human infectious diseases (8 May 2015) - <https://www.who.int/news/item/08-05-2015-who-issues-best-practices-for-naming-new-human-infectious-diseases> [ultimo accesso il 1 gen. 2023]
27. O'Sullivan JD, Allworth A, Paterson DL, Snow TM, Boots R, Gleeson L. - Fatal encephalitis due to novel paramyxovirus transmitted from horses. *Lancet*. 1997;349[9045]:93–95. doi: 10.1016/S0140-6736(96)06162-4 [ultimo accesso il 1 gen. 2023]
28. Rogers RJ, Douglas IC, Baldock FC, Glaville RJ, Seppanen KT, Gleeson LJ. - Investigation of a second focus of equine morbillivirus infection in coastal Queensland. *Aust. Vet. J.* 1996;74[3]:243–244. doi: 10.1111/j.1751-0813.1996.tb15413.x [ultimo accesso il 1 gen. 2023]
29. Yuen KY, Fraser NS, Henning J, Halpin K, Gibson JS, Betzien L, Stewart AJ. - Hendra virus: Epidemiology dynamics in relation to climate change, diagnostic tests and control measures. *One Health*. 2021 Jun;12:100207. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100207. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33363250; PMCID: PMC7750128 [ultimo accesso il 1 gen. 2023]
30. Business Queensland, Summary of Hendra virus incidents in horses -<https://www.business.qld.gov.au/industries/service-professionals-veterinary-surgeons/guidelines-hendra/incident-summary> [ultimo accesso il 1 gen. 2023]
31. Tait J, Perotto-Baldivieso HL, McKeown A, Westcott DA. - Are flying-foxes coming to town? Urbanisation of the spectacled flying-fox [*Pteropus conspicillatus*] in Australia. *PLoS One*. 2014;9[10] - <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109810> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
32. Plowright RK, Foley P, Field HE, Dobson AP, Foley JE, Eby P, Daszak P. - Urban habituation, ecological connectivity and epidemic dampening: the emergence of Hendra virus from flying foxes [*Pteropus* spp.]. *Proc Biol Sci*. 2011 Dec 22;278[1725]:3703-12. doi: 10.1098/rspb.2011.0522. Epub 2011 May 11. PMID: 21561971; PMCID: PMC3203503. [ultimo accesso il 1 gen. 2023]
33. Yuen KY, Fraser NS, Henning J, Halpin K, Gibson JS, Betzien L, Stewart AJ. - Hendra virus: Epidemiology dynamics in relation to climate change, diagnostic tests and control measures. *One Health*. 2021 Jun;12:100207. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100207. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33363250; PMCID: PMC7750128 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
34. Plowright RK, Eby P, Hudson PJ, Smith IL, Westcott D, Bryden WL, Middleton D, Reid PA, McFarlane RA, Martin G, Tabor GM, Skerratt LF, Anderson DL, Cramer G, Quammen D, Jordan D, Freeman P, Wang LF, Epstein JH, Marsh GA, Kung NY, McCallum H. - Ecological dynamics of emerging bat virus spillover. *Proc Biol Sci*. 2015 Jan 7;282[1798]:20142124. doi: 10.1098/rspb.2014.2124. PMID: 25392474; PMCID: PMC4262174. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
35. Khan SA, Imtiaz MA, Islam MM, Tanzin AZ, Islam A, Hassan MM. - Major bat-borne zoonotic viral epidemics in Asia and Africa: A systematic review and meta-analysis. *Vet Med Sci*. 2022 Jul;8(4):1787-1801. doi: 10.1002/vms3.835. Epub 2022 May 10. PMID: 35537080; PMCID: PMC9297750. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9297750/> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
36. Warmuth VM, Metzler D, Zamora-Gutierrez V. - Human disturbance increases coronavirus prevalence in bats. *Sci Adv*. 2023 Mar 31;9(13):eadd0688. doi: 10.1126/sciadv.add0688. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37000877. [ultimo accesso, 6 mag. 2023]
37. Tian S, Zeng J, Jiao H, Zhang D, Zhang L, Lei CQ, Rossiter SJ, Zhao H. - Comparative analyses of bat genomes identify distinct evolution of immunity in Old World fruit bats. *Sci Adv*. 2023 May 5;9(18). PMID: 37146151. DOI: 10.1126/sciadv.add0141 [ultimo accesso, 6 mag. 2023]
38. Goldstein T, Anthony SJ, Gbakima A, Bird BH, Bangura J, Tremeau-Bravard A, Belaganahalli MN, Wells HL, Dhanota JK, Liang E, Grodus M, Jangra RK, DeJesus VA, Lasso G, Smith BR, Jambai A, Kamara BO, Kamara S, Bangura W, Monagin C, Shapira S, Johnson CK, Saylor K, Rubin EM, Chandran K, Lipkin WI, Mazet JAK. - The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses. *Nat Microbiol*. 2018 Oct;3[10]:1084-1089. doi: 10.1038/s41564-018-0227-2. Epub 2018 Aug 27. Erratum in: *Nat Microbiol*. 2018 Dec;3[12]:1486. PMID: 30150734; PMCID: PMC6557442 [ultimo accesso, 1 ago. 2023]
39. Epstein JH, Anthony SJ, Islam A, Kilpatrick AM, Ali Khan S, Balkey MD, Ross N, Smith I, Zambrana-Torrel C, Tao Y, Islam A, Quan PL, Olival KJ, Khan MSU, Gurley ES, Hossein MJ, Field HE, Fielder MD, Briese T, Rahman M, Broder CC, Cramer G, Wang LF, Luby SP, Lipkin WI, Daszak P. - Nipah virus dynamics in bats and implications for spillover to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Nov 17;117(46):29190-29201. doi: 10.1073/pnas.2000429117. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33139552; PMCID: PMC7682340. [ultimo accesso, 14 gen. 2023]
40. Gonzalez V, Banerjee A. - Molecular, ecological, and behavioural drivers of the bat-virus relationship. *iScience*. 2022 Jul 20:104779. doi: 10.1016/j.isci.2022.104779. Epub ahead of print. PMID: 35875684; PMCID: PMC9296223. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
41. Bruno L, Nappo MA, Ferrari L, Di Lecce R, Guarnieri C, Cantoni AM, Corradi A. - Nipah Virus Disease: Epidemiological, Clinical, Diagnostic and Legislative Aspects of This Unpredictable Emerging Zoonosis - *Animals* 2023 , 13 (1), 159; <https://doi.org/10.3390/ani13010159> [ultimo accesso, 7 gen. 2023]
42. PRO/AH/EDR> Nipah virus – Bangladesh 13 jan 2023 Archive Number: 20230113.8707772 [ultimo accesso: 14 gen. 2023]
43. La conservazione delle foreste tropicali: il ruolo della comunità (Comunicazione della Commissione) /\* Com/89/410def Del 14/9/89 \*/ Gu C 264 Del 16.10.1989, Pagg. 1–21 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/>

- TEXT/PDF/?uri=CELEX:51989DC0410&from=IT [ultimo accesso, 18 feb. 2023]
44. Biodiversità: come l'UE protegge la natura - <https://www.consilium.europa.eu/it/policies/biodiversity/> [ultimo accesso, 25 lug. 2023]
  45. Il Consiglio e il Parlamento raggiungono un accordo provvisorio per ridurre la deforestazione a livello mondiale (Comunicato stampa; 6 dicembre 2022) <https://www.consilium.europa.eu/it/press/press-releases/2022/12/06/council-and-parliament-strike-provisional-deal-to-cut-down-deforestation-worldwide/> [ultimo accesso il 1 gen. 2023]
  46. <https://www.eunews.it/2021/11/02/cop26-da-oltre-100-leader-globali-limpegno-a-fermare-la-deforestazione-entro-il-2030/161692> [ultimo accesso, 18 feb. 2023]
  47. Moratelli R, Calisher CH. - Bats and zoonotic viruses: can we confidently link bats with emerging deadly viruses? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015 Feb;110[1]:1-22. doi: 10.1590/0074-02760150048. PMID: 25742261; PMCID: PMC4371215. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  48. Zhou P, Fan H, Lan T, Yang XL, Shi WF, Zhang W, Zhu Y, Zhang YW, Xie QM, Mani S, Zheng XS, Li B, Li JM, Guo H, Pei GQ, An XP, Chen JW, Zhou L, Mai KJ, Wu ZX, Li D, Anderson DE, Zhang LB, Li SY, Mi ZQ, He TT, Cong F, Guo PJ, Huang R, Luo Y, Liu XL, Chen J, Huang Y, Sun Q, Zhang XL, Zhang YY, Xing SZ, Chen YS, Sun Y, Li J, Daszak P, Wang LF, Shi ZL, Tong YG, Ma JY. - Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 556, 255–258 [2018]. - <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0010-9> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  49. EFSA - Collection and review of updated scientific epidemiological data on porcine epidemic diarrhoea - *EFSA Journal* 2016; 14[2]:4575, 52 pp. - <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4375> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  50. EFSA AHAW Panel [EFSA Panel on Animal Health and Welfare], 2014. Scientific Opinion on porcine epidemic diarrhoea and emerging pig deltacoronavirus. *EFSA Journal* 2014; 12[10]:3877, 68 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3877 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  51. Banerjee A, Misra V, Schountz T, Baker ML. - Tools to study pathogen-host interactions in bats. *Virus Res.* 2018 Mar 15;248:5-12. doi: 10.1016/j.virusres.2018.02.013. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29454637; PMCID: PMC7114677. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  52. Tian J, Sun J, Li D, Wang N, Wang L, Zhang C, Meng X, Ji X, Suchard MA, Zhang X, Lai A, Su S, Veit M. - Emerging viruses: Cross-species transmission of coronaviruses, filoviruses, henipaviruses, and rotaviruses from bats. *Cell Rep.* 2022 Jun 14;39(11):110969. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110969. Epub 2022 May 30. PMID: 35679864; PMCID: PMC9148931. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  53. Letko M, Seifert SN, Olival KJ, Plowright RK, Munster VJ. - Bat-borne virus diversity, spillover and emergence. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Aug;18(8):461-471. doi: 10.1038/s41579-020-0394-z. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32528128; PMCID: PMC7289071. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  54. Déjosez M, Marin A, Hughes GM, Morales AE, Godoy-Parejo C, Gray JL, Qin Y, Singh AA, Xu H, Juste J, Ibáñez C, White KM, Rosales R, Francoeur NJ, Sebra RP, Alcock D, Volkert TL, Puechmaille SJ, Pastusiak A, Frost SDW, Hiller M, Young RA, Teeling EC, García-Sastre A, Zwaka TP. - Bat pluripotent stem cells reveal unusual entanglement between host and viruses. *Cell.* 2023 Feb 15:S0092-8674(23)00041-7. doi: 10.1016/j.cell.2023.01.011. Epub ahead of print. PMID: 36812912. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867423000417> [ultimo accesso, 23 feb. 2023]
  55. Hardmeier I, Aeberhard N, Qi W, Schoenbaechler K, Kraetli H, Hatt JM, Fraefel C, Kubacki J. - Metagenomic analysis of fecal and tissue samples from 18 endemic bat species in Switzerland revealed a diverse virus composition including potentially zoonotic viruses. *PLoS ONE* [2021] 16[6]:e0252534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252534> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  56. Quammen D. - Spillover – Adelphi edizioni spa Milano 2014 -. Pag. 379-380
  57. Wang LF, Anderson DE. - Viruses in bats and potential spillover to animals and humans. *Curr Opin Virol.* 2019 Feb;34:79-89. doi: 10.1016/j.coviro.2018.12.007. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30665189; PMCID: PMC7102861. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  58. Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T, Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T. - Bats: important reservoir hosts of emerging viruses - *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul;19[3]:531-45 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847084/> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  59. Zhou S, Yu B, Zhang Y. - Global concurrent climate extremes exacerbated by anthropogenic climate change. *Sci Adv.* 2023 Mar 10;9(10):eabo1638. doi: 10.1126/sciadv.abo1638. Epub 2023 Mar 10. PMID: 36897946. [https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abo1638?et rid=882961530&utm\\_campaign=ADVeToc&f=R&et cid=4632306&utm\\_medium=email&utm\\_content=alert&utm\\_source=sfmc](https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abo1638?et rid=882961530&utm_campaign=ADVeToc&f=R&et cid=4632306&utm_medium=email&utm_content=alert&utm_source=sfmc) [ultimo accesso, 11 mar. 2023]
  60. ProMED: Climate change & emerg. infect. (7): Recent articles Archive Number: 19960103.0003 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  61. ProMED: Climate change & emerg. infec. (9) Archive Number: 19960110.0058 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  62. McMichael AJ, Haines A. - Global climate change: the potential effects on health. *BMJ.* 1997 Sep 27;315(7111):805-9. doi: 10.1136/bmj.315.7111.805. PMID: 9345177; PMCID: PMC2127530. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  63. Stanwell-Smith R. - European infection surveillance prepares for climate change. *Euro Surveill.* 1998;2[23]:pii=1208 - <https://doi.org/10.2807/esw.02.23.01208-en> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  64. Houghton J. - Global warming: the complete briefing. 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press, 1997 ultima edizione 2012 <http://www.gci.org.uk/Documents/Global-Warming-the-Complete-Briefing.pdf> [ultimo

- accesso, 1 gen. 2023]
65. Niedrig M, Niklasson B, Lloyd G, Schmitz H, LeGuenno B. - Establishing a European network for the diagnosis of &quot;imported&quot; viral diseases [ENIVD]. *Euro Surveill.* 1998;3[7]:pii=108. <https://doi.org/10.2807/esm.03.07.00108-en> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  66. Twisselmann B. - Surveillance for infectious diseases in the European Union. *Euro Surveill.* 2001;5[42]:pii=2039. <https://doi.org/10.2807/esw.05.42.02039-en> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  67. Regulation [EC] No 851/2004 of the European Parliament and of the Council of 21 april 2004 establishing a European Centre for disease prevention and control <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0851&from=EN> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  68. CW Schwabe - *Veterinary medicine and human health.*, 1964 - Ed. Williams & Wilkins in Baltimore.
  69. Houghton JT, Meira Filho LG, Callander BA, Harris N, Kattenberg A, Maskell K. - *Climate change 1995: the science of climate change. Contribution of working group I to the Second Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change.* (1996), Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom. <https://digitallibrary.un.org/record/223181> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  70. *Climate Change 2021: The Physical Science Basis* - <https://www.ipcc.ch/report/sixth-assessment-report-working-group-i/> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  71. Intergovernmental Panel on Climate Change. *Climate change 2022: impacts, adaptation and vulnerability.* 2022 (<https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg2/>. opens in new tab). [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  72. Morello-Frosch R, Obasogie OK. - The Climate Gap and the Color Line - Racial Health Inequities and Climate Change. *N Engl J Med.* 2023 Mar 9;388(10):943-949. doi: 10.1056/NEJMs2213250. PMID: 36884328. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs2213250> [ultimo accesso, 9 mar. 2023]
  73. Carlson CJ, Albery GF, Merow C, Trisos CH, Zipfel CM, Eskew EA, Olival KJ, Ross N, Bansal S. - Climate change increases cross-species viral transmission risk. *Nature.* 2022 Jul;607(7919):555-562. doi: 10.1038/s41586-022-04788-w. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35483403. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04788-w> [ultimo accesso, 1 ago. 2023]
  74. Evans MS, Munslow B. - Climate change, health, and conflict in Africa's arc of instability. *Perspect Public Health.* 2021 Nov;141(6):338-341. doi: 10.1177/17579139211058299. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34787038; PMCID: PMC8649415. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  75. Anugwom EE. - Reflections on climate change and public health in Africa in an era of global pandemic. In: Stawicki SP, Papadimos TJ, Galwankar SC, Miller AC, Firstenberg MS, eds. *Contemporary developments and perspectives in international health security.* 2021 (<https://www.intechopen.com/chapters/76312>. opens in new tab). [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  76. Mora C, McKenzie T, Gaw IM, Dean JM, von Hammerstein H, Knudson TA, Setter RO, Smith CZ, Webster KM, Patz JA, Franklin EC. - Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change. *Nat. Clim. Chang.* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41558-022-01426-1> <https://www.nature.com/articles/s41558-022-01426-1> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  77. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2022). *A health perspective on the role of the environment in One Health.* World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/354574>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  78. Gould EA, Higgs S. - Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Feb;103[2]:109-21. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.07.025. Epub 2008 Sep 16. PMID: 18799177; PMCID: PMC2915563 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  79. Jiménez-Clavero MÁ. - Animal viral diseases and global change: bluetongue and West Nile fever as paradigms. *Front Genet.* 2012;3:105. Published 2012 Jun 13. doi:10.3389/fgene.2012.00105 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374460/> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  80. Hoberg E, Brooks DR. - Evolution in action: climate change, biodiversity dynamics and emerging infectious disease. *Phil Trans R Soc B.* 2015. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0553>. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  81. Semenza JC, Suk JE. - Vector-borne diseases and climate change: a European perspective. *FEMS Microbiol Lett.* 2018 Feb 1;365(2):fxn244. doi: 10.1093/femsle/fnx244. PMID: 29149298; PMCID: PMC5812531. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  82. Thomson MC, Stanberry LR. - Climate Change and Vectorborne Diseases November 24, 2022 - *N Engl J Med* 2022; 387:1969-1978 DOI: 10.1056/NEJMra2200092 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  83. WHO Press Conference: Rise of Dengue, Zika, Chikungunya outbreaks and impact of climate change. 5 april 2023 - <https://media.un.org/en/asset/k1x/k1xcrwzje1> [ultimo accesso, 2 mag. 2023]
  84. Sutherst RW. - Global change and human vulnerability to vector-borne diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17[1]:136-173. doi:10.1128/cmr.17.1.136-173.2004 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  85. Gossner CM, Fournet N, Frank C, Fernández-Martínez B, Del Manso M, Gomes Dias J, de Valk H. - Dengue virus infections among European travellers, 2015 to 2019. *Euro Surveill.* 2022;27[2]:pii=2001937 <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.2.2001937> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  86. Tamišieja J. - A 19th century farmer may be to blame for Australia's rabbit scourge - *Science* 22 aug 2022 <https://www.science.org/content/article/19th-century-farmer-may-be-blame-australia-s-rabbit-scourge> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  87. Fenner F. - Deliberate introduction of the European rabbit, *Oryctolagus cuniculus*, into Australia. *Rev Sci Tech.* 2010 Apr;29[1]:103-11. doi: 10.20506/rst.29.1.1964. PMID: 20617651. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]

88. Di Giallonardo F, Holmes EC. - Viral biocontrol: grand experiments in disease emergence and evolution. *Trends Microbiol.* 2015;23[2]:83-90. doi:10.1016/j.tim.2014.10.004 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
89. Reiter P, Sprenger D. - The used tire trade: a mechanism for the worldwide dispersal of container breeding mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc.* 1987 Sep;3[3]:494-501. PMID: 2904963. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
90. Knudsen AB, Romi R, Majori G. - Occurrence and spread in Italy of *Aedes albopictus*, with implications for its introduction into other parts of Europe. *J Am Mosq Control Assoc.* 1996 Jun;12[2 Pt 1]:177-83. PMID: 8827590. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
91. Straetemans M. - Vector-related risk mapping of the introduction and establishment of *Aedes albopictus* in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13[7]:pii=8040. <https://doi.org/10.2807/ese.13.07.08040-en> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
92. Semenza JC, Menne B. - Climate change and infectious diseases in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2009 Jun;9[6]:365-75. doi: 10.1016/S1473-3099[09]70104-5. PMID: 19467476. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
93. Romi R. - *Aedes albopictus* in Italia: un problema sanitario sottovalutato - *Ann. Ist. Super. Sanità*, vol. 37, n. 2 [2001], pp. 241-247. <https://www.iss.it/documents/20126/955767/372241.1108978978.pdf/f4076ffa-25ac-a723-8fb4-50ee1eb2987b?t=1575579281418> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
94. Lines J. - Chikungunya in Italy. *BMJ.* 2007;335[7620]:576. doi:10.1136/bmj.39342.563310.80 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
95. Cavrini F, Gaibani P, Pierro AM, Rossini G, Landini MP, Sambri V. - Chikungunya: an emerging and spreading arthropod-borne viral disease. *J Infect Dev Ctries.* 2009 Dec 15;3[10]:744-52. doi: 10.3855/jidc.169. PMID: 20009275. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
96. Rezza G. - Dengue and chikungunya: long-distance spread and outbreaks in naïve areas. *Pathog Glob Health.* 2014 Dec;108[8]:349-55. doi: 10.1179/204773214Y0000000163. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25491436; PMCID: PMC4394667. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
97. Gould EA, Higgs S. - Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases, *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 103, Issue 2, February 2009, Pages 109–121 <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.07.025> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
98. Lwande OW, Obanda V, Lindström A, Ahlm C, Evander M, Näslund J, Bucht G. - Globe-Trotting *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: Risk Factors for Arbovirus Pandemics. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2020 Feb;20[2]:71-81. doi: 10.1089/vbz.2019.2486. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31556813; PMCID: PMC7041325. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
99. Diderichsen F, Augusto LGDS, Perez B. - Understanding social inequalities in Zika infection and its consequences: A model of pathways and policy entry-points. *Glob Public Health.* 2019 May;14(5):675-683. doi: 10.1080/17441692.2018.1532528. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30301438. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
100. Casi di Dengue in Italia: dati aggiornati al 24/10/2023 - <https://www.epicentro.iss.it/febbre-dengue/aggiornamenti> [ultimo accesso, 26 ott. 2023]
101. Arbovirosi in Italia - <https://www.epicentro.iss.it/arbovirosi/dashboard> [ultimo accesso, 26 ott. 2023]
102. McHugh CP. - Arthropods: Vectors of Disease Agents, *Laboratory Medicine*, Volume 28, Issue 7, 1 July 1994, Pages 429–437, <https://doi.org/10.1093/labmed/25.7.429> [ultimo accesso, 28 mar. 2023]
103. Bluetongue - <https://www.izs.it/IZS/Engine/RAServePG.php/P/398210010104/M/200110010104> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
104. Gómez-Tejedor C. - Brief overview of the bluetongue situation in Mediterranean Europe, 1998-2004. *Vet Ital.* 2004 Jul-Sep;40[3]:57-60. PMID: 20419636. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
105. Windborne transmission of FMD - <http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/gemp/avis/A010-fmd/mod0/0221-windborne-trans.html> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
106. Paton DJ, Gubbins S, King DJ. - Understanding the transmission of foot-and-mouth disease virus at different scales, *Current Opinion in Virology*, Volume 28, 2018, Pages 85-91, ISSN 1879-6257, <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.11.013> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625717300962>) [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
107. Donaldson AI, Gloster J, Harvey LD, Deans DH. - Use of prediction models to forecast and analyse airborne spread during the foot-and-mouth disease outbreaks in Brittany, Jersey and the Isle of Wight in 1981 - *Vet Rec*, 110 (1982), pp. 53-57 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
108. Hendrickx G, Gilbert M, Staubach C, Elbers A, Mintiens K, Gerbier G, Ducheyne E. - A wind density model to quantify the airborne spread of *Culicoides* species during north-western Europe bluetongue epidemic, 2006. *Prev Vet Med.* 2008 Oct 15;87[1-2]:162-81. doi: 10.1016/j.prevetmed.2008.06.009. Epub 2008 Jul 17. PMID: 18639355. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
109. Wilson A, Mellor P. - Bluetongue in Europe: vectors, epidemiology and climate change. *Parasitol Res.* 2008 Dec;103 Suppl 1:S69-77. doi: 10.1007/s00436-008-1053-x. Epub 2008 Nov 23. Erratum in: *Parasitol Res.* 2009 Jan;104[2]:489. PMID: 19030888. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
110. Aguilar-Vega C, Fernández-Carrión E, Sánchez-Vizcaíno JM. - The possible route of introduction of bluetongue virus serotype 3 into Sicily by windborne transportation of infected *Culicoides* spp. *Transbound Emerg Dis.* 2019;66:1665–1673 - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tbed.13201> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
111. Bluetongue - Proceedings of the Third International Symposium Part I [N. James MacLachlan & James E. Pearson, Eds] 2004 - Volume 40 [3] July-September - [https://www.izs.it/vet\\_italiana/2004/40\\_3/40\\_3.htm](https://www.izs.it/vet_italiana/2004/40_3/40_3.htm) [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
112. Bluetongue - Proceedings of the Third International Symposium Part II Bluetongue virus and disease [N. James

- MacLachlan & James E. Pearson, eds 2004 - Volume 40 [4] October-December - [https://www.wizs.it/vet\\_italia-na/2004/40\\_4/40\\_4.htm](https://www.wizs.it/vet_italia-na/2004/40_4/40_4.htm) [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
113. Santman-Berends IMG.A. - Transmission and impact of bluetongue virus serotype 8 in dairy cattle <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/202584> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  114. Elbers A, Backx A, van der Spek A, Ekker M, Leijs P, Steijn K, van Langen H, van Rijn P. - Beschrijvende epidemiologie van de bluetongue serotype 8-uitbraken in Nederland in 2006 [Epidemiology of bluetongue virus serotype 8 outbreaks in the Netherlands in 2006]. *Tijdschr Diergeneeskd.* 2008 Mar 15;133[6]:222-9. Dutch. PMID: 18429403. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  115. Purse BV, Mellor PS, Rogers DJ, Samuel AR, Mertens PP, Baylis M. - Climate change and the recent emergence of bluetongue in Europe. *Nat Rev Microbiol* 3, 171–181 [2005]. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1090> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  116. Wint GRW, Balenghien T, Berriatua E, Braks M, Marsboom C, Medlock J, Schaffner F, Van Bortel W, Alexander N, Alten B, Czwinieczek E, Dhollander S, Ducheyne E, Gossner CM, Hansford K, Hendrickx G, Honrubia H, Matheussen T, Mihalca AD, Petric D, Richardson J, Sprong H, Versteirt V, Briet O. - VectorNet: collaborative mapping of arthropod disease vectors in Europe and surrounding areas since 2010. *Euro Surveill.* 2023;28(26):pii=2200666 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.26.2200666> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  117. Report on Epidemiological analysis of the 2006 bluetongue virus serotype 8 epidemic in north-western Europe European Food Safety Authority [EFSA] First published: 04 April 2007 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2007.34r> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  118. Saegerman C, Mellor P, Uytendaele A, Hanon JB, Kirschvink N, Haubruge E, Delcroix P, Houtain JY, Pourquier P, Vandebussche F, Verheyden B, De Clercq K, Czaplicki G. - The most likely time and place of introduction of BTv8 into Belgian ruminants. *PLoS One.* 2010;5[2]:e9405. Published 2010 Feb 24. doi:10.1371/journal.pone.0009405 [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  119. Zientara S, Beck C, Lecollinet S. - Emerging vectorial diseases: West Nile fever, Bluetongue and Schmallenberg. *Bull Acad Natl Med.* 2020 Dec;204[9]:992-999. doi: 10.1016/j.banm.2020.09.041. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33012789 Review <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167587708001189?via%3Dihub> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  120. Saegerman C, Berkvens D, Mellor PS. - Bluetongue epidemiology in the European Union. *Emerg Infect Dis.* 2008;14[4]:539-544. doi:10.3201/eid1404.071441. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  121. Baylis M, Caminade C, Turner J, Jones AE. - The role of climate change in a developing threat: the case of bluetongue in Europe. *Rev Sci Tech.* 2017 Aug;36[2]:467-478. doi: 10.20506/rst.36.2.2667. PMID: 30152470. [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  122. EFSA Panel on Animal Health and Welfare. Bluetongue: control, surveillance and safe movement of animals. *EFSA J.* 2017;15[3]<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4698>[ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  123. Zientara S, Ponsart C. - Viral emergence and consequences for reproductive performance in ruminants: two recent examples [bluetongue and Schmallenberg viruses]. *Reproduction, Fertility and Development*, 2015, 27, 63–71. Citato da EFSA 2017;15[3] [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  124. Reisen WK, Fang Y, Martinez VM. - Effects of temperature on the transmission of west nile virus by *Culex tarsalis* [Diptera: Culicidae]. *Journal of Medical Entomology*, 2006, 43, 309–317. Citato da EFSA 2017;15[3] [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  125. Barizzone F, Duranti A, Faccenda L, Maresca C, De Curtis M. - Evoluzione epidemiologica e legislativa della Blue tongue in Umbria e nelle Marche nel quinquennio 2000-2005 - *Webzine Sanità Pubblica Veterinaria*: Numero 32, novembre 2005; <https://spvet.it/arretrati/numero-32/blue.html> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  126. Ordinanza 11 maggio 2001 - *Gazzetta Ufficiale* n. 128 del 5 giugno 2001 - Misure urgenti di profilassi vaccinale obbligatoria contro la febbre catarrale degli ovini [Blue-tongue] - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2001/06/05/128/sg/pdf>[ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  127. Commissione parlamentare d'inchiesta sulle problematiche afferenti il contrasto della febbre catarrale degli ovini [blue tongue] 2005 - <https://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/DF/168775.pdf> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  128. Zientara S, Sánchez-Vizcaíno JM. - Control of bluetongue in Europe. *Vet Microbiol.* 2013 Jul 26;165[1-2]:33-7. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.01.010. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23462519[ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  129. Bluetongue: control, surveillance and safe movement of animals – EFSA Journal - Volume 15, Issue 3 [2017] <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4698> [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  130. PRO/AH/EDR> BLUETONGUE - EUROPE (03): NETHERLANDS (NOORD-HOLLAND, UTRECHT) SHEEP Numero di archivio: 20230907.8711998 [ultimo accesso, 7 set. 2023]
  131. Blauwtongvirus vastgesteld op enkele schapenbedrijven in Midden-Nederland - <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2023/09/06/blauwtongvirus-vastgesteld-op-enkele-schapenbedrijven-in-midden-nederland> [ultimo accesso, 7 set. 2023]
  132. WOAHS Germany - Bluetongue virus (Inf. with) - Immediate notification -<https://wahis.waoh.org/#/in-review/5306> [ultimo accesso, 20 ott. 2023]
  133. PRO/AH/EDR> Bluetongue - Europe (06): France (Massif Central) cattle, sheep, st 8 Archive Number: 20230914.8712119 [ultimo accesso, 14 set. 2023]
  134. WAHIS: World Animal Health Information System United Kingdom - Bluetongue virus (Inf. with) - Immediate

- notification - <https://wahis.waoh.org/#/in-review/5330> [ultimo accesso, 10 nov. 2023]
135. PRO/AH/EDR> Bluetongue - Europe (22): UK (KE) cattle 30 novembre 2023 - Archive Number: 20231130.8713425 Data: lunedì 27 novembre 2023 Fonte: FarmingUK [ modificato] [https://www.farminguk.com/news/bluetongue-found-in-four-cows-in-kent-as-farmers-told-to-be-vigilant\\_63727.html](https://www.farminguk.com/news/bluetongue-found-in-four-cows-in-kent-as-farmers-told-to-be-vigilant_63727.html) [ultimo accesso, 10 nov. 2023]
  136. Bonfanti L, Cecchinato M, Ciaravino G, Montarsi F, Lorenzetto M, Natale A, Bortolotti L, Ceglie L, Marangon S. - Large Animal Review 2008; 14: 259-266. [https://www.vetjournal.it/images/archive/pdf\\_riviste/4221.pdf](https://www.vetjournal.it/images/archive/pdf_riviste/4221.pdf) [ultimo accesso, 1 gen. 2023]
  137. Piano di controllo della Blue tongue in Veneto - Nota del 29 maggio dell'Unità organizzativa Veterinaria e Sicurezza alimentare della Regione Veneto <https://www.sivempveneto.it/wp-content/uploads/2017/05/Piano-di-controllo-Blue-tongue-in-Veneto.pdf> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  138. More S, Bicot D, Botner A, ... and Paolo Calistri - Assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): bluetongue - EFSA Journal 2017;15(8): <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4957> [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
  139. Rossi S, Balenghien T, Viarouge C, Faure E, Zanella G, Sailleau C, Mathieu B, Delécolle JC, Ninio C, Garros C, Gardès L, Thloniat C, Ariston A, Gauthier D, Mondoloni S, Barboiron A, Pellerin M, Gibert P, Novella C, Barbier S, Guillaumat E, Zientara S, Vitour D, Bréard E. - Red deer (*Cervus elaphus*) Did Not Play the Role of Maintenance Host for Bluetongue Virus in France: The Burden of Proof by Long-Term Wildlife Monitoring and Culicoides Snapshots. *Viruses*. 2019 Sep 27;11(10):903. doi: 10.3390/v11100903. PMID: 31569721; PMCID: PMC6832957. [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
  140. Grego E, Sossella M, Bisanzio D, Stella MC, Giordana G, Pignata L, Tomassone L. - Wild ungulates as sentinel of BTV-8 infection in piedmont areas, *Veterinary Microbiology*, Volume 174, Issues 1–2, 2014, Pages 93-99, ISSN 0378-1135, <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.09.015> - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113514004428> [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
  141. DGSAF 0020497 del 05/09/2016 - <https://www.resolveveneto.it/wp-content/uploads/2016/08/20497-belluno-e-treviso-btv4.pdf> [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
  142. DGSAF 0028079 del 07/12/2016 - [https://www.resolveveneto.it/wp-content/uploads/2016/12/Mappa\\_prov\\_restriz\\_02\\_DIC\\_2016.pdf](https://www.resolveveneto.it/wp-content/uploads/2016/12/Mappa_prov_restriz_02_DIC_2016.pdf) [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
  143. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. - A Neurotropic Virus Isolated from the Blood of a Native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 1940; 20 :471-492. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1940.s1-20.471> [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
  144. Hurlbut HS, Rizk F, Taylor RM, Work TH. - A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am J Trop Med Hyg*. 1956 Jul;5[4]:579-620. doi: 10.4269/ajtmh.1956.5.579. PMID: 13354882. [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  145. Autorino GL, Battisti A, Deubel V, Ferrari G, Forletta R, Giovannini A, Lelli R, Murri S, Scicluna MT. - West Nile virus epidemic in horses, Tuscany region, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2002 Dec;8(12):1372-8. doi: 10.3201/eid0812.020234. PMID: 12498650; PMCID: PMC2738505 [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  146. Macini P, Squintani G, Finarelli AC, Angelini P, Martini E, Tamba M, Dottori M, Bellini R, Santi A, Loli Piccolomini L, Po C. - Detection of West Nile virus infection in horses, Italy, September 2008. *Euro Surveill*. 2008;13[39]:pii=18990 - <https://doi.org/10.2807/ese.13.39.18990-en> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  147. Rossini G, Cavrini F, Pierro A, Macini P, Finarelli A, Po C, Peroni G, Di Caro A, Capobianchi M, Nicoletti L, Landini M, Sambri V. - First human case of West Nile virus neuroinvasive infection in Italy, September 2008 – case report. *Euro Surveill*. 2008;13[41]:pii=19002 - <https://doi.org/10.2807/ese.13.41.19002-en> [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
  148. Savini G, Monaco F, Calistri P, Lelli R. - Phylogenetic analysis of West Nile virus isolated in Italy in 2008. *Euro Surveill*. 2008;13[48]:pii=19048 - <https://doi.org/10.2807/ese.13.48.19048-en> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  149. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. - West Nile virus: review of the literature. *JAMA*. 2013;310[3]:308-15 - cit. da Young Johanna J, Haussig Joana M, Aberle Stephan W, et al. - Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018. *Euro Surveill*. 2021;26[19]:pii=2001095 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.19.2001095> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  150. McHugh CP. - Arthropods: Vectors of Disease Agents, *Laboratory Medicine*, Volume 25, Issue 7, 1 July 1994, Pages 429–437 - <https://doi.org/10.1093/labmed/25.7.429> [ultimo accesso, 28 mar. 2023]
  151. Gossner CM, Marrama L, Carson M, Allerberger F, Calistri P, Dilaveris D, Lecollinet S, Morgan D, Nowotny N, Paty MC, Pervanidou D, Rizzo C, Roberts H, Schmoll F, Van Bortel W, Germelmeyer A. - West Nile virus surveillance in Europe: moving towards an integrated animal-human-vector approach. *Euro Surveill*. 2017;22[18]:pii=30526. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.18.30526> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  152. Bowen RA, Nemeth NM. - Experimental infections with West Nile virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20[3]:293-7 citato da Young JJ, Haussig JM, Aberle SW, Pervanidou D, Riccardo F, Sekulić N, Bakonyi T, Gossner CM - Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018. *Euro Surveill*. 2021;26[19]:pii=2001095 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.19.2001095> [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
  153. Insetti ditteri, parassiti ematofagi di Mammiferi e Uccelli
  154. Reiter P. - West Nile virus in Europe: understanding the present to gauge the future. *Euro Surveill*. 2010;15[10]:pii=19508 - <https://doi.org/10.2807/ese.15.10.19508-en> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  155. Mancuso E, Toma L, Pascucci I, d'Alessio SG, Marini V, Quaglia M, Riello S, Ferri A, Spina F, Serra L, Goffredo M, Monaco F. - Direct and Indirect Role of Migratory Birds in Spreading CCHFV and WNV: A Multidisciplinary

- Study on Three Stop-Over Islands in Italy. *Pathogens*. 2022 Sep 16;11(9):1056. doi: 10.3390/pathogens11091056. PMID: 36145488; PMCID: PMC9505975. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9505975/> [ultimo accesso, 25 lug. 2023]
156. Whitehorn J, Yacoub S. - Global warming and arboviral infections. *Clin Med [Lond]*. 2019;19[2]:149-152. doi: 10.7861/clinmedicine.19-2-149 [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  157. Reiter P. - West Nile virus in Europe: understanding the present to gauge the future. *Euro Surveill*. 2010;15[10];pii=19508 - <https://doi.org/10.2807/ese.15.10.19508-en> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  158. Bagnarelli P, Marinelli K, Trotta D, Monachetti A, Tavio M, Del Gobbo R, Capobianchi M R, Menzo S, Nicoletti L, Magurano F, Valardo P E. - Human case of autochthonous West Nile virus lineage 2 infection in Italy, September 2011. *Euro Surveill*. 2011;16[43];pii=20002 - <https://doi.org/10.2807/ese.16.43.20002-en> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  159. Barzon L, Pacenti M, Franchin E, Lavezzo E, Masi G, Squarzon L, Pagni S, Toppo S, Russo F, Cattai M, Cusinato R, Palù G. - Whole genome sequencing and phylogenetic analysis of West Nile virus lineage 1 and lineage 2 from human cases of infection, Italy, August 2013. *Euro Surveill*. 2013;18[38];pii=20591 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2013.18.38.20591> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  160. Riccardo F, Monaco F, Bella A, Savini G, Russo F, Cagarelli R, Dottori M, Rizzo C, Venturi G, Di Luca M, Puppella S, Lombardini L, Pezzotti P, Parodi P, Maraglino F, Costa AN, Liumbruno GM, Rezza G - An early start of West Nile virus seasonal transmission: the added value of One Health surveillance in detecting early circulation and triggering timely response in Italy, June to July 2018. *Euro Surveill*. 2018;23[32];pii=1800427 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1800427> [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
  161. Barzon L, Montarsi F, Quaranta E, Monne I, Pacenti M, Michelutti A, Toniolo F, Danesi P, Marchetti G, Gobbo F, Sinigaglia A, Riccetti S, Dal Molin E, Favero L, Russo F, Capelli G.- Early start of seasonal transmission and co-circulation of West Nile virus lineage 2 and a newly introduced lineage 1 strain, northern Italy, June 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(29): pii=2200548. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.29.2200548> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  162. Semenza J C, Zeller H. - Integrated surveillance for prevention and control of emerging vector-borne diseases in Europe. *Euro Surveill*. 2014;19[13];pii=20757 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20757> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  163. Young Johanna J, Haussig Joana M, Aberle Stephan W, Pervanidou Danai, Riccardo Flavia, Sekulić Nebojša, Bakonyi Tamás, Gossner Céline M. - Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018. *Euro Surveill*. 2021;26[19];pii=2001095 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.19.2001095> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  164. Institute of Atmospheric Sciences and Climate [ISAC]. Climate Monitoring for Italy. Available: [http://www.isac.cnr.it/climstor/climate\\_news.html](http://www.isac.cnr.it/climstor/climate_news.html) [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  165. Nasci RS, Savage HM, White DJ, Miller JR, Cropp BC, Godsey MS, Kerst AJ, Bennett P, Gottfried K, Lanciotti RS - West Nile Virus in Overwintering Culex Mosquitoes, New York City, 2000. *Emerg Infect Dis*. 2001;7[4]:742-744. <https://doi.org/10.3201/eid0704.017426> [ultimo accesso, 10 mar. 2023]
  166. Baqar S, Hayes CG, Murphy JR, Watts DM. - Vertical transmission of West Nile virus by Culex and Aedes species mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg*. 1993;48:757-62 - <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/48/6/article-p757.xml> [ultimo accesso, 10 mar. 2023]
  167. Paz S, Semenza JC. - Environmental Drivers of West Nile Fever Epidemiology in Europe and Western Asia—A Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013, 10, 3543-3562. <https://doi.org/10.3390/ijerph10083543> [ultimo accesso, 10 mar. 2023]
  168. Lanciotti R, Ebel G, Deubel V, Kerst A, Murri S. - Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from the United States, Europe, and the Middle East. *Virology*. 2002;298[1]:96-105, citato da Reiter P. - *Euro Surveill*. 2010;15[10] [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  169. Regolamento [UE] n. 1143/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 ottobre 2014, recante disposizioni volte a prevenire e gestire l'introduzione e la diffusione delle specie esotiche invasive *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 317/35-55 del 4.11.2014 - Versione consolidata 14/12/2019 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02014R1143-20191214&qid=1657095988072&from=IT> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  170. Suk JE, Semenza JC. - Future infectious disease threats to Europe. *Am J Public Health*. 2011; 101(11): 2068-79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222407/> / Segnalato da Semenza J C, Zeller H. Integrated surveillance for prevention and control of emerging vector-borne diseases in Europe. *Euro Surveill*. 2014;19 [13]: pii= 20757 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20757> [ultimo accesso, 27 lug. 2023]
  171. Perché le persone migrano? Esplorare le cause dei flussi migratori <https://www.europarl.europa.eu/news/it/headlines/world/20200624STO81906/perche-le-persone-migrano-esplorare-le-cause-dei-flussi-migratori> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  172. Giornata mondiale per la lotta alla desertificazione 2014 - L'OIM Roma sottolinea il legame tra cambiamenti climatici e flussi migratori - <https://italy.iom.int/it/news/giornata-mondiale-la-lotta-alla-desertificazione-2014> [ultimo accesso, 27 lug. 2023]
  173. Commission Staff Working Document - Drivers of food security - Brussels, 4.1.2023 SWD(2023) 4 final [https://commission.europa.eu/system/files/2023-01/SWD\\_2023\\_4\\_1\\_EN\\_document\\_travail\\_service\\_part1\\_v2.pdf](https://commission.europa.eu/system/files/2023-01/SWD_2023_4_1_EN_document_travail_service_part1_v2.pdf)

- [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
174. World Health Summit (WHS) 2022 - October, 16-18 - <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/10/16/default-calendar/world-health-summit-2022> - WS 04 - Addressing Health and Migration as a Global Priority in a Changing World <https://www.conference.worldhealthsummit.org/Program/Session/WHS2022/KEY-02> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  175. Riccardo F, Napoli C, Bella A, Rizzo C, Rota M C, Dente M G, De Santis S, Declich S. - Syndromic surveillance of epidemic-prone diseases in response to an influx of migrants from North Africa to Italy, May to October 2011. *Euro Surveill.* 2011;16[46]:pii=20016. <https://doi.org/10.2807/ese.16.46.20016-en> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  176. Hollo V, Kotila SM, Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ - The effect of migration within the European Union/ European Economic Area on the distribution of tuberculosis, 2007 to 2013. *Euro Surveill.* 2016;21[12]:pii=30171 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30171> [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  177. Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ - Migration-related tuberculosis: epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013. *Euro Surveill.* 2016;21[12]:pii=30164. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30164> [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  178. World Health Organization [WHO]. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf> [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  179. Zenner D - Time to regain lost ground: Tuberculosis in the COVID-19 era. *Euro Surveill.* 2021;26[24]:pii=2100564 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100564> [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  180. World report on the health of refugees and migrants: summary - <https://www.who.int/publications/i/item/9789240054486> [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  181. Catchpole M, Coulombier D. - Refugee crisis demands European Union-wide surveillance. *Euro Surveill.* 2015;20[45]:pii=30063 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30063> [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  182. Semenza JC, Carrillo-Santisteve P, Zeller H, Sandgren A, van der Werf MJ, Severi E, Pastore Celentano L, Wiltshire E, Suk JE, Dinca I, Noori T, Kramarz P - Public health needs of migrants, refugees and asylum seekers in Europe, 2015: Infectious disease aspects. *Eur J Public Health.* 2016 Jun;26(3):372-3. doi: 10.1093/eurpub/ckw023. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27053729. [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  183. Gossner CM, Hallmaier-Wacker L, Briet O, Haussig JM, de Valk H, Wijermans A, Bakonyi T, Madubuko T, Frank C, Noel H, Abdulaziz M. - Arthropod-borne diseases among travellers arriving in Europe from Africa, 2015 to 2019. *Euro Surveill.* 2023;28(7):pii=2200270 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.7.2200270> [ultimo accesso, 3 mag. 2023]
  184. World Tourism Organization - <https://www.unwto.org/> [ultimo accesso il 27 lug. 2023]
  185. Persone che hanno viaggiato - [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCV\\_TURISTI\\_CAPI](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCV_TURISTI_CAPI) [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  186. Mori M, Roest HJ. - Farming, Q fever and public health: agricultural practices and beyond. *Arch Public Health.* 2018 Jan 6;76:2. doi: 10.1186/s13690-017-0248-y. PMID: 29321921; PMCID: PMC5759282. [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  187. ProMED - 09 Aug 2007 - Febbre Q - Paesi Bassi [Noord-Brabant, Gelderland] Archive Number: 20070809.2592 [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  188. Karagiannis I, Morroy G, Rietveld A, Horrevorts A M, Hamans M, Francken P, Schimmer B - A Q fever outbreak in the Netherlands: a preliminary report. *Euro Surveill.* 2007;12[32]:pii=3247. <https://doi.org/10.2807/esw.12.32.03247-en> [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  189. EFSA - Scientific opinion on Q fever. *EFSA J.* 2010;8[5]:1595 <https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/1595> [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
  190. Boarbi S, Fretin D, Mori M. - Coxiella burnetii, agent de la fièvre Q. *Can J Microbiol.* 2016 Feb;62[2]:102-22. French. doi: 10.1139/cjm-2015-0551. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26730641. [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  191. Mori M, Roest HJ. - Farming, Q fever and public health: agricultural practices and beyond. *Arch Public Health.* 2018 Jan 6;76:2. doi: 10.1186/s13690-017-0248-y. PMID: 29321921; PMCID: PMC5759282 [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  192. Roest HJ, Tilburg JJ, van der Hoek W, Vellema P, van Zijderveld FG, Klaassen CH, Raoult D - The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiol Infect.* 2011 Jan;139[1]:1-12. doi: 10.1017/S0950268810002268. Epub 2010 Oct 5. PMID: 20920383. [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  193. Lo scopo delle quote latte era quello di evitare che la produzione di latte, diventando eccessiva, portasse a cali nel prezzo di vendita alla stalla, con conseguente perdita di profitto per gli allevatori.
  194. Serbezov VS, Kazár J, Novkiriški V, Gatcheva N, Kováčová E, Voynova V - Q fever in Bulgaria and Slovakia. *Emerg Infect Dis.* 1999;5[3]:388-394. doi:10.3201/eid0503.990309. [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  195. Karagiannis I, Morroy G, Rietveld A, Horrevorts A M, Hamans M, Francken P, Shimmer B - A Q fever outbreak in the Netherlands: a preliminary report. *Euro Surveill.* 2007;12[32]:pii=3247. <https://doi.org/10.2807/esw.12.32.03247-en> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  196. Hackert VH, van der Hoek W, Dukers-Muijters N, de Bruin A, Al Dahouk S, Neubauer H, Bruggeman CA, Hoebbe CJ - Q Fever: Single-Point Source Outbreak With High Attack Rates and Massive Numbers of Undetected Infections Across an Entire Region, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 55, Issue 12, 15 December 2012, Pages 1591-1599 - <https://doi.org/10.1093/cid/cis734> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  197. de Valk H - Q fever: new insights, still many queries. *Euro Surveill.* 2012;17[3]:pii=20062 - <https://doi.org/10.2807/ese.17.03.20062-en> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  198. Schimmer B, Ter Schegget R, Wegdam M, Züchner L, de Bruin A, Schneeberger PM, Veenstra T, Vellema P, van

- der Hoek W. - The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infect Dis.* 2010 Mar 16;10:69. doi: 10.1186/1471-2334-10-69. PMID: 20230650; PMCID: PMC2848044 - <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-69> [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
199. Georgiev M, Afonso A, Neubauer H, Needham H, Thiery R, Rodolakis A, Roest H, Stark K, Stegeman J, Vellema P, van der Hoek W, More S. - Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro Surveill.* 2013 Feb 21;18(8):20407. PMID: 23449232 - <https://doi.org/10.2807/ese.18.08.20407-en> [ultimo accesso, 2 ago. 2023]
  200. Roest HI, Ruuls RC, Tilburg JJ, Nabuurs-Franssen MH, Klaassen CH, Vellema P, van den Brom R, Dercksen D, Wouda W, Spierenburg MA, van der Spek AN, Buijs R, de Boer AG, Willemsen PT, van Zijderveld FG - Molecular Epidemiology of *Coxiella burnetii* from Ruminants in Q Fever Outbreak, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2011;17[4]:668-675. <https://doi.org/10.3201/eid1704.101562> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  201. Hurtado A, Zendoia Ion I, Alonso E, Beraza X, Bidaurrazaga J, Ocabo B, Arrazola I, Cevidanes A, Barandika JF, García-Pérez AL - A Q fever outbreak among visitors to a natural cave, Bizkaia, Spain, December 2020 to October 2021. *Euro Surveill.* 2023;28(28):pii=2200824.<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.28.2200824> [ultimo accesso, 17 lug. 2023]
  202. Robyn MP, Newman AP, Amato M, Walawander M, Kothe C, Nerone JD, Pomerantz C, Behravesh CB, Biggs HM, Dahlgren FS, Pieracci EG, Whitfield Y, Sider D, Ozaldin O, Berger L, Buck PA, Downing M, Blog D. Robyn MP, Newman AP, Amato M, Walawander M, Kothe C, Nerone JD, Pomerantz C, Behravesh CB, Biggs HM, Dahlgren FS, Pieracci EG, Whitfield Y, Sider D, Ozaldin O, Berger L, Buck PA, Downing M, Blog D - Q fever outbreak among travelers to Germany associated with live cell therapy - United States and Canada, 2014: a co-publication. *Canada Communicable Disease Report = Relevé des Maladies Transmissibles au Canada.* 2015 Oct;41(10):223-226. DOI: 10.14745/ccdr.v41i10a01. PMID: 29769916; PMCID: PMC5864281. [ultimo accesso, 24 lug. 2023]
  203. PRO/AH/EDR> Febbre Q - Germania: (RP) terapia cellulare ovina, 2014 - Numero archivio: 20170416.4974554 [ultimo accesso, 24 feb. 2023]
  204. George M, Reich A, Cussler K, Jehl H, Burckhardt F - Live Cell Therapy as Potential Risk Factor for Q Fever. *Emerg Infect Dis.* 2017 Jul;23(7):1210-1212. doi: 10.3201/eid2307.161693. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28296631; PMCID: PMC5512499. [ultimo accesso, 24 feb. 2023]
  205. COVID-19 Epidemiological Update - 24 November 2023 - Edition 161 - <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-november-2023>[ultimo accesso, 26 nov. 2023]
  206. Vicenzoni GF - Ricordi a Memoria – Editato da Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie – 2019 <https://www.izsvenezie.it/documenti/comunicazione/materiale-editoriale/5-comunicazione-istituzionale/vicenzoni-racconti-a-memoria.pdf> [ultimo accesso, 3 mag. 2023]
  207. COVID-19 Situazione Italia – al 26 nov 2023 - <https://coronavirus.gimbe.org/>[ultimo accesso, 26 nov. 2023]

## Capitolo 5

1. Brunel J. - Antibiosis from Pasteur to Fleming - *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, vol. 6, no. 3, 1951, pp. 287–301. JSTOR, [www.jstor.org/stable/24619870](http://www.jstor.org/stable/24619870) - Ultimo accesso 08 Nov. 2020. [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
2. Caramia G. – L'antibiotico terapia. Un'avventura nella storia della medicina – *Ospedale & Territorio* [2000] vol. 1 supplement. 1 p. 87-98 - <http://www.bambinooprogettosalute.it/sites/default/files/2000-8-Congresso-Gruppo-studio-Pediatria-ospedaliera.pdf> - Ultimo accesso 08 Nov. 2020 [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
3. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. - Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019 Oct;51:72-80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733401. [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
4. Hansen V, Oren E, Dennis LK, Brown HE - Infectious Disease Mortality Trends in the United States, 1980-2014. *JAMA.* 2016 Nov 22;316(20):2149-2151. doi: 10.1001/jama.2016.12423. PMID: 27893119. [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
5. Cockburn A. - The Evolution and Eradication of Infectious Diseases. 1963. Citato da Morens DM, Folkers GK, Fauci AS - The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases [published correction appears in *Nature.* 2010 Jan 7;463[7277]:122]. *Nature.* 2004;430[6996]:242-249. doi:10.1038/nature02759 [ultimo accesso il 2 gen. 2023]
6. Fauci AS. - Infectious diseases: considerations for the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2001 Mar 1;32[5]:675-85. doi: 10.1086/319235. Epub 2001 Feb 23. PMID: 11229834. [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
7. Cohen ML - Changing patterns of infectious disease. *Nature.* 2000 Aug 17;406[6797]:762-7. doi: 10.1038/35021206. PMID: 10963605. [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
8. Little RB. - Gramicidin and Tyrothricin Therapy in Chronic Streptococci Mastitis - 16th Ann. Rpt. N. Y. State Assoc. of Milk Sanit., page 107. 1942. citato da JDS Abstract volume 26, issue 10, october 1943 [n. 448] <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-dairy-science/vol/26/issue/10> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
9. Martin FF, Chester W. - The Eradication of Streptococci Mastitis by Treatment with Tyrothricin., *Pa. Amer. Vet.*

- Med. Assn. Jour., 101, No. 784: 231. July, 1942. Citato da JDS Abstract volume 25, issue 10, ottobre 1942 [n. 605] Journal of Dairy Science | Vol 25, Numero 10, Pagine i, 837-908, A241-A275 [Ottobre 1942] | ScienceDirect.com da Elsevier [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
10. Sixty-Eighth World Health Assembly [WHA68.7] – 26 May 2015 - Global action plan on antimicrobial resistance - [https://www.who.int/docs/default-source/antimicrobial-resistance/AMR-spc-sel-glass/a68-r7-en.pdf?sfvrsn=fa7f3dde\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/antimicrobial-resistance/AMR-spc-sel-glass/a68-r7-en.pdf?sfvrsn=fa7f3dde_2) [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  11. Simonsen Gunnar Skov - Antimicrobial resistance surveillance in Europe and beyond. *Euro Surveill.* 2018;23[42]: pii=1800560 -<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.42.1800560> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  12. Pantosti A, Del Grosso M. [Ed.] - Giornata europea degli antibiotici: uso responsabile per il controllo dell'antibiotico-resistenza. Roma: Istituto Superiore di Sanità; La resistenza agli antibiotici in Italia e in Europa, [2009], p. 6 - Rapporti ISTISAN 09/32 - <https://www.iss.it/documents/20126/45616/0932web.pdf/509b6f01-dbd7-19e1-2ae2-dfeb43b88456?t=1581096207851> - [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  13. Risoluzione del Parlamento europeo del 13 settembre 2018 - Gazzetta ufficiale dell'Unione europea 23.12.2019 C 433/153 – considerando AP. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TEXT/PDF/?uri=CELEX:52018IP0354&from=IT> [ultimo accesso, 2 gen. 2023]
  14. Addressing antimicrobial resistance: progress in the animal sector, but this health threat remains a challenge for the EU [europa.eu] [https://www.ecca.europa.eu/Lists/ECADocuments/SR19\\_21/SR\\_Antimicrobial\\_resistance\\_IT.pdf](https://www.ecca.europa.eu/Lists/ECADocuments/SR19_21/SR_Antimicrobial_resistance_IT.pdf) [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  15. Revitalizing the antibiotic pipeline, 2018 - <http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/CHHJ5467-Drive-AB-Main-Report-180319-WEB.pdf> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  16. Perry J, Waglechner N, Wright G. - The Prehistory of Antibiotic Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6[6]:a025197. Published 2016 Jun 1. doi:10.1101/cshperspect.a025197 [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  17. Lipsitch M, Samore MH. - Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(4):347-54. <https://doi.org/10.3201/eid0804.010312> PMID: 11971765 [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  18. Barbosa TM, Levy SB. - The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat.* 2000;3(5):303-11 -<https://doi.org/10.1054/drup.2000.0167> PMID: 11498398 [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  19. WHO - Antimicrobial resistance – 13/10/2020 - <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  20. Processo nel quale un organismo trasferisce materiale genetico ad un'altra cellula non per via discendente
  21. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. - Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2016 Jan 9;387(10014):176-87. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26603922. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  22. McGough SF, MacFadden DR, Hattab Mohammad W, Mølbak K, Santillana M. - Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro Surveill.* 2020;25[45]:pii=1900414 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.1900414> [ultimo accesso, 6 gen. 2023]
  23. MacFadden DR, McGough SF, Fisman D, Santillana M, Brownstein JS. - Antibiotic Resistance Increases with Local Temperature. *Nat Clim Chang.* 2018;8[6]:510-514. doi:10.1038/s41558-018-0161-6 [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  24. Reverter M, Sarter S, Caruso D, Avarre JC, Combe M, Pepey E, Pouyaud L, Vega-Heredia S, de Verdal H, Gozlan RE. - Aquaculture at the crossroads of global warming and antimicrobial resistance. *Nat Commun.* 2020 Apr 20;11[1]:1870. doi: 10.1038/s41467-020-15735-6. PMID: 32312964; PMCID: PMC7170852. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  25. Antimicrobial resistance in food and agriculture 2017. <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance>. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  26. Consumption of antimicrobials in humans and food-producing animals , Relazione JIACRA, 2017 (tabella 5) Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/efs2\\_4872\\_final.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/efs2_4872_final.pdf) - [ultimo accesso, 3 ago. 2023]
  27. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals 2017 <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258970/9789241550130-eng.pdf;jsessionid=824F66E92070F46C978E1482268B9E7?sequence=1> [ultimo accesso, 14 gen. 2023]
  28. Zuccato E, Castiglioni S, Bagnati R, Melis M, Fanelli R. - Source, occurrence and fate of antibiotics in the Italian aquatic environment. *J Hazard Mater.* 2010 Jul 15;179[1-3]:1042-8. doi: 10.1016/j.jhazmat.2010.03.110. Epub 2010 Apr 1. PMID: 20456861. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  29. Robles-Jimenez LE., Aranda-Aguirre E, Castelan-Ortega OA Shettino-Bermudez BS, Ortiz-Salinas R, Miranda M, Li X, Angeles-Hernandez JC, Vargas-Bello-Pérez E, Gonzalez-Ronquillo M. - Worldwide Traceability of Antibiotic Residues from Livestock in Wastewater and Soil: A Systematic Review. *Animals* 2022, 12, 60. <https://doi.org/10.3390/ani12010060> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  30. Zhu YG, Zhao Y, Zhu D, Gillings M, Penuelas J, Ok YS, Capon A, Banwart S. - Soil biota, antimicrobial resistance and planetary health. *Environ Int.* 2019 Oct;131:105059. doi: 10.1016/j.envint.2019.105059. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31374443 [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  31. Zheng D, Yin G, Liu M, Hou L, Yang Y, Van Boeckel TP, Zheng Y, Li Y. - Global biogeography and projection of soil antibiotic resistance genes - *SCIENCE ADVANCES* 16 giu 2022 Vol 8, Numero 46 - DOI: 10.1126/sciadv.abq8015 - [https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abq8015?et rid=882961530&utm\\_campaign=ADVeToc&af=R&et cid=4495621&utm\\_medium=email&utm\\_content=alert&utm\\_source=sfmc](https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.abq8015?et rid=882961530&utm_campaign=ADVeToc&af=R&et cid=4495621&utm_medium=email&utm_content=alert&utm_source=sfmc) [ultimo

- accesso, 3 gen. 2023]
32. WHO - Global action plan on antimicrobial resistance - <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (2016) [ultimo accesso, 29 gen. 2023]
  33. Reverter M, Sarter S, Caruso D, Avarre JC, Combe M, Pepey E, Pouyau L, Vega-Heredía S, de Verdal H, Gozlan RE. - Aquaculture at the crossroads of global warming and antimicrobial resistance. *Nat Commun* 11, 1870 [2020]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15735-6> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  34. Marti E, Variatza E, Balcazar JL. - The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends Microbiol.* 2014 Jan;22[1]:36-41. doi: 10.1016/j.tim.2013.11.001. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24289955. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  35. Reverter M, Sarter S, Caruso D, Avarre JC, Combe M, Pepey E, Pouyau L, Vega-Heredía S, de Verdal H, Gozlan RE - Aquaculture at the crossroads of global warming and antimicrobial resistance. *Nat Commun.* 2020 Apr 20;11[1]:1870. doi: 10.1038/s41467-020-15735-6. PMID: 32312964; PMCID: PMC7170852. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  36. Pantosti A, Del Grosso M - Giornata europea degli antibiotici: uso responsabile per il controllo dell'antibiotico-resistenza - Rapporti ISTISAN 09/32 - <https://www.iss.it/documents/20126/45616/0932web.pdf/509b6f01-dbd7-19e1-2ae2-dfeb43b88456?t=1581096207851> [ultimo accesso, 10 gen. 2023]
  37. Lipsitch M, Samore MH. - Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8[4]:347-54 -<https://doi.org/10.3201/eid0804.010312> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  38. Barbosa TM, Levy SB. - The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat.* 2000;3[5]:303-11.<https://doi.org/10.1054/drup.2000.0167> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  39. La resistenza agli antibiotici: una minaccia per la salute pubblica - G.U. delle Comunità europee - [98/C 407/02] - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=OJ:C:1998:407:FULL&from=EN> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  40. Handsides S. - Bacterial resistance to antituberculosis drugs. *Euro Surveill.* 1998;2[24];pii=1207 - <https://doi.org/10.2807/esw.02.24.01207-en> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  41. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL, Lambregts-van Weezenbek CS, Kim SJ, Chaulet P, Nunn P. - Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med.* 1998 Jun 4;338[23]:1641-9. doi: 10.1056/NEJM199806043382301. Erratum in: *N England J Med* 1998 Jul 9;339[2]:139. PMID: 9614254. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  42. TB Alliance, "Drug resistance - a response to antimicrobial resistance including tackling TB" - <https://www.tballiance.org/why-new-tb-drugs/antimicrobial-resistance> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  43. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. - Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18[3]:268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  44. Zhu Y, Huang WE, Yang Q. - Clinical Perspective of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Infect Drug Resist.* 2022 Mar 2;15:735-746. doi: 10.2147/IDR.S345574. PMID: 35264857; PMCID: PMC8899096. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  45. Witte W, Cuny C, Bralcke C, Heuck D, Klare I. - Widespread dissemination of epidemic MRSA in German hospitals. *Euro Surveill.* 1997;2[4];pii=178 - <https://doi.org/10.2807/esm.02.04.00178-en> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  46. Vandenesch F, Etienne J. - How to prevent transmission of MRSA in the open community?. *Euro Surveill.* 2004;9[11];pii=483 - <https://doi.org/10.2807/esm.09.11.00483-en> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  47. Rosenbergl J. - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus [MRSA] in the community: who's watching? *Lancet.* 1995 Jul 15;346[8968]:132-3. doi: 10.1016/s0140-6736[95]91203-7. PMID: 7603224. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  48. Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, Patterson JE. - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a community organism. *Clin Infect Dis.* 1995 Nov;21[5]:1308-12. doi: 10.1093/clinids/21.5.1308. PMID: 8589164 [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  49. Embil J, Ramotar K, Romance L, Alfa M, Conly J, Cronk S, Taylor G, Sutherland B, Louie T, Henderson E, et al. - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in tertiary care institutions on the Canadian prairies 1990-1992. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994 Oct;15[10]:646-51. doi: 10.1086/646827. PMID: 7844335. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  50. Wagenvoort JH, Toenbreker HM, Nurmohamed A, Davies BI. - Transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus within a household. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 16, 399-400 [1997]. <https://doi.org/10.1007/BF01726373> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  51. Xiao Q, Zhang H, Wu X, Qu J, Qin L, Wang C. - Augmented Renal Clearance in Severe Infections-An Important Consideration in Vancomycin Dosing: A Narrative Review. *Front Pharmacol.* 2022 Mar 21;13:835557. doi: 10.3389/fphar.2022.835557. PMID: 35387348; PMCID: PMC8979486. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  52. Nordmann P, Naas T, Poirel L. - Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct;17[10]:1791-8. doi: 10.3201/eid1710.110655. PMID: 22000347; PMCID: PMC3310682. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310682/> [ultimo accesso, 8 gen. 2023]
  53. Bose P, Rangnekar A, Desikan P. - NDM-beta-lactamase-1: Where do we stand? *Indian J Med Res.* 2022 Feb;155(2):243-252. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_685\_19. PMID: 35946201; PMCID: PMC9629525 [ultimo accesso, 8 gen. 2023]
  54. David S, Reuter S, Harris SR. et al. - Epidemic of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Europe is

- driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol* 4, 1919–29 (2019) - <https://www.nature.com/articles/s41564-019-0492-8> [ultimo accesso, 6 gen. 2023]
55. Aspetti epidemiologici In Europa - Data di ultimo aggiornamento: 7 dicembre 2022 - <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/epidemiologia-europa> [ultimo accesso, 6 gen. 2023]
  56. ECDC - 17 Nov 2022 - Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2021 - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  57. PRO/EDR - 2019-07-31 - Carbapenemase-producing *K. pneumoniae* - Europe: nosocomial spread - Archive Number: 20190731.6597316 [ultimo accesso, 10 gen. 2023]
  58. Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie del Ministero della Salute [CCM] Epidemia di Cre-Ndm - <http://www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/2231> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  59. Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019 4 June 2019 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/04-Jun-2019-RA-Carbapenems,%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf> [ultimo accesso, 12 gen. 2023]
  60. ProMED - Antibiotic resistance [06]: Italy [TC] fatal, NDM-1, nosocomial - Archive Number: 20190914.6674501 [ultimo accesso, 12 gen. 2023]
  61. WHO list of critically important antimicrobials [WHO CIA list] - [https://www.who.int/foodsafety/areas\\_work/antimicrobial-resistance/cia/en/](https://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/cia/en/) [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  62. EMA - Categorisation of antibiotics used in animals promotes responsible use to protect public and animal health - Press release 28/01/2020 <https://www.ema.europa.eu/en/news/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  63. Chen K, Chan EW, Xie M, Ye L, Dong N, Chen S. - Widespread distribution of mcr-1-bearing bacteria in the ecosystem, 2015 to 2016. *Euro Surveill.* 2017;22[39]:pii=17-00206. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.39.17-00206> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  64. Frimodt-Møller N - Microbial Threat -The Copenhagen Recommendations initiative of the EU *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* Oct-Nov 2004;51[8-9]:400-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15525373/> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  65. The Microbial Threat: The Copenhagen Recommendation - *Microbial Ecology in Health and Disease* 1998; 10: 65–67 - <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/089106098435278?needAccess=true> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  66. The Copenhagen Recommendations - Report from the Invitational EU Conference on The Microbial Threat Copenhagen, 9-10 Sept. 1998 <https://www.reactgroup.org/uploads/react/resources/430/The%20Copenhagen%20Recommendations.en.504.pdf> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  67. Opinion of the Scientific Steering Committee on Antimicrobial Resistance - 28 May 1999 - <http://strama.se/wp-content/uploads/2016/04/SSC-document.pdf> - [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  68. Consiglio dell'Unione Europea. Una strategia contro la minaccia microbica. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee C 195/1 del 13/7/1999.* Disponibile all'indirizzo [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31999Y0713\[01\]&from=IT](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31999Y0713[01]&from=IT); ultimo accesso 08 nov. 2020 [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  69. United Nations Environment Assembly of the United Nations Environment Programme, Nairobi, 4–6 dicembre 2017 - <https://undocs.org/UNEP/EA.3/Res.4> [ultimo accesso, 28 lug. 2023]
  70. Veldhuijzen I, Bronzwaer S, Degener J, Kool J. - les participants de EARSS / EARSS participants Collective. European Antimicrobial Resistance Surveillance System [EARSS]: susceptibility testing of invasive *Staphylococcus aureus*. *Euro Surveill.* 2000;5[3]:pii=24 - <https://doi.org/10.2807/esm.05.03.00024-en> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  71. Antimicrobial resistance in the EU/EEA [EARS-Net] - Annual Epidemiological Report - <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/report> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  72. Eurosurveillance editorial team Collective. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *Euro Surveill.* 2012;17[11]:pii=20118 - <https://doi.org/10.2807/ese.17.11.20118-en> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  73. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010 *EFSA Journal* 2012;10[3]:2598 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2598> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  74. Bronzwaer SLAM, Buchholz U, Kool JL. - International surveillance of antimicrobial resistance in Europe: now we also need to monitor antibiotic use. *Euro Surveill.* 2001;6[1] - <https://doi.org/10.2807/esm.06.01.00225-en> - [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  75. Buchholz U, Bronzwaer SLAM, Schrijnemakers P, Monen J, Kool JL. - the EARSS participants. EARSS activities and results: update. *Euro Surveill.* 2001;6[1] - <https://doi.org/10.2807/esm.06.01.00226-en> - [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  76. Therre H. - National policies for preventing antimicrobial resistance - the situation in 17 European countries in late 2000. *Euro Surveill.* 2001;6[1] - <https://doi.org/10.2807/esm.06.01.00227-en> - [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  77. Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo e al Consiglio - Piano d'azione di lotta ai crescenti rischi di resistenza antimicrobica [AMR] - COM[2011] 748 definitivo - Bruxelles, 15.11.2011 - <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2011/IT/1-2011-748-IT-F1-1.Pdf> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  78. Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 22 ottobre 2013 relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che AMRoga la decisione n. 2119/98/CE. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013D1082&from=IT> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]

79. Piano d'azione europeo "One Health" contro la resistenza antimicrobica - COM[2017] 339 final - Bruxelles, 29.6.2017 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0339> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
80. National institute for Health and Care Excellence [NICE], Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use, 2015 - <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15?unlid=5776159082016524134857> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
81. COMMISSIONE EUROPEA - Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina umana [GU, C 212 del 1.7.2017] - [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701\[01\]&from=IT](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017XC0701[01]&from=IT) [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
82. Sixty-Eighth World Health Assembly [WHA 68.7] - Global action plan on antimicrobial resistance - <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
83. World Antimicrobial Awareness Week – WAAW - <https://www.who.int/campaigns/world-antimicrobial-awareness-week> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
84. Gentilotti E, De Nardo P, Cremonini E, Górská A, Mazzaferri F, Canziani LM, Hellou MM, Olchowski Y, Poran I, Leeflang M, Villacian J, Goossens H, Paul M, Tacconelli E. - Diagnostic accuracy of point-of-care tests in acute community-acquired lower respiratory tract infections. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Jan;28(1):13-22. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.025. Epub 2021 Oct 1. PMID: 34601148. [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
85. Eurobarometro 2022 - <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2632> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
86. Antibiotici/ Oms Europa, in 14 Paesi una persona su tre li usa senza prescrizione. Kluge: «Lento tsunami che si sta preparando all'orizzonte» di Radiocor Plus – Sanità24 – 21 novembre 2022 - <https://www.sanita24.ilssole24ore.com/art/europa-e-mondo/2022-11-21/antibiotici-oms-europa-14-paesi-persona-tre-li-usa-senza-prescrizione-kluge-lento-tsunami-che-si-sta-preparando-orizzonte-082516.php?uuiid=AEKuPpIC> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
87. Journal of Antimicrobial Chemotherapy - European surveillance of antimicrobial consumption: antibiotic consumption in the community, 1997–2017 - Volume 76, Issue Supplement\_2, July 2021 - [https://academic.oup.com/jac/issue/76/Supplement\\_2](https://academic.oup.com/jac/issue/76/Supplement_2) [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
88. ECDC - 17 Nov 2022 - 35 000 annual deaths from antimicrobial resistance in the EU/EEA - <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/eaad-2022-launch> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
89. ECDC - 17 Nov 2022 - Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) Annual Epidemiological Report for 2021 - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2021> [ultimo accesso, 24 gen. 2023]
90. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiology Report 2022 – 17 nov. 2023 - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2022> [ultimo accesso, 18 nov. 2023]
91. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2022 date – 17 nov. 2023 - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022-data> [ultimo accesso, 18 nov. 2023]
92. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - [http://95.110.234.53/qs\\_dnl/antimicrobial\\_resistance\\_surveillance\\_europe.pdf#ecdc/Oms](http://95.110.234.53/qs_dnl/antimicrobial_resistance_surveillance_europe.pdf#ecdc/Oms) - [ultimo accesso il 3 gen. 2023]
93. ECDC - 17 Nov 2022 - Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020 (Fig. 5) - <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf> [ultimo accesso, 24 gen. 2023]
94. O'Neill J. - The Review on Antimicrobial Resistance - Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations - [https://AMR-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://AMR-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf) [ultimo accesso il 3 gen. 2023]
95. Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance - 07 february 2023 - <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action> [ultimo accesso, 17 feb. 2023]
96. ECDC V- 17 Nov 2022 - Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2021 – <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
97. OECD (2023), Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/ce44c755-en> - <https://www.oecd-ilibrary.org/deliver/ce44c755-en.pdf?itemId=/content/publication/ce44c755-en&mimeType=pdf> [ultimo accesso, 15 set. 2023]
98. PNCAR 2017-2020, pubblicato dal Ministero della Salute - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2660\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf) [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
99. Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025, Ministero della Salute, settembre 2020 - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_notizie\\_5029\\_0\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf) [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
100. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza – Dati 2021 - [https://www.iss.it/documenti/20126/6703853/RIS-1\\_2022.pdf/0d8ac191-5886-c5cb-7589-3cee93040575?t=166867898078](https://www.iss.it/documenti/20126/6703853/RIS-1_2022.pdf/0d8ac191-5886-c5cb-7589-3cee93040575?t=166867898078) [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
101. Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio "One Health". 9581/23 - Bruxelles, 1° giugno 2023 <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-9581-2023-INIT/it/pdf> [ultimo accesso, 2 lug. 2023]

102. AWaRe classification - <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>[ultimo accesso, 28 lug. 2023]
103. Zanichelli V, Sharland M, Cappello B, Moja L, Getahun H, Pessoa-Silva C, Sati H, van Weezenbeek C, Balkhy H, Simão M, Gandra S, Huttner B. - The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ.* 2023 Apr 1;101(4):290–6. doi: 10.2471/BLT.22.288614. Epub 2023 Feb 10. PMID: PMC10042089. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10042089/pdf/BLT.22.288614.pdf> [ultimo accesso, 16 ago. 2023]
104. European Commission, EU Action plan on Antimicrobial Resistance, [https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/eu-action-on-antimicrobial-resistance\\_en](https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/eu-action-on-antimicrobial-resistance_en) [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
105. WHO, Report on Antimicrobial resistance, <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>[ultimo accesso, 3 gen. 2023]
106. OCSE, Antimicrobial Resistance - “Tackling the Burden in the European Union”, 2019 - <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
107. OCSE [2018], Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Parigi - <https://doi.org/10.1787/9789264307599-en> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
108. Fed. Italiana Az. Sanitarie e Ospedaliere, Iniziativa per contrastare il fenomeno dell’AMR, presentato in XII Comm. Affari Sociali il 31/07/2019, [https://www.camera.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/upload\\_file\\_doc\\_acquisiti/pdfs/000/002/225/FIASO\\_31\\_luglio\\_2019\\_.pdf](https://www.camera.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/upload_file_doc_acquisiti/pdfs/000/002/225/FIASO_31_luglio_2019_.pdf) [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
109. OCSE, Antimicrobial Resistance - “Tackling the Burden in the European Union”, 2019 - <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
110. ECDC, Surveillance Atlas of Infectious Disease in Europe 2018, <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
111. WHO/EMC/ZOO/97.4 - The Medical Impact of Antimicrobial Use in Food Animals. Report of a WHO Meeting. Berlin, Germany, 13-17 Oct. 1997 - [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64439/WHO\\_EMC\\_ZOO\\_97.4.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64439/WHO_EMC_ZOO_97.4.pdf?sequence=1&isAllowed=y) [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
112. Council and Parliament prohibit antibiotics as growth promoters - [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP\\_03\\_1058](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_03_1058) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
113. Schulfer AF, Schluter J, Zhang Y, Brown Q, Pathmasiri W, McRitchie S, Sumner S, Li H, Xavier JB, Blaser MJ. - The impact of early-life sub-therapeutic antibiotic treatment (STAT) on excessive weight is robust despite transfer of intestinal microbes. *ISME J* 13, 1280–1292 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0349-4> [ultimo accesso, 14 gen. 2023]
114. Stokestad ELR, Jukes TH, Pierce J, Page AC Jr, Franklin AI. - The multiple nature of the animal protein factor. *Journal of Biological Chemistry*, 1949, 180, 647–54. Citato da: Ian Phillips, Mark Casewell, Tony Cox, et al. - Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 53, Issue 1, January 2004, Pages 28–52, <https://doi.org/10.1093/jac/dkg483> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
115. Moore PR, Evenson A, Luckey TD, McCoy E, Elvehjem CA, Hart EB. - Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. *J Biol Chem.* 1946;165:437–41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20276107/> [ultimo accesso, 14 gen. 2023]
116. Bartley EE, Atkeson FW, Fryer HC, Fountaine FC. - Antibiotics in Dairy Cattle Nutrition. III. Effects of Different Levels of Aureomycin Intake upon the Growth and Well-Being of Dairy Calves, and the Association of Differences with Changes in Environment – *JDS* vol 37, 3, p259-268 -Published in issue: March 1954 - [https://www.journalofdairyscience.org/issue/S0022-0302\[54\]X7637-9](https://www.journalofdairyscience.org/issue/S0022-0302[54]X7637-9) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
117. Lassiter CA. - Antibiotics as Growth Stimulants for Dairy Cattle: A Review – *JDS*vol. 38, ISSUE 10, Published in issue: October 1955. p1102-1138 - [https://www.journalofdairyscience.org/issue/S0022-0302\[55\]X7933-0](https://www.journalofdairyscience.org/issue/S0022-0302[55]X7933-0) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
118. Bartley EE, Fryer HC, Atkeson FW, Fountaine FC, Radisson JJ. - Antibiotics in Dairy Cattle Nutrition. V. Comparative Effects of Streptomycin and Aureomycin1 on the Growth and Well-Being of Young Dairy Calves *JDS* volume 38, issue 11 - Published in issue: November 1955 p1257-1263 - [https://www.journalofdairyscience.org/issue/S0022-0302\[55\]X7934-2](https://www.journalofdairyscience.org/issue/S0022-0302[55]X7934-2) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
119. Direttiva del Consiglio del 23 novembre 1970 [70/524/CEE] relativa agli additivi nell’alimentazione degli animali - GU L 270 del 14.12.1970, pagg. 1–17 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31970L0524&from=it> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
120. Parlamento Europeo - Processo verbale della seduta del 15 maggio 1998 - Risoluzione sull’impiego di antibiotici nell’alimentazione degli animali - GU C 167/306 [1/6/98] - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:C1998/167/05&from=IT> - [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
121. Regolamento [CE] n. 2821/98 del Consiglio, GU L 351 del 29.12.1998, pagg. 4-8 - Date of end of validity: 31/08/2010 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998R2821&from=IT> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
122. Regolamento [CE] N. 1831/2003 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 22 settembre 2003 sugli additivi destinati all’alimentazione animale - GU L 268 del 18.10.2003, pag. 36] - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/>

- IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1831&from=it [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
123. Robles-Jimenez LE, Aranda-Aguirre E, Castelan-Ortega OA, Shettino-Bermudez BS, Ortiz-Salinas R, Miranda M, Li X, Angeles-Hernandez JC, Vargas-Bello-Pérez E, Gonzalez-Ronquillo M. - Worldwide Traceability of Antibiotic Residues from Livestock in Wastewater and Soil: A Systematic Review. *Animals* 2022, 12, 60. <https://doi.org/10.3390/ani12010060> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  124. Eurobarometer, Antimicrobial Resistance - <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2632> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  125. Prophylactic use of antimicrobials in animals in the context of Article 107(3) of Regulation (EU) 2019/6 - <https://www.ema.europa.eu/en/prophylactic-use-antimicrobials-animals-context-article-1073-regulation-eu-2019-6>[ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  126. Sessione del Consiglio “Occupazione, politica sociale, salute e consumatori” del 14 giugno 2019 <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-9765-2019-INIT/it/pdf> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  127. Art. 107 del regolamento [UE] 2019/6 [GU L 4 del 7.1.2019, pag. 104].
  128. 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 -GU L 4 del 7.1.2019, pagg. 43–167 ( articolo 118 primo paragrafo) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  129. Stevens M, Piepers S, De Vliegher S. - Mastitis prevention and control practices and mastitis treatment strategies associated with the consumption of (critically important) antimicrobials on dairy herds in Flanders, Belgium. *J. Dairy Sci.* 2016, 99, 2896–2903. DOI:<https://doi.org/10.3168/jds.2015-10496>[ultimo accesso, 1 apr. 2023]
  130. Naranjo-Lucena A, Slowey R. - Invited review: Antimicrobial resistance in bovine mastitis pathogens: A review of genetic determinants and prevalence of resistance in European countries. *J Dairy Sci.* 2023 Jan;106(1):1-23. doi: 10.3168/jds.2022-22267. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36333144 [ultimo accesso, 14 gen. 2023]
  131. asciutta selettiva: terapia con antibiotico solo sugli animali considerati critici secondo criteri prefissati: ad esempio una elevata conta di cellule somatiche nel latte
  132. Al momento dell'asciutta, la sospensione della mungitura e la pressione del latte favoriscono la penetrazione attraverso lo sfintere del capezzolo e la colonizzazione dei patogeni nella mammella. Per difendersi la bovina produce un tappo di cheratina che chiude lo sfintere, che tuttavia si completa in tempi variabili da bovina a bovina. Per accelerare la chiusura e far sì che sia completa fu proposto l'impiego di un sigillante artificiale
  133. Pearce SD, Parmley EJ, Winder CB, Sargeant JM, Prashad M, Ringelberg M, Felker M, Kelton DF. - Evaluating the efficacy of internal teat sealants at dry-off for the prevention of new intra-mammary infections during the dry-period or clinical mastitis during early lactation in dairy cows: A systematic review update and sequential meta-analysis, *Preventive Veterinary Medicine*, 2023, 105841, ISSN 0167-5877, <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2023.105841> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587723000053>) [ultimo accesso, 14 gen. 2023]
  134. Afifi M, Stryhn H, Sanchez J, Heider LC, Kabera F, Roy JP, Godden S, Dufour S. - To seal or not to seal following an antimicrobial infusion at dry-off? A systematic review and multivariate meta-analysis of the incidence and prevalence of intramammary infections post-calving in dairy cows, *Preventive Veterinary Medicine*, 2023, 105864, ISSN 0167-5877, <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2023.105864>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587723000284>) [ultimo accesso, 12 mar. 2023]
  135. Winder CB, Sargeant JM, Kelton DF, Leblanc SJ, Duffield TF, Glanville J, Wood H, Churchill KJ, Dunn J, Bergevin MD, Dawkins K, Meadows S, O'Connor AM. - Comparative efficacy of blanket versus selective dry-cow therapy: A systematic review and pairwise meta-analysis. *Animal Health Research Reviews*, (2019). 20(2), 217-228. doi:10.1017/S1466252319000306 [ultimo accesso, 14 gen. 2023]
  136. McCubbin KD, de Jong E, Lam TJGM, Kelton DF, Middleton JR, McDougall S, De Vliegher S, Godden S, Rajala-Schultz PJ, Rowe S, Speksnijder DC, Kastelic JP, Barkema HW. - Invited review: Selective use of antimicrobials in dairy cattle at drying-off. *J Dairy Sci.* 2022 Sep;105(9):7161-7189. doi: 10.3168/jds.2021-21455. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35931474 [ultimo accesso, 14 gen. 2023]
  137. Williams RJ, Ryan MJ. - Surveillance of antimicrobial resistance--an international perspective. *BMJ.* 1998 Sep 5;317[7159]:651. doi: 10.1136/bmj.317.7159.651. PMID: 9727996; PMCID: PMC1113835 [ultimo accesso, 3 gen. 2023]
  138. Comunicazione della Commissione su una strategia comunitaria contro la resistenza agli agenti antimicrobici - COM[2001] 333 definitivo - 20.06.2001 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52001DC0333&from=EN> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  139. Direttiva 2003/99/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 novembre 2003, sulle misure di sorveglianza delle zoonosi e degli agenti zoonotici, recante modifica della decisione 90/424/CEE del Consiglio e che AMRoga la direttiva 92/117/CEE del Consiglio - GU L 325 del 12.12.2003, pagg. 31–40
  140. Mader R, Damborg P, Amat JP, Bengtsson B, Bourély C, Broens EM, Busani L, Crespo-Robledo P, Filippitzi ME, Fitzgerald W, Kaspar H, Madero CM, Norström M, Nykäsenoja S, Pedersen K, Pokludova L, Urdahl AM, Vatopoulos A, Zafeiridis C, Madec JY. - Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine [EARS-Vet]. *Euro Surveill.* 2021;26[4]:pii=2001359. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.4.2001359> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  141. Decisione n. 2119/98/CE del 24 settembre 1998 che istituisce una rete di sorveglianza epidemiologica e di con-

- trollo delle malattie trasmissibili nella Comunità - [https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:293fab95-972a-4d0c-ba28-45d9055fe1a3.0005.02/DOC\\_1&format=PDF](https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:293fab95-972a-4d0c-ba28-45d9055fe1a3.0005.02/DOC_1&format=PDF) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
142. WHO Critically important antimicrobials for human medicine: 6th revision 2018 - <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  143. OIE List of antimicrobial agents of veterinary importance [July 2019] - [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/AMR/A\\_OIE\\_List\\_antimicrobials\\_July2019.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/A_OIE_List_antimicrobials_July2019.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  144. Advice on implementing measures under Article 37[4] of Regulation [EU] 2019/6 on veterinary medicinal products - Criteria for the designation of antimicrobials to be reserved for treatment of certain infections in humans [EMA/CVMP/158366/2019]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-implementing-measures-under-article-374-regulation-eu-2019/6-veterinary-medical-products-criteria-designation-antimicrobials-be-reserved-treatment-certain\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-implementing-measures-under-article-374-regulation-eu-2019/6-veterinary-medical-products-criteria-designation-antimicrobials-be-reserved-treatment-certain_en.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  145. 2021/2718[DEA] Criteria for the designation of antimicrobials to be reserved for the treatment of certain infections in humans [https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=en&reference=2021/2718\[DEA\]](https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=en&reference=2021/2718[DEA]) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  146. Regolamento di Esecuzione (Ue) 2022/1255 che designa gli antimicrobici o i gruppi di antimicrobici riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo, conformemente al regolamento (UE) 2019/6 - L191/58 del 20/07/2022
  147. Regolamento delegato (UE) 2023/905 della Commissione del 27 febbraio 2023 che integra il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda l'applicazione del divieto di impiego di determinati medicinali antimicrobici negli animali o nei prodotti di origine animale esportati da Paesi terzi nell'Unione - GU L 116 del 4.5.2023, pagg. 1–6 [ultimo accesso, 5 mag. 2023]
  148. Risoluzione del Parlamento europeo del 1° giugno 2023 sull'azione dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2023-0220\\_IT.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2023-0220_IT.html) [ultimo accesso, 2 lug. 2023]
  149. Decreto Legislativo, del 6 aprile 2006 n. 193 – pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 121 del 26 maggio 2006 - Supplemento Ordinario n. 127 - <https://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/testi/06193dl.htm> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  150. Decreto Legislativo 26 marzo 2001, n. 146 - “Attuazione della direttiva 98/58/CE relativa alla protezione degli animali negli allevamenti” Gazzetta Ufficiale n. 95 del 24 aprile 2001 - Versione consolidata attuale direttiva 98/58/CE: 14/12/2019 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0058-20191214&qid=1610533629175&from=IT> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  151. Regolamento [UE] 2016/429 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2016, relativo alle malattie animali trasmissibili e che modifica e AMRoga taluni atti in materia di sanità animale [«normativa in materia di sanità animale»] [Testo rilevante ai fini del SEE] GU L 84 del 31.3.2016
  152. Raccomandazione del Consiglio del 7 dicembre 2018 relativa al rafforzamento della cooperazione nella lotta contro le malattie prevenibili da vaccino [2018/C 466/01] - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2018:466:FULL&from=PT> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  153. Comunicazione della Commissione Linee guida sull'uso prudente degli antimicrobici in medicina veterinaria [2015/C 299/04] - Gazzetta ufficiale dell'Unione europea – 11/9/2015 C 299/7 - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2413\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2413_allegato.pdf) - [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  154. Manuale “Biosicurezza e uso corretto e razionale degli antibiotici in zootecnia “- [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1683\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1683_allegato.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  155. Linee guida per l'uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell'antimicrobico-resistenza e proposte alternative - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2782\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2782_allegato.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  156. Biosicurezza e uso corretto e razionale degli antibiotici in zootecnia - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1683\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1683_allegato.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  157. Linee guida Uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento bovino da latte - [https://www.anmviaggi.it/images/Linee\\_guida\\_per\\_uso\\_prudente\\_di\\_antimicrobici\\_nei\\_bovini\\_da\\_latte.pdf](https://www.anmviaggi.it/images/Linee_guida_per_uso_prudente_di_antimicrobici_nei_bovini_da_latte.pdf) [ultimo accesso, 30 lug. 2023]
  158. Ricetta Elettronica Veterinaria - <https://www.ricettaveterinariaelettronica.it/index.html> [ultimo accesso, 12 mar. 2023]
  159. Dati di vendita di agenti antimicrobici in medicinali veterinari, 2016 - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2780\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2780_allegato.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  160. Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche. Risultati del progetto ESVAC, Anni 2017-2018 - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2969\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2969_allegato.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  161. Dati di vendita di agenti antimicrobici in medicinali veterinari, 2016 - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2780\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2780_allegato.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  162. Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche. Risultati del progetto ESVAC, Anni 2017-2018 - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2969\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2969_allegato.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  163. <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  164. Codice sanitario per gli animali terrestri capitolo 6.9 (2018) - [https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/?id=169&L=1&htmlfile=chaptre\\_antibio\\_monitoring.htm](https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/?id=169&L=1&htmlfile=chaptre_antibio_monitoring.htm) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  165. Codice sanitario per gli animali acquatici capitolo 6.3 (2012) - [https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/aquatic-code-online-access/?id=169&L=1&htmlfile=chaptre\\_antibio\\_quantities\\_usage\\_](https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/aquatic-code-online-access/?id=169&L=1&htmlfile=chaptre_antibio_quantities_usage_)

- patterns.htm [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
166. European Medicines Agency - Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021 Trends from 2010 to 2021 Twelfth ESVAC report - [https://www.aboutpharma.com/wp-content/uploads/2022/11/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac\\_en.pdf](https://www.aboutpharma.com/wp-content/uploads/2022/11/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac_en.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  167. Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche Risultati del progetto ESVAC (2021) – Ministero della Salute (DGSAFV) - [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3281\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3281_allegato.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  168. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) - <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac> - Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021 - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2021-trends-2010-2021-twelfth-esvac_en.pdf) - ITALY Sales trends (mg/PCU) of antibiotic VMPs for food-producing animals - [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/italy-sales-trends-mg/pcu-antibiotic-veterinary-medical-products-food-producing-animals-2010-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/italy-sales-trends-mg/pcu-antibiotic-veterinary-medical-products-food-producing-animals-2010-2021_en.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  169. Ministero della Salute (DGSAFV) - Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche Risultati del progetto ESVAC (2021) [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3281\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3281_allegato.pdf) [ultimo accesso, 2 feb. 2023]
  170. Seventh Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals -WOAH 15/05/2023 -<https://www.woah.org/en/document/seventh-annual-report-on-antimicrobial-agents-intended-for-use-in-animals-2/> [ultimo accesso, 12 set. 2023]
  171. Mulchandani R, Wang Y, Gilbert M, Van Boeckel TP - Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. *PLoS Glob Public Health* (2023); 3(2): e0001305. <https://journals.plos.org/globalpublichealth/article?id=10.1371/journal.pgph.0001305> [ultimo accesso, 17 feb. 2023]
  172. Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio "One Health". 9581/23 - Bruxelles, 1° giugno 2023 <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-9581-2023-INIT/it/pdf> [ultimo accesso, 2 lug. 2023]
  173. Mader R, Damborg P, Amat JP, Bengtsson B, Bourély C, Broens EM, Busani L, Crespo-Robledo P, Filipipitzi ME, Fitzgerald W, Kaspar H, Madero CM, Norström M, Nykäsenoja S, Pedersen K, Pokludova L, Urdahl AM, Vato-poulos A, Zafeiridis C, Madec JY - on behalf of EU-JAMRAI. Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). *Euro Surveill.* 2021;26(4):pii=2001359. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.4.2001359> [ultimo accesso, 5 gen. 2023]
  174. <https://www.izsvenezie.it/antibiotico-sensibilita-report-mic/> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  175. D'Este L, Gagliazzo L, Tiozzo B, Ruzza M, Mantovani C, Agnoletti F, Bano L, Barberio A, Catania S, Vio D, Vicenzoni G - La gestione del dato di antibiotico-sensibilità come strumento decisionale per una corretta terapia - XVIII Congresso Nazionale S.I.Di.L.V. - Perugia (Pg), 7-8-9 Novembre 2018
  176. Vio D, D'Este L, Gagliazzo L, Ustulin M, Tagliente D, Vicenzoni G. - La determinazione della MIC come strumento decisionale nella scelta della terapia antibiotica in ambito suinicolo – XLV Meeting annuale della Società Italiana di Patologia dei Suini (SIPAS) – Rezzato (Bs) 21-22 marzo 2019
  177. D'Este L, Gagliazzo L, Tiozzo B, Ruzza M, Mantovani C, Agnoletti F, Bottinelli M, Bano L, Barberio A, Catania S, Vio D, Vicenzoni G, Marangon S - MIC and Business Intelligence for the struggle against antimicrobial resistance in animal health - EJP One Health Conference – Dublin (Ireland) - MAY 22ND- 24TH 2019
  178. Catania S, Bottinelli M, Fincato A, Gastaldelli M, Barberio A, Gobbo F, Vicenzoni G - Evaluation of Minimum Inhibitory Concentrations for 154 Mycoplasma synoviae isolates from Italy collected during 2012-2017. *PLoS One.* 2019 Nov 7;14(11):e0224903. doi: 10.1371/journal.pone.0224903. PMID: 31697761; PMCID: PMC6837496. [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  179. Vidaver AK - Uses of Antimicrobials in Plant Agriculture - *Clinical Infectious Diseases*, Volume 34, Issue Supplement\_3, June 2002, Pages S107-S110 - [https://academic.oup.com/cid/article/34/Supplement\\_3/S107/292699](https://academic.oup.com/cid/article/34/Supplement_3/S107/292699) - [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  180. McManus PS, Stockwell VO, Sundin GW, Jones AL. - Antibiotic use in plant agriculture. *Annu Rev Phytopathol.* 2002;40:443-65. doi: 10.1146/annurev.phyto.40.120301.093927. Epub 2002 Feb 20. PMID: 12147767. [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  181. Thanner S, Drissner D, Walsh F. - Antimicrobial Resistance in Agriculture - *mBio*, 2016 Apr 19;7[2]:e02227-15 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4850276/> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  182. Gusberti M, Klemm U, Meier MS, Maurhofer M, Hunger-Glaser I. - Fire Blight Control: The Struggle Goes On. A Comparison of Different Fire Blight Control Methods in Switzerland with Respect to Biosafety, Efficacy and Durability. *Int J Environ Res Public Health.* 2015 Sep 11;12[9]:11422-47. doi: 10.3390/ijerph120911422. PMID: 26378562; PMCID: PMC4586684. [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  183. Balanagouda P, Jagadeesh GB, Karegowda C, Seema N, Revathi RM - Management of bacterial leaf blight of rice caused by *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* under field condition. *J Pharmacogn Phytochem* 2017;6[6]:244-246. <https://www.phytojournal.com/archives?year=2017&vol=6&issue=6&ArticleId=2086> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  184. ProMED - AMR, plants: antibiotic use in agriculture 20200629.7519826 [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
  185. ProMED - AMR, plants: antibiotic use in agriculture [02] 20201005.7838572 [ultimo accesso, 4 gen. 2023]

186. Antimicrobial overuse, crops [03]: industry trade grp influence, AMR policy dev - <http://ProMEDmail.org/post/20201004.7833624> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
187. No: gli antibiotici non si possono usare - Fonte: Agronotizie - <https://agronotizie.imagelinenetwork.com/difesa-e-diserbo/2018/11/29/no-gli-antibiotici-non-si-possono-usare/60985> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
188. ProMED - 20 Mar 2019 - Antibiotic resistance [03]: USA, spraying streptomycin on citrus trees, EPA - Archive Number: 20190320.6377319 [ultimo accesso il 4 gen. 2023]
189. Jacobs A. - Citrus Farmers Facing Deadly Bacteria Turn to Antibiotics, Alarming Health Officials—The New York Times. The New York Times; 2019. <https://www.nytimes.com/2019/05/17/health/antibiotics-oranges-florida.html>. [ultimo accesso il 4 gen. 2023]
190. ProMED - 29 Jun 2020 - AMR, plants: antibiotic use in agriculture - Archive Number: 20200629.7519826 [ultimo accesso il 4 gen. 2023]
191. ProMED - 05 Oct 2020 - AMR, plants: antibiotic use in agriculture [02] - Archive Number: 20201005.7838572 [ultimo accesso il 4 gen. 2023]
192. Taylor P, Reeder R. - Antibiotic use on crops in low and middle-income countries based on recommendations made by agricultural advisors. CABI Agric Biosci 1, 1 [2020]. <https://doi.org/10.1186/s43170-020-00001-y> [ultimo accesso il 4 gen. 2023]
193. Sundin GW, Wang N. - Antibiotic Resistance in Plant-Pathogenic Bacteria. Annu Rev Phytopathol. 2018 Aug 25;56:161-180. doi: 10.1146/annurev-phyto-080417-045946. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29856934. [ultimo accesso il 14 gen. 2023]
194. Stockwell VO, Duffy B. - Use of antibiotics in plant agriculture. Rev Sci Tech. 2012 Apr;31[1]:199-210. doi: 10.20506/rst.31.1.2104. PMID: 22849276. [ultimo accesso il 4 gen. 2023]
195. Dichiarazione dei ministri della sanità del G7, Berlino 8-9 ottobre 2015 - <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/72444/456776/55d315d9e1983d3845909c588331e03f/2016-01-20-g7-abschluss-eng-en-data.pdf?download=1> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
196. Berlin Declaration of the G20 Health Ministers dal titolo “Together Today for a Healthy Tomorrow”, 2017 - [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/G20-Gesundheitsministertreffen/G20\\_Health\\_Ministers\\_Declaration\\_engl.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/G20-Gesundheitsministertreffen/G20_Health_Ministers_Declaration_engl.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
197. Vertice G 20 Osaka 2019 - <https://www.consilium.europa.eu/it/meetings/international-summit/2019/06/28-29/> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
198. Vertice G 20 Riyadh 2020 - [https://www.consilium.europa.eu/media/46883/g20-riyadh-summit-leaders-declaration\\_en.pdf](https://www.consilium.europa.eu/media/46883/g20-riyadh-summit-leaders-declaration_en.pdf) [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
199. Vertice G 20 2021 Roma <https://www.ispionline.it/it/pubblicazione/il-g20-dcl-2021-il-summit-italiano-nell'anno-della-pandemia-29438> [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
200. Lin DM, Koskella B, Lin HC. - Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2017 Aug 6;8(3):162-173. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162. PMID: 28828194; PMCID: PMC5547374. [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
201. Polaska M, Sokolowska B. - Bacteriophages-a new hope or a huge problem in the food industry. AIMS Microbiol. 2019 Oct 24;5(4):324-346. doi: 10.3934/microbiol.2019.4.324. PMID: 31915746; PMCID: PMC6946638. [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
202. Broncano-Lavado A, Santamaría-Corral G, Esteban J, García-Quintanilla M. - Advances in Bacteriophage Therapy against Relevant MultiDrug-Resistant Pathogens. Antibiotics (Basel). 2021 Jun 4;10(6):672. doi: 10.3390/antibiotics10060672. PMID: 34199889; PMCID: PMC8226639. [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
203. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ - Phage Therapy in the Postantibiotic Era. Clin Microbiol Rev. 2019 Jan 16;32(2):e00066-18. doi: 10.1128/CMR.00066-18. PMID: 30651225; PMCID: PMC6431132. [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
204. Yamamoto BJ, Shadiack AM, Carpenter S, Sanford D, Henning LN, Gonzales N, O'Connor E, Casey LS, Serbina NV. Obiltoximab Prevents Disseminated Bacillus anthracis Infection and Improves Survival during Pre- and Postexposure Prophylaxis in Animal Models of Inhalational Anthrax. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Sep 23;60(10):5796-805. doi: 10.1128/AAC.01102-16. PMID: 27431219; PMCID: PMC5038297. [ultimo accesso, 4 gen. 2023]
205. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, Cornely OA, Rahav G, Bouza E, Lee C, Jenkin G, Jensen W, Kim YS, Yoshida J, GAMRYelski L, Pedley A, Eves K, Tipping R, Guris D, Kartsonis N, Dorr MB; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med. 2017 Jan 26;376(4):305-317. doi: 10.1056/NEJMoa1602615. PMID: 28121498. [ultimo accesso, 4 gen. 2023]

## Capitolo 6

1. WHO - Estimating the burden of foodborne diseases - <https://www.who.int/activities/estimating-the-burden-of-foodborne-diseases> [ultimo accesso, 08 feb. 2023]
2. Pires SM, Desta BN, Mughini-Gras L, Mmbaga BT, Fayemi OE, Salvador EM, Gobena T, Majowicz SE, Hald T, Ho-

- ejskov PS, Minato Y, Devleeschauwer B. - Burden of foodborne diseases: think global, act local, *Current Opinion in Food Science*, Volume 39, 2021, Pages 152-159, ISSN 2214-7993, <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2021.01.006> - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214799321000102> [ultimo accesso, 08 feb. 2023]
3. EFSA - Salmonella the most common cause of foodborne outbreaks in the European Union - Published: 12 December 2019 - <https://www.efsa.europa.eu/en/news/salmonella-most-common-cause-foodborne-outbreaks-european-union> [ultimo accesso, 08 feb. 2023]
  4. Snowden FM – Storia delle epidemie (dalla morte nera al covid-19) – Casa Editrice LG La Clessidra- 2019 (ISBN: 978-88-6102-704-6)
  5. Cholera in Victorian London - Published: 30/07/2019 - <https://www.sciencemuseum.org.uk/objects-and-stories/medicine/cholera-victorian-london>[ultimo accesso, 08 feb. 2023]
  6. Calman K. - The 1848 Public Health Act and its relevance to improving public health in England now. *BMJ*. 1998;317[7158]:596-598. doi: 10.1136/bmj.317.7158.596. PMID: 9721123; PMCID: PMC1113799. [ultimo accesso, 08 feb. 2023]
  7. Paul De Kruif – I cacciatori di Microbi – 1948 – Edizione Arnoldo Mondadori
  8. Legge 22 dic. 1888, n. 5849. Legge per la tutela dell'igiene e della sanità pubblica - *Gazzetta ufficiale del Regno d'Italia*, 24 dic. 1888, n. 301 - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/1888/12/24/301/sg/pdf> [ultimo accesso, 8 feb. 2023]
  9. Greco D, Luizzi I, Sallabanda A, Dibra A, Kacaric E, Shapo L. - Cholera in the Mediterranean: outbreak in Albania. *Euro Surveill*. 1995;0(0):pii=125. <https://doi.org/10.2807/esm.00.00.00125-en> [ultimo accesso, 8 feb. 2023]
  10. John Snow fu un grande innovatore e l'approccio da lui utilizzato per capire l'origine dei focolai di colera che avevano interessato Londra viene considerato l'atto di nascita della scienza epidemiologica.
  11. Lippi D, Gotuzzo E, Caini S. - *Paleomicrobiology of Humans* - Pagina 173 - Didier A. Raoult, Michel Drancourt editors, 2020 - <https://books.google.it/books?id=oWPyDwAAQBAJ&pg=PA173&ots=W0qlDbZnz-Q&dq=Lippi%20D%2C%20Gotuzzo%20E%2C%20Caini%20S.%20Cholera.%20Microbiol%20Spectr.%202016&hl=it&pg=PR4#v=onepage&q&f=true> [ultimo accesso, 8 feb. 2023]
  12. Maggi P, Carbonara S, Fico C, Santantonio T, Romanelli C, Sforza E, Pastore G. - Epidemiological, clinical and therapeutic evaluation of the Italian cholera epidemic in 1994. *Eur J Epidemiol*. 1997 Jan;13(1):95-7. doi: 10.1023/a:1007329700125. PMID: 9062786. [ultimo accesso, 8 feb. 2023]
  13. Mukerjee S. - Bacteriophage typing of cholera. *Bull World Health Organ*. 1963;28(3):337-45. PMID: 20604145; PMCID: PMC2554719. [ultimo accesso, 8 feb. 2023]
  14. Oprea M, Njamkepo E, Cristea D, Zhukova A, Clark CG, Kravetz AN, Monakhova E, Ciontea AS, Cojocaru R, Rauzier J, Damian M, Gascuel O, Quilici MI, Weill FX. The seventh pandemic of cholera in Europe revisited by microbial genomics. *Nat Commun*. 2020 Oct 22;11(1):5347. doi: 10.1038/s41467-020-19185-y. PMID: 33093464; PMCID: PMC7582136. [ultimo accesso, 8 feb. 2023]
  15. World Health Organization - Cholera, 2022 - *Weekly Epidemiological Record*, 2023, vol. 98, (38), 431 – 452 - <https://iris.who.int/handle/10665/372986> [ultimo accesso, 22 set. 2023]
  16. WHO, Cholera – Mozambique - 24 February 2023 - <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON443> [ultimo accesso, 25 feb. 2023]
  17. WHO - Multi-country outbreak of cholera, External situation report #5 - 4 August 2023 - Edition 5 <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-cholera-external-situation-report-5---4-august-2023>
  18. PRO/EDR> Cholera, diarrhea & dysentery update (24): Africa (Sudan) 2023-11-16 Archive Number: 20231115.8713179 [ultimo accesso, 16 nov 2023]
  19. Colin KK, Harold AA, Bjorkman AD, Navarro-Racines C, Guarino L, Flores-Palacios X, Engels JMM, Wiersma JH, Dempewolf H, Sotelo S, Ramirez-Villegas J, Castañeda-Álvarez NP, Fowler C, Jarvis A, Rieseberg LH and Struik PC. - Origins of food crops connect countries worldwide – 2016, *Proc. R. Soc. B*. 283http://doi.org/10.1098/rspb.2016.0792 [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
  20. Global Health Observatory data repository. Cholera. <https://apps.who.int/gho/data/node.main.174?lang=en> [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
  21. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, Hebert RJ, Olcott ES, Johnson LM, Hargrett NT, Blake PA, Cohen ML. - Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med*. 1983 Mar 24;308(12):681-5. doi: 10.1056/NEJM198303243081203. PMID: 6338386. [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
  22. Ziese T, Anderson Y, de Jong B, Löfdahl S, Ramberg M. - Outbreak of *Escherichia coli* O157 in Sweden - *Euro Surveill*. 1996;1[1]:pii=135 - <https://doi.org/10.2807/esm.01.01.00135-en> [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
  23. Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. - Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):67. Published 2020 Jan 21. doi:10.3390/toxins12020067 [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
  24. Conedera G, Chapman PA, Marangon S, Tisato E, Dalvit P, Zuin A. - A field survey of *Escherichia coli* O157 ecology on a cattle farm in Italy. *Int J Food Microbiol*. 2001 May 21;66(1-2):85-93. doi: 10.1016/s0168-1605(00)00489-x. PMID: 11407552. [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
  25. Moxley RA. - *Escherichia coli* O157: H7: an update on intestinal colonization and virulence mechanisms. *Anim Health Res Rev*. 2004 Jun;5[1]:15-33. doi: 10.1079/ahr200463. PMID: 15460538. [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
  26. Caprioli A, Morabito S, Brugère H, Oswald E. - Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Vet Res*. 2005 May-Jun;36[3]:289-311. doi: 10.1051/vetres:2005002. PMID: 15845227. [ultimo accesso, 15 gen. 2023]

27. Stirling J, Griffith M, Dooley JS, Goldsmith CE, Loughrey A, Lowery CJ, McClurg R, McCorry K, McDowell D, McMahon A, Millar BC, Rao J, Rooney PJ, Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE. - Zoonoses associated with petting farms and open zoos. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008 Spring;8[1]:85-92. doi: 10.1089/vbz.2006.0639. PMID: 18052811. [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
28. Ammon A. - Fellows of the European Programme for Intervention Epidemiology Training [EPIET], Members of the National Public Health Institutes and Laboratories. Surveillance of enterohaemorrhagic *E. coli* [EHEC] infections and haemolytic uraemic syndrome [HUS] in Europe. *Euro Surveill.* 1997;2[12]:pii=133. [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
29. Facchin E, Vicenzoni GF, Giorgetti G. - Commemorazione del dottor Dino Bertocchi nel 25° anniversario dalla Morte – Atti e memorie dell'Accademia d'Agricoltura Scienze e Lettere di Verona, vol.186 p. 105-118 (a.a. 2012-2013 e 2013-2014) <https://www.aaslv.it/wp-content/uploads/2017/04/atti-e-memorie-AASLVR-2012-13-2013-14.pdf> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
30. La vendita di latte crudo in Veneto - ladiffusioneidistributoridilattecrudiveneto - Irisultatidell'indagineid-VenetoAgricoltura[2011] - <https://www.google.com/search?q=la+vendita+di+latte+crudo+veneto+20121&oq=la+vendita+di+latte+crudo+veneto+20121&aqs=chrome..69i57.15104j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8> [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
31. EFSA BIOHAZ Panel [EFSA Panel on Biological Hazards], 2015. Scientific Opinion on the public health risks related to the consumption of raw drinking milk. *EFSA Journal* 2015;13[1]:3940, 95 pp. - 10.2903/j.efsa.2015.3940 [ultimo accesso, 15 gen. 2023]
32. National Food Institute, Technical University of Denmark [DTU Food], Denmark, Assunção R, Pires SM, Nauta M. Risk-Benefit Assessment of Foods. *EFSA J.* 2019;17[Suppl 2]:e170917. Published 2019 Sep 17. doi:10.2903/j.efsa.2019.e170917 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
33. <https://www.cdc.gov/foodsafety/rawmilk/raw-milk-questions-and-answers.html>[ultimo accesso, 16 gen. 2023]
34. Koski L, Kisselburgh H, Landsman L, Hulkower R, Howard-Williams M, Salah Z, Kim S, Bruce BB, Bazaco MC, Batz MB, Parker CC, Leonard CL, Datta AR, Williams EN, Stapleton GS, Penn M, Whitham HK, Nichols M. - Foodborne illness outbreaks linked to unpasteurised milk and relationship to changes in state laws – United States, 1998–2018. *Epidemiology and Infection*, 2022,150, E183. doi:10.1017/S0950268822001649 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
35. ORDINANZA 10 dicembre 2008 - Misure urgenti in materia di produzione, commercializzazione e vendita diretta di latte crudo per l'alimentazione umana. [GU Serie Generale n.10 del 14-01-2009]
36. DECRETO 12 dicembre 2012 - Informazioni obbligatorie e misure a tutela del consumatore di latte crudo o crema cruda, in attuazione dell'art. 8, commi 6 e 9, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189. [13A00727] [GU Serie Generale n.24 del 29-01-2013]
37. Kaper JB, O'Brien AD. - Overview and Historical Perspectives. *Microbiol Spectr.* 2014;2(6):10.1128/microbiol-spec.EHEC-0028-2014. doi:10.1128/microbiol-spec.EHEC-0028-2014 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
38. Scientific Opinion on the risk posed by pathogens in food of non-animal origin. Part 1 [outbreak data analysis and risk ranking of food/pathogen combinations] - *EFSA Journal* 2013;11[1]:3025 – pag. 35-37 - <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2013.3025> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
39. ProMED - 23 May 2011 - *E. coli* VTEC - Germany: Request For Information - Archive Number: 20110523.1566 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
40. Struelens MJ, Palm D, Takkinen J. - Enteroaggregative, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak: new microbiological findings boost coordinated investigations by European public health laboratories . *Euro Surveill.* 2011;16[24]:pii=19890. [ultimo accesso: 16 gen. 2023]
41. ProMED - 12 Apr 2014 - *E. coli* O104 - Germany: post outbreak surveillance, 2011-2013 - Archive Number: 20140412.2396852 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
42. [https://www.corriere.it/salute/11\\_maggio\\_24/epidemia-germania-batterio-fecale-burchia\\_ab6b8c16-860b-11e0-99e7-3448c5a7b9b0.shtml](https://www.corriere.it/salute/11_maggio_24/epidemia-germania-batterio-fecale-burchia_ab6b8c16-860b-11e0-99e7-3448c5a7b9b0.shtml) [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
43. Scheutz F, Nielsen EM, Frimodt-Møller J, Boisen N, Morabito S, Tozzoli R, Nataro JP, Caprioli A. - Characteristics of the enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, May to June 2011. *Euro Surveill.* 2011;16 (24):pii=19889-<https://doi.org/10.2807/ese.16.24.19889-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
44. Epidemia da *E.coli* O104:H4: le riflessioni della comunità scientifica e delle istituzioni in un workshop internazionale a Berlino - <https://www.epicentro.iss.it/tossinfezioni/WorkshopVTEC> [ultimo accesso, 29 ott. 2023]
45. Radosavljevic V, Finke EJ, Belojevic G. - *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany—clarification of the origin of the epidemic, *European Journal of Public Health*, Volume 25, Issue 1, February 2015, Pages 125–129 -<https://doi.org/10.1093/eurpub/cku048> [ultimo accesso, 10 ago. 2023]
46. Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) O104:H4 2011 outbreaks in Europe: taking stock. *EFSA J.* 2011; 9(10): 2390 <https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/2390> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
47. Hamm K, Barth SA, Stalb S, Geue L, Liebler-Tenorio E, Teifke JP, Lange E, Tauscher K, Kotterba G, Bielaszewska M, Karch H, Menge C. - Experimental Infection of Calves with *Escherichia coli* O104:H4 outbreak strain. *Sci Rep.* 2016 Sep 7;6:32812. doi: 10.1038/srep32812. PMID: 27600997; PMCID: PMC5013450. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]

48. Caprioli A, Morabito S, Scavia G, Tozzoli R, Ferreri C, Minelli F, Marziano ML, Michelacci V. - Focolaio epidemico di infezione da E. coli O104:H4 produttore di verocitotossina [VTEC] in Germania e in altri Paesi europei -BENV luglio 2011, n.5 - [http://www.izs.it/BENV\\_NEW/numeri-precedenti-2011.html](http://www.izs.it/BENV_NEW/numeri-precedenti-2011.html) [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
49. Matteo Cruccu - Corriere della Sera - 10 giugno 2011 - L'azienda era «bio», ma senza controllo sulla filiera nulla è garantito - [https://www.corriere.it/salute/11\\_giugno\\_10/germogli-letami-bio-defez-cruccu\\_0a9faa14-9363-11e0-aa50-3c890fd936ef.shtml](https://www.corriere.it/salute/11_giugno_10/germogli-letami-bio-defez-cruccu_0a9faa14-9363-11e0-aa50-3c890fd936ef.shtml) [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
50. Regolamento [CE] N. 1831/2003 - Sugli additivi destinati all'alimentazione animale [GUUE] L 268/29 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1831&from=EN> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
51. Eurobarometro 2022 - <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2632> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
52. Scientific Opinion on the risk posed by pathogens in food of non-animal origin. Part 1 [outbreak data analysis and risk ranking of food/pathogen combinations] - EFSA Journal 2013;11[1]:3025 – pag. 35-37 – pagg. 35-37-<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2013.3025> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
53. Chen JC, Patel K, Smith PA, Vidyaprakash E, Snyder C, Tagg KA, et al. - Reoccurring Escherichia coli O157:H7 Strain Linked to Leafy Greens–Associated Outbreaks, 2016–2019. Emerg Infect Dis. 2023;29(9):1895-1899. <https://doi.org/10.3201/eid2909.230069> [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/9/23-0069\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/29/9/23-0069_article) [ultimo accesso, 22 ago. 2023]
54. PRO/AH/EDR> E. coli EHEC - France (02): hemolytic uremic syndrome, fatal - Archive Number: 20220315.8701991 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
55. PRO/AH/EDR> E. coli EHEC - France (02): hemolytic uremic syndrome, fatal - Published Date: 2022-03-15 Archive Number, 20220315.8701991]
56. PRO/AH/EDR> E. coli EHEC - France (03): hemolytic uremic syndr., frozen pizza, fatal, recall - Published Date: 2022-03-21 Archive Number: 20220320.8702108 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
57. Projahn M, Lamparter MC, Ganas P, Goehler A, Lorenz-Wright SC, Maede D, Fruth A, Lang C, Schuh E. - Genetic diversity and pathogenic potential of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) derived from German flour. Int J Food Microbiol. 2021 Jun 2;347:109197. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109197. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33895597. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
58. Martinez B, Stratton J, Bianchini A, Wegulo S, Weaver G. - Transmission of Escherichia coli O157:H7 to internal tissues and its survival on flowering heads of wheat. J Food Prot. 2015 Mar;78(3):518-24. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-14-298. PMID: 25719875. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
59. Santé Publique France Investigation de cas groupés de syndrome hémolytique et urémique (SHU) et d'infections à E. coli producteurs de shiga-toxine (STEC) en lien avec la consommation de pizzas Fraîch'Up de marque Buitoni® Publié le 7 avril 2022 <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/investigation-de-cas-groupes-de-syndrome-hemolytique-et-uremique-shu-et-d-infections-a-e-coli-producteurs-de-shiga-toxine-stec-en-lien-avec-l> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
60. Mapping the coordination and cooperation mechanisms of risk communication on feed/food safety in the EU - EFSA Journal Volume 19 , Numero 4 aprile 2021 Pubblicato per la prima volta: 29 aprile 2021 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2021.6574> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
61. Regolamento [UE] 2019/1381 del 20 giugno 2019, relativo alla trasparenza e alla sostenibilità dell'analisi del rischio dell'Unione nella filiera alimentare - Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 231/1 del 6.9.2019 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32019R1381> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
62. Licia Ravarotto – Comunicare il rischio alimentare. Dalla ricerca alle buone pratiche – 2016 Carocci editore Roma
63. Maxim L, Mazzocchi M, Van den Broucke S, Zollo F, Robinson T, Rogers C, Vrboš D, Zamariola G, Smith A. - Technical assistance in the field of risk communication - Volume19, Issue 4 - First published: 29 April 2021- <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2021.6574> [ultimo accesso, 10 ago. 2023]
64. EFSA: Best practice for crisis communicators – How to communicate during food or feed safety incidents. <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-04/crisis-communication-guidelines-2023.pdf> [ultimo accesso, 3 lug. 2023]
65. Migliori prassi per comunicatori di crisi - Come comunicare durante gli incidenti legati alla sicurezza alimentare [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3337\\_0\\_alleg.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3337_0_alleg.pdf) [ultimo accesso, 3 lug. 2023]
66. Zoonotic diseases and foodborne outbreaks on the rise, but still below pre-pandemic levels - <https://www.efsa.europa.eu/en/news/zoonotic-diseases-and-foodborne-outbreaks-rise-still-below-pre-pandemic-levels> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
67. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report – EFSA & ECDC - Published: 13 December 2022 - <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7666>[ultimo accesso, 6 ago. 2023]
68. Vaillant V, Haeghebaert S, Desenclos J C, Bouvet P, Grimont F, Grimont P. A., Burnens A P. - Outbreak of Salmonella dublin infection in France, November - December 1995. Euro Surveill. 1996; 1(2):pii=193 . <https://doi.org/10.2807/esm.01.02.00193-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
69. Fisher I. - Salm-Net: a network for human salmonella surveillance in Europe. Euro Surveill. 1995;0(0):pii=194. <https://doi.org/10.2807/esm.00.00.00194-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
70. Holschbach CL, Peek SF. - Salmonella in Dairy Cattle. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2018;34[1]:133-154. doi:10.1016/j.cvfa.2017.10.005 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
71. Barberio A., Badan M., Vicenzoni G.- Diagnosi e controllo della Salmonellosi nelle bovine da latte - Large Animal

- Review 2009; 15: 147-152 -[https://www.vetjournal.it/images/archive/pdf\\_riviste/4286.pdf](https://www.vetjournal.it/images/archive/pdf_riviste/4286.pdf) [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
72. Hastings L, Burnens A, de Jong B, Ward L, Fisher I, Stuart J, Bartlett C, Rowe B. - Salm-Net facilitates collaborative investigation of an outbreak of Salmonella tosamanga infection in Europe. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1996; 6: R100-2; PMID: 8680500 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  73. Fisher IST. - on behalf of the Enter-net participants. Salmonella enteritidis in Western Europe 1995-98 – a surveillance report from Enter-net. *Euro Surveill.* 1999;4(5):pii=72. <https://doi.org/10.2807/esm.04.05.00072-en>. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  74. Fisher IST. - Dramatic shift in the epidemiology of Salmonella enterica serotype Enteritidis phage types in western Europe, 1998-2003 - results from the Enter-net international salmonella database. *Euro Surveill.* 2004;9(11):pii=486. <https://doi.org/10.2807/esm.09.11.00486-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  75. Editorial Committee Collective. Minimising the risk of salmonellosis from eggs. *Euro Surveill.* 1997;2(11):pii=189. <https://doi.org/10.2807/esm.02.11.00189-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  76. Council Directive 92/117/EEC of 17 December 1992 riguardante le misure di protezione dalle zoonosi specifiche e la lotta contro agenti zoonotici specifici negli animali e nei prodotti di origine animale allo scopo di evitare focolai di infezioni e intossicazioni alimentari. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A31992L0117>. Non più in vigore [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  77. Regolamento [UE] n. 200/2010 della Commissione - fissazione di un obiettivo dell'UE di riduzione della prevalenza dei sierotipi di Salmonella nei gruppi di riproduttori adulti della specie Gallus gallus - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R0200&qid=1629125069571&from=IT> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  78. Editorial team Collective. Large variation in prevalence of salmonella in laying hen flocks in EU: EFSA preliminary report. *Euro Surveill.* 2006; 11(24):pii=2975. <https://doi.org/10.2807/esw.11.24.02975-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  79. EFSA - Preliminary report: Analysis of the baseline study on the prevalence of salmonella in laying hen flocks of Gallus gallus. 14 June 2006 - <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/rn-81> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  80. Commission Decision of 22 September 2004 concerning a baseline study on the prevalence of salmonella in laying flocks of Gallus gallus. 2004/665/EC. Official Journal of the European Union 2004; L303/30: 30.9.2004. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004D0665&from=IT> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  81. Editorial team Collective. Reducing salmonella in European egg-laying hens: EU targets now set. *Euro Surveill.* 2006;11[32]:pii=3021-<https://doi.org/10.2807/esw.11.32.03021-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  82. Regolamento [CE] n. 1168/2006 della commissione del 31 luglio 2006 che applica il regolamento [CE] n. 2160/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda un obiettivo comunitario per la riduzione della prevalenza di determinati sierotipi di salmonella nelle ovaiole di Gallus gallus e modifica il regolamento [CE] n. 1003/2005 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1168&from=EN> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  83. Regolamento [CE] n. 1177/2006 della Commissione, del 1 agosto 2006, che applica il regolamento [CE] n. 2160/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni per l'impiego di metodi di controllo specifici nel quadro dei programmi nazionali per il controllo della salmonella nel pollame - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1177&from=IT> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  84. The European Union One Health 2020 Zoonoses Report EFSA Journal 2021;19(12):6971 - 13 dicembre 2021 DOI:<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6971> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  85. Anaraki S, Giraudon I, Cathcart S. Large outbreak of Salmonella Enteritidis in north east London. *Euro Surveill.* 2005;10(11):pii=2664 - <https://doi.org/10.2807/esw.10.11.02664-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  86. L'EFSA e l'ECDC indagano su un focolaio epidemico plurinazionale di Salmonella legato ad alcuni prodotti a base di cioccolato - Published: 6 Aprile 2022 <https://www.efsa.europa.eu/it/news/efsa-and-ecdc-investigate-multi-country-salmonella-outbreak-linked-chocolate-products> [ultimo accesso: 16 gen. 2023] [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  87. Larkin L, Pardos de la Gandara M, Hoban A, Pulford C, Jourdan-Da Silva N, de Valk H, et al. Investigation of an international outbreak of multidrug-resistant monophasic Salmonella Typhimurium associated with chocolate products, EU/EEA and United Kingdom, February to April 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(15):2200314.<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200314> PMID: 35426359 [ultimo accesso, 16 mar. 2023]
  88. 08 april 2022 - PRO/AH/EDR> Salmonellosis, st Typhimurium, monophasic - Europe (03): confection, recall - Archive Number: 20220408.8702492 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  89. Larkin Lesley, Pardos de la Gandara Maria, Hoban Ann, et al. - Investigation of an international outbreak of multidrug-resistant monophasic Salmonella Typhimurium associated with chocolate products, EU/EEA and United Kingdom, February to April 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(15):pii=2200314 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200314> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  90. Ecdc-Efsa - Multi-country outbreak of monophasic Salmonella Typhimurium sequence type 34 linked to chocolate products – first update 18 May 2022 - [https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2022-05/1st%20update%20ROA\\_monophasic%20S%20Typhimurium%20ST34\\_2022-00014\\_UK.pdf](https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2022-05/1st%20update%20ROA_monophasic%20S%20Typhimurium%20ST34_2022-00014_UK.pdf) [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  91. Johne HA, Frothingham L. Ein eigenthümlicher fall von tuberculose beim rind (a particular case of tuberculosis in a cow). *Deut Z. Tiermed Vergl Pathol* (1895) 21:438–54.

92. Johnes's Information Center - University of Wisconsin – Madison School of Veterinary Medicine - <https://johnes.org/general-information/history/> [ultimo accesso: 16 gen. 2023] [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
93. Fechner K, Mätz-Rensing K, Lampe K, Kaup FJ, Czerny CP, Schäfer J. Detection of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in non-human primates. *J Med Primatol*. 2017 Oct;46(5):211-217. doi: 10.1111/jmp.12270. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28444886. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
94. Ahmad Fawzy, Michael Zschöck, Christa Ewers, Tobias Eisenberg, Genotyping methods and molecular epidemiology of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis (MAP), *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, Volume 6, Issue 2, 2018, Pages 258-264, ISSN 2314-4599, <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2018.08.001>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2314459918301315>) [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
95. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*. 1984 Jan 6;251(1):73-9. doi: 10.1001/jama.251.1.73. PMID: 6361290. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
96. Dalziel TK. Chronic intestinal enteritis. *B.M.J.* 1913;2:1068-1070
97. Fielding, J. F. M.D. Crohn's Disease and Dalziel's Syndrome, *Journal of Clinical Gastroenterology*: June 1988 - Volume 10 - Issue 3 - p 279-285 [https://journals.lww.com/jcge/Abstract/1988/06000/Crohn\\_s\\_Disease\\_and\\_Dalziel\\_s\\_Syndrome\\_\\_A\\_History.11.aspx](https://journals.lww.com/jcge/Abstract/1988/06000/Crohn_s_Disease_and_Dalziel_s_Syndrome__A_History.11.aspx) [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
98. Hermon-Taylor, J., and Bull T. 2002. Crohn's disease caused by *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis: a public health tragedy whose resolution is long overdue. *J. Med. Microbiol.* 51:3–6. <https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmm/51/1/mjm5101.3.pdf?expires=1674028312&id=id&accname=guest&checksum=2E24F5139BB16650089A37482D01C34F> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
99. Hruska K, Sechi LA. Long History of Queries about Bovine Paratuberculosis as a Risk Factor for Human Health. *Pathogens*. 2021;10(11):1394. Published 2021 Oct 28. doi:10.3390/pathogens10111394 - <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/11/1394/htm> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
100. Hermon-Taylor J, Bull TJ, Sheridan JM, Cheng J, Stellakis ML, Sumar N. Causation of Crohn's disease by *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *Can J Gastroenterol*. 2000 Jun;14(6):521-39. doi: 10.1155/2000/798305. PMID: 10888733. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
101. Hermon-Taylor J *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease *Gut* 2001;49:755-757. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.49.6.755> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
102. Agrawal G, Aitken J, Hamblin H, Collins M, Borody TJ. Putting Crohn's on the MAP: Five Common Questions on the Contribution of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis to the Pathophysiology of Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2021 Feb;66(2):348-358. doi: 10.1007/s10620-020-06653-0. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33089484; PMCID: PMC7577843 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
103. Chiodini RJ; Van Kruiningen HJ; Merkal RS; Thayer WR; Coutu JA. 1984. Characteristics of an unclassified *Mycobacterium* species isolated from patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol*; 20: 966-971 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6511878/> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
104. Van Kruiningen HJ, Chiodini RJ, Thayer WR, Coutu JA, Merkal RS, Runnels PL. - Experimental disease in infant goats induced by a *Mycobacterium* isolated from a patient with Crohn's disease. A preliminary report. *Dig Dis Sci*. 1986 Dec;31(12):1351-60. doi: 10.1007/BF01299814. PMID: 3803136. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
105. Chiodini, R. J. 1989. Crohn's disease and the mycobacterioses: A review and comparison of two disease entities. *Clin. Microbiol. Rev.* 2:90–117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2644025/> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
106. Rodrick J, Chiodini, Christine A. Rossiter - Paratuberculosis: A Potential Zoonosis? - *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, Volume 12, Issue 2, 1996, Pages 457-467, ISSN 0749-0720, [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30417-5) - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749072015304175> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
107. Hruska K, Sechi LA. Long History of Queries about Bovine Paratuberculosis as a Risk Factor for Human Health. *Pathogens*. 2021 Oct 28;10(11):1394. doi: 10.3390/pathogens10111394. PMID: 34832550; PMCID: PMC8622788. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
108. Julia Hartley-Brewer - Crohn's disease 'disaster' blamed on pasteurised milk 25/01/2000, <https://www.theguardian.com/news/2000/jan/25/food.foodanddrink> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
109. Taylor TK, Wilks CR, McQueen DS. Isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from the milk of a cow with Johnes's disease. *Vet Rec*. 1981 Dec 12;109(24):532-3. PMID: 7340090. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
110. Sweeney RW, Whitlock RH, Rosenberger AE. *Mycobacterium paratuberculosis* cultured from milk and supramammary lymph nodes of infected asymptomatic cows. *J Clin Microbiol*. 1992 Jan;30(1):166-71. doi: 10.1128/jcm.30.1.166-171.1992. PMID: 1734049; PMCID: PMC265014. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
111. Streeter RN, Hoffsis GF, Bech-Nielsen S, Shulaw WP, Rings DM. Isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from colostrum and milk of subclinically infected cows. *Am J Vet Res*. 1995 Oct;56(10):1322-4. PMID: 8928949. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
112. Nauta, M. J., and J. W. B. van der Giessen. 1998. Human exposure to *Mycobacterium paratuberculosis* via pasteurised milk: A modeling approach. *Vet. Rec.* 143:293–296. <https://doi.org/10.1136/vr.143.11.293> [ultimo accesso, 4 feb. 2023]
113. EFSA (2006). The public health risks of feeding animals with ready to use dairy products. *The EFSA Journal*340, 1-58. [www.efsa.eu.int](http://www.efsa.eu.int). [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
114. Cerf O, Griffiths M, Aziza F. Assessment of the prevalence of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis

- in commercially pasteurized milk. *Foodborne Pathog Dis.* 2007 Winter;4(4):433-47. doi: 10.1089/fpd.2007.0028. PMID: 18041953. [ultimo accesso, 4 feb. 2023]
115. Stabel J.R. - On-Farm batch pasteurization destroys *Mycobacterium paratuberculosis* in waste milk. *J. Dairy Sci.* (2001), 84:524-527 - ISSN 0022-0302, [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74503-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74503-1). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030201745031> [ultimo accesso, 4 feb. 2023]
  116. Ellingson JL, Anderson JL, Koziczkowski JJ, Radcliff RP, Sloan SJ, Allen SE, Sullivan NM. 2005. Detection of viable *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in retail pasteurized whole milk by two culture methods and PCR. *J Food Prot.* 2005 May;68(5):966-72. doi: 10.4315/0362-028x-68.5.966. PMID: 15895728 [ultimo accesso, 4 feb. 2023]
  117. Cammi G, Ricchi M, Galiero A, Daminelli P, Cosciani-Cunico E, Dalzini E, Losio MN, Savi R, Cerutti G, Garbarino C, Leo S, Arrigoni N. - Evaluation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* survival during the manufacturing process of Italian raw milk hard cheeses (Parmigiano Reggiano and Grana Padano). *Int J Food Microbiol.* 2019 Sep 16;305:108247. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108247. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31202149 [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  118. European Commission (2000) European commission report. Possible links between Crohn's disease and paratuberculosis. Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare. Report No: SANCO/B3/R16/2000. Available on line at: [https://johnes.org/wp-content/uploads/2018/11/EU-Commission-report\\_21-MAR-2000.pdf](https://johnes.org/wp-content/uploads/2018/11/EU-Commission-report_21-MAR-2000.pdf) [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  119. Naser SA, Schwartz D, Shafran I. - Isolation of *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis* from breast milk of Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2000 Apr;95(4):1094-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01954.x. PMID: 10763975. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  120. Bulletin of the IDF N° 364/2001: On-Farm Control and Diagnosis of Paratuberculosis - <https://shop.fil-idf.org/products/on-farm-control-and-diagnosis-of-paratuberculosis>[ultimo accesso, 6 ago. 2023]
  121. Groenendaal H., Zagmutt FJ. -Scenario Analysis of Changes in Consumption of Dairy Products Caused by a Hypothetical Causal Link Between *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and Crohn's Disease. *J. Dairy Sci.* (2008), 91:3245–3258. [https://www.journalofdairyscience.org/article/s0022-0302\(08\)71121-4/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/s0022-0302(08)71121-4/fulltext) [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  122. Pozzato N, Catania S, Stefani E, Vicenzoni G. - Biosicurezza per agenti infettivi contagiosi bovini [paratuberculosis] LINEE GUIDA, LGinVet2 - <https://www.izsvenezie.it/temi/malattie-patogeni/paratuberculosis/> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  123. Catania S, Stefani E, Pozzato N, Muliari R, Vicenzoni G. - Immunopatogenesi della Paratuberculosis - *Large Animal Review* 2007; 13: 51-57 - [https://www.vetjournal.it/images/archive/pdf\\_riviste/4037.pdf](https://www.vetjournal.it/images/archive/pdf_riviste/4037.pdf) [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  124. Field NL, Mee JF, McAloon CG. - Characteristics (sensitivity and specificity) of herd-level diagnostic tests for *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in cattle - A systematic review. *Vet J.* 2022 Jan;279:105786. doi: 10.1016/j.tvjl.2022.105786. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026383. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  125. Nielsen LR, Houe H, Nielsen SS. - Narrative Review Comparing Principles and Instruments Used in Three Active Surveillance and Control Programmes for Non-EU-regulated Diseases in the Danish Cattle Population. *Front Vet Sci.* 2021 Jul 19;8:685857. doi: 10.3389/fvets.2021.685857. PMID: 34350228; PMCID: PMC8326568. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  126. Whittington R, Donat K, Weber MF, ..., de Waard JH. Control of paratuberculosis: who, why and how. A review of 48 countries. *BMC Vet Res.* 2019 Jun 13;15(1):198. doi: 10.1186/s12917-019-1943-4. PMID: 31196162; PMCID: PMC6567393. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  127. Carter MA. - Prevalence and prevention of paratuberculosis in North America. *Jpn J Vet Res.* (2012) 60 Suppl:S9-18
  128. Lombard JE, Gardner IA, Jafarzadeh SR, Fossler CP, Harris B, Capsel RT, Wagner BA, Johnson WO. - Herd-level prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection in United States dairy herds in 2007. *Prev.Vet. Med.* (2013),108:234–238 - doi: 10.1016/j.prevetmed.2012.08.006. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22979969. [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
  129. Nielsen SS, Toft N. -A review of prevalences of paratuberculosis in farmed animals in Europe, *Preventive Veterinary Medicine*, (2009),88:1-14 - doi: 10.1016/j.prevetmed.2008.07.003. Epub 2008 Sep 24. PMID: 18817995. [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
  130. Proceedings of the ParaTB Forum - BULLETIN OF THE IDF -[HTTPS://SHOP.FIL-IDF.ORG/SEARCH?Q=PARATB+FORUM&OPTIONS%5BPREFIX%5D=LAST](https://shop.fil-idf.org/search?q=PARATB+FORUM&OPTIONS%5BPREFIX%5D=LAST) [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  131. Pozzato N, Capello K, Comin A, Toft N, Nielsen SS, Vicenzoni G, Arrigoni N. - Prevalence of paratuberculosis infection in dairy cattle in Northern Italy. *Preventive Veterinary Medicine.* 2011,102 (1): 83–86 <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.07.001> (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587711002273>) [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
  132. Hermon-Taylor J. - *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*, Crohn's disease and the Doomsday scenario. *Gut Pathog* 1, 15 (2009). <https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-15> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  133. Eltholth MM, Marsh VR, Van Winden S, Guitian FJ. - Contamination of food products with *Mycobacterium avium paratuberculosis*: a systematic review. *J Appl Microbiol.* 2009 Oct;107(4):1061-71. doi: 10.1111/j.1365-2672.2009.04286.x. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19486426. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  134. Rosenfeld G, Bressler B. - *Mycobacterium avium paratuberculosis* and the etiology of Crohn's disease: a re-

- view of the controversy from the clinician's perspective. *Can J Gastroenterol.* 2010 Oct;24(10):619-24. doi: 10.1155/2010/698362. PMID: 21037992; PMCID: PMC2975476. [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
135. Feller M, Huviler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, Pfyffer GE, Jemmi T, Baumgartner A, Egger M. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* (2007),7:607–613. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70211-6. PMID: 17714674. [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
  136. Abubakar I, Myhill D, Aliyu S H, Hunter PR. - Detection of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis from patients with Crohn's disease using nucleic acid-based techniques: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* (2008),14:401–410. doi: 10.1002/ibd.20276. PMID: 17886288. [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
  137. Naser SA, Sagramsingh SR, Naser AS, Thanigachalam S. - *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis causes Crohn's disease in some inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7403-7415. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7403 [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  138. Van Kruiningen HJ] - Lack of support for a common etiology in Johne's disease of animals and Crohn's disease in humans. *Inflamm. Bowel Dis.* (1999),5:183–191. doi: 10.1097/00054725-199908000-00007. PMID: 10453375. [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
  139. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 1998. Crohn's disease—Is there a microbial etiology? Recommendations for a research agenda. <http://www3.niaid.nih.gov/NR/rdonlyres/5D3E0B1D-FE7D-4BA2-8DFB-A-DED8647A5AF/0/Crohns.pdf> [ultimo accesso: 18 gen. 2023]
  140. Rubery E. (2002) - A Review of the Evidence for a Link Between Exposure to *Mycobacterium paratuberculosis* (MAP) and Crohn's Disease (CD) in Humans: A Report for the Food Standards Agency, Judge Institute of Management, University of Cambridge, Cambridge, UK. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/mapcrohnreport.pdf> [ultimo accesso: 18 gen. 2023]
  141. NRC (US) Committee on Diagnosis and Control of Johne's Disease. 2003. Johne's disease and Crohn's disease. Cap. 6 Johne's Disease and Crohn's Disease - Natl. Acad. Press, Washington, DC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK207652/> [ultimo accesso: 18 gen. 2023]
  142. Waddell LA, Rajić A, Sargeant J, Harris J, Amezcua R, Downey L, Read S, McEwen SA.. - The zoonotic potential of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis. *Canadian Journal of Public Health.* (2008), 99(2):145-155 review.
  143. Greenstein RJ. - Is Crohn's disease caused by a mycobacterium? Comparisons with leprosy, tuberculosis, and Johne's disease. *Lancet Infect Dis.* 2003 Aug;3(8):507-14. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00724-2. PMID: 12901893. [ultimo accesso: 18 gen. 2023]
  144. Ministero della Salute - [https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=1626&area=veterinariaInternazionale&menu=espo](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1626&area=veterinariaInternazionale&menu=espo) [ultimo accesso: 18 gen. 2023]
  145. Accordo sull'applicazione delle misure sanitarie e fitosanitarie - [https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&cid=1249](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&cid=1249) [ultimo accesso: 18 gen. 2023]
  146. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1564 del 03 settembre 2013 - Piano regionale di eradicazione della tubercolosi, brucellosi, leucosi bovina e della brucellosi ovicaprina. Piano Regionale di controllo della paratuberculosis bovina, della West Nile Disease, dell'influenza aviaria e della Blue Tongue. Impegno di Spesa. Bur n. 81 del 24 settembre 2013 - <https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/publica/DettaglioDgr.aspx?id=257228> [ultimo accesso: 8 ago. 2023]
  147. Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sulle Linee guida per l'adozione dei piani di controllo e certificazione nei confronti della paratuberculosis bovina. (GU n.271 del 19/11/2013 - Suppl. Ordinario n. 79) <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2013/11/19/271/so/79/sg/pdf> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  148. Accordo Stato Regioni 30 Novembre 2022- Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente: «Linee guida per l'adozione dei Piani di controllo e per l'assegnazione della qualifica sanitaria agli allevamenti di specie sensibili (bovini, bufalini, ovini, caprini) nei confronti della paratuberculosis». (Repertorio atti n. 230/CSR del 30 novembre 2022). (23A00089) (GU Serie Generale n.10 del 13-01-2023)
  149. EFSA Panel on Animal Health and Welfare. Assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): Paratuberculosis. *EFSA J.* 2017, 15, 4960 - <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4960> [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
  150. Regolamento di esecuzione (UE) 2018/1882 della Commissione, del 3 dicembre 2018, relativo all'applicazione di determinate norme di prevenzione e controllo delle malattie alle categorie di malattie elencate e che stabilisce un elenco di specie e gruppi di specie che comportano un notevole rischio di diffusione di tali malattie elencate. GU L 308 del 4.12.2018, pagg. 21–29
  151. Hofmann FM, Olawumi E, Michaelis M, Stöbel U, Hofmann F. - Significance of norovirus in occupational health: a review of published norovirus outbreaks in Central and Northern Europe - *Int Arch Occup Environ Health.* 2020 Nov;93[8]:911-923. doi: 10.1007/s00420-020-01543-4. Epub 2020 May 1. PMID: 32358716 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  152. Ludwig-Begall LF, Mauroy A, Thiry E. Noroviruses-The State of the Art, Nearly Fifty Years after Their Initial Discovery. *Viruses.* 2021 Aug 4;13(8):1541. doi: 10.3390/v13081541. PMID: 34452406; PMCID: PMC8402810. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
  153. Lucero Y, Matson DO, Ashkenazi S, George S, O'Ryan M. Norovirus: Facts and Reflections from Past, Present, and Future. *Viruses.* 2021;13(12):2399. Published 2021 Nov 30. doi:10.3390/v13122399 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]

154. Viral gastroenteritis epidemic of 2002 associated with new norovirus variant - Eurosurv. Weekly - Volume 8, Issue 11, 11 March 2004 <https://doi.org/10.2807/esw.08.11.02410-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
155. Noronet home page - <https://www.rivm.nl/en/noronet> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
156. Kroneman A, Vennema H, Harris J, Reuter G, von Bonsdorff C. H., Hedlund K O, Vainio K, Jackson V, Pothier P, Koch J, Schreier E, Böttiger B E, Koopmans MKroneman A, Vennema H, Harris J, Reuter G, von Bonsdorff C. H., Hedlund K O, Vainio K, Jackson V, Pothier P, Koch J, Schreier E, Böttiger B E, Koopmans M. - Food-borne viruses in Europe network Collective. Increase in norovirus activity reported in Europe. Euro Surveill. 2006;11(50):pii=3093 -<https://doi.org/10.2807/esw.11.50.03093-en>[ultimo accesso, 16 gen. 2023]
157. van Beek J, de Graaf M, Al-Hello H, - NoroNet - Molecular surveillance of norovirus, 2005-16: an epidemiological analysis of data collected from the NoroNet network. Lancet Infect Dis. 2018 May;18(5):545-553. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30059-8. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29396001. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
158. Pönkä A, Maunula L, von Bonsdorff CH, Lyytikäinen O. - Epidemiol Infect 1999; 123[3]: 469-74 - doi: 10.1017/s0950268899003064. PMID: 10694159; PMCID: PMC2810782 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
159. Le Guyader FS, Mittelholzer C, Haugarreau L, Hedlund KO, Alsterlund R, Pommepuy M, Svensson L. - Detection of noroviruses in raspberries associated with a gastroenteritis outbreak. Int J Food Microbiol 2004; 97[2]: 179-86 doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.04.018. PMID: 15541804 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
160. Cotterelle B, Drougard C, Rolland Jacqueline, Becamel M, Boudon M, Pinede S, Traoré O, Balay K, Pothier P, Espié E. - Outbreak of norovirus infection associated with the consumption of frozen raspberries, France, March 2005. Euro Surveill. 2005;10(17):pii=2690. <https://doi.org/10.2807/esw.10.17.02690-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
161. Falkenhorst G, Krusell L, Lisby M, Madsen S. B., Böttiger B E, Mølbak K. - Imported frozen raspberries cause a series of norovirus outbreaks in Denmark, 2005. Euro Surveill. 2005;10(38): pii=2795. <https://doi.org/10.2807/esw.10.38.02795-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
162. Westrell T, Dusch V, Ethelberg S, Harris J, Hjertqvist M, Jourdan-da Silva N, Koller A, Lenglet A, Lisby M, Vold L. - Norovirus outbreaks linked to oyster consumption in the United Kingdom, Norway, France, Sweden and Denmark, 2010. Euro Surveill. 2010;15(12):pii=19524 - <https://doi.org/10.2807/ese.15.12.19524-en> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
163. Savini F, Giacometti F, Tomasello F, Pollesel M, Piva S, Serraino A, De Cesare A. - Assessment of the Impact on Human Health of the Presence of Norovirus in Bivalve Molluscs: What Data Do We Miss? - Foods. 2021 Oct 14;10(10):2444. doi: 10.3390/foods10102444. PMID: 34681492; PMCID: PMC8535557. [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
164. Huang Y, Zhou N, Zhang S, Yi Y, Han Y, Liu M, Han Y, Shi N, Yang L, Wang Q, Cui T, Jin H. - Norovirus detection in wastewater and its correlation with human gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. Environ Sci Pollut Res Int. 2022 Apr;29(16):22829-22842. doi: 10.1007/s11356-021-18202-x. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35048346; PMCID: PMC8769679 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
165. Bernard H, Faber M, Wilking H, Haller S, Höhle M, Schielke A, Ducombe T, Siffczyk C, Merbecks S S, Fricke G, Hamouda O, Stark K, Werber D. - Large multistate outbreak of norovirus gastroenteritis associated with frozen strawberries, Germany, 2012. Euro Surveill. 2014;19[8]:pii=20719. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.8.20719> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
166. Documento di lavoro dei servizi della Commissione - Allegato alla relazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento europeo sulla situazione del settore dei frutti di bosco e delle ciliegie destinati alla trasformazione {COM[2006] 345 definitivo} - Analisi del settore dei frutti di bosco e delle ciliegie destinate alla trasformazione nell'UE - SEC/2006/0838 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TEXT/HTML/?uri=CELEX:52006SC0838&rid=1> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
167. Tavoschi L, Severi E, Niskanen T, Boelaert F, Rizzi V, Liebana E, Gomes Dias J, Nichols G, Takkinen J, Coultombier D. - Food-borne diseases associated with frozen berries consumption: a historical perspective, European Union, 1983 to 2013. Euro Surveill. 2015;20(29):pii=21193. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.29.21193> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
168. Dunn R, Wetten A, McPherson S, Donnelly MC. - Viral hepatitis in 2021: The challenges remaining and how we should tackle them. World J Gastroenterol. 2022;28(1):76-95. doi:10.3748/wjgv28.i1.76 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
169. Miguères M, Lhomme S, Izopet J. - Hepatitis A: Epidemiology, High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment. Viruses. 2021;13(10):1900. Published 2021 Sep 22. doi:10.3390/v13101900 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
170. World Health Organization . WHO Immunological Basis for Immunization Series, Module 18: Hepatitis A Update. WHO; Geneva, Switzerland: 2019 – <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326501> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
171. World Health Organization (WHO). Hepatitis A. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
172. Severi E, Verhoef L, Thornton L, Guzman-Herrador B R, Faber M, Sundqvist L, Rimhanen-Finne R, Roque-Afonso A M, Ngui S L, Allerberger F, Baumann-Popczyk A, Muller L, Parmakova K, Alfonsi V, Tavoschi L, Vennema H, Fitzgerald M, Myrmel M, Gertler M, Ederth J, Kontio M, Vanbockstael C, Mandal S, Sadkowska-Todys M, Tosti M E, Schimmer B, O'Gorman J, Stene-Johansen Kathrine, Wenzel J J, Jones G, Balogun K, Cicciaglione A R, O'Connor L, Vold L, Takkinen J, Rizzo C. - Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. Euro Surveill. 2015;20(29):pii=21192. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.29.21192> [ultimo accesso, 06 feb. 2023]

173. Scavia G, Alfonsi V, Taffon S, Escher M, Bruni R, Medici D, Pasquale SD, Guizzardi S, Cappelletti B, Iannazzo S, Losio NM, Pavoni E, Decastelli L, Ciccaglione AR, Equestre M, Tosti ME, Rizzo C. - A large prolonged outbreak of hepatitis A associated with consumption of frozen berries, Italy, 2013-14. *J Med Microbiol.* 2017;66(3):342-9. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000433> - PMID: 28086079 [ultimo accesso: 16 gen. 2023]
174. Enkirsch T, Eriksson R, Persson S, Schmid D, Aberle Stephan W, Löf E, Wittesjö B, Holmgren B, Johnzon C, Gustafsson EX, Svensson LM, Sandelin LL, Richter L, Lindblad M, Brytting M, Maritschnick S, Tallo T, Malm T, Sundqvist L, Lundberg EJ - Hepatitis A outbreak linked to imported frozen strawberries by sequencing, Sweden and Austria, June to September 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(41). [https://www.Eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1800528#html\\_fulltext](https://www.Eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1800528#html_fulltext) <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1800528> - PMID: 30326994 [ultimo accesso, 16 gen. 2023]
175. Ruscher C, Faber M, Werber D, Stark KL, Bitzegeio J, Michaelis K, Sagebiel D, Wenzel Jürgen J, Enkelmann J. - Resurgence of an international hepatitis A outbreak linked to imported frozen strawberries, Germany, 2018 to 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(37):pii=1900670. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.37.1900670> [ultimo accesso: 16 gen. 2023]
176. Calero-Bernal R, García-Bocanegra I. - Parasites and Wildlife. *Animals* 2023, 13, 628. <https://doi.org/10.3390/ani13040628> [ultimo accesso, 25 feb. 2023]
177. Blumer G. - Some Remarks on the Early History of Trichinosis (1822-1866). *Yale J Biol Med.* 1939 Jul;11(6):581-588. PMID: 21433851; PMCID: PMC2602154. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2602154/> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
178. Blancou J. - History of trichinellosis surveillance. *Parasite.* 2001 Jun;8(2 Suppl):S16-9. doi: 10.1051/parasite/200108s2016. PMID: 11484344. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
179. Saunders LZ. Virchow's contributions to veterinary medicine: celebrated then, forgotten now. *Vet Pathol.* 2000 May;37(3):199-207. doi: 10.1354/vp.37-3-199. PMID: 10810984. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
180. Frongillo, R. F., et al. "Report on an Outbreak of Trichinellosis in Central Italy." *European Journal of Epidemiology*, vol. 8, no. 2, Springer, 1992, pp. 283–88, <http://www.jstor.org/stable/3521159> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
181. A. Mantovani, I. Filippini & S. Bergoni (1980) Indagine su una epidemia di Trichinellosi umana verificatasi in Italia. *Parassitologia* 22, (1-2):107-134
182. Ancelle T. History of trichinellosis outbreaks linked to horse meat consumption 1975-1998. *Euro Surveill.* 1998;3(8):pii=120 - <https://doi.org/10.2807/esm.03.08.00120-en> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
183. Pozio E, Sacchini D, Boni P, Tamburrini A, Alberici F, Paterlini F. Human outbreak of trichinellosis associated with the consumption of horsemeat in Italy. *Euro Surveill.* 1998;3(8):pii=119. <https://doi.org/10.2807/esm.03.08.00119-en> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
184. The European Union One Health 2021 Zoonoses Report - <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7666> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
185. Regolamento di esecuzione (UE) 2015/1375 della Commissione, del 10 agosto 2015, che definisce norme specifiche applicabili ai controlli ufficiali relativi alla presenza di Trichine nelle carni - GU L 212 dell'11.8.2015, pp. 7–34
186. Regolamento di esecuzione (UE) 2022/1418 della Commissione del 22 agosto 2022 che modifica il regolamento di esecuzione (UE) 2015/1375 per quanto riguarda il controllo della presenza di Trichine in relazione al sezionamento delle carcasse e a metodi di analisi alternativi GU L 218 del 23.8.2022, pagg. 7–11
187. Mattiucci S, Cipriani P, Paoletti M, Levsen A, Nascetti G. - Reviewing biodiversity and epidemiological aspects of anisakid nematodes from the North-east Atlantic Ocean. *J Helminthol.* 2017 Jul;91(4):422-439. doi: 10.1017/S0022149X1700027X. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28397641. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
188. Mattiucci S, Nascetti G. - Advances and trends in the molecular systematics of anisakid nematodes, with implications for their evolutionary ecology and host-parasite co-evolutionary processes. *Adv Parasitol.* 2008;66:47-148. doi: 10.1016/S0065-308X(08)00202-9. PMID: 18486689. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
189. Martin-Carrillo N, García-Livia K, Baz-González E, Abreu-Acosta N, Dorta-Guerra R, Valladares B, Foronda P. - Morphological and Molecular Identification of Anisakis spp. (Nematoda: Anisakidae) in Commercial Fish from the Canary Islands Coast (Spain): Epidemiological Data. *Animals (Basel).* 2022 Sep 30;12(19):2634. doi: 10.3390/ani12192634. PMID: 36230375; PMCID: PMC9559264. <https://doi.org/10.3390/ani12192634> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
190. Lisa Guardone, Andrea Armani, Daniele Nucera et al. - Human anisakiasis in Italy: A retrospective epidemiological study over two decades July 2018; *Parasite* 25(3):41 DOI:10.1051/parasite/2018034 [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
191. Cavallero S, Martini A, Migliara G, De Vito C, Iavicoli S, D'Amelio S. - Anisakiasis in Italy: Analysis of hospital discharge records in the years 2005–2015. *PLoS ONE* 2018, 13, e0208772. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
192. Troiano G, Nante N. - Human Trichinellosis in Italy: an epidemiological review since 1989. *J Prev Med Hyg.* 2019 Jun;60(2):E71-E75. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.2.891. PMID: 31312735; PMCID: PMC6614562. [ultimo accesso, 14 mar. 2023]
193. van Thiel P, Kuipers FC, Roskam RT - A nematode parasitic to herring, causing acute abdominal syndromes in man. *Trop Geogr Med.* 1960 Jun;12:97-113. PMID: 13776308. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
194. Stallone O, Paggi L, Balestrazzi A, Mattiucci S, Montinari M. 1996. Gastric anisakiasis in Italy: case report. *Mediterranean Journal of Surgical Medicine*, 4, 13–16. Citato da: Guardone L, Armani A, ..., Bruschi F. Human anisakiasis in Italy: a retrospective epidemiological study over two decades. *Parasite.* 2018;25:41. doi: 10.1051/parasite/2018034. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30058531; PMCID: PMC6065268. [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
195. Audicana MT, Kennedy MW. - Anisakis simplex: from obscure infectious worm to inducer of immune hyper-

- sensitivity. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Apr;21(2):360-79, table of contents. doi: 10.1128/CMR.00012-07. PMID: 18400801; PMCID: PMC2292572. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
196. Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabañas R, Suarez-de-Parga JM, López-Serrano MC. - Gastroallergic anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic disease-clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Jan;105(1 Pt 1):176-81. doi: 10.1016/s0091-6749(00)90194-5. PMID: 10629469. [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  197. Mattiucci S, Paoletti M, Colantoni A, Carbone A, Gaeta R, Proietti A, Frattaroli S, Fazii P, Bruschi F, Nascetti G. - Invasive anisakiasis by the parasite *Anisakis pegreffii* (Nematoda: Anisakidae): diagnosis by real-time PCR hydrolysis probe system and immunoblotting assay. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):530. Published 2017 Aug 1. doi:10.1186/s12879-017-2633-0 [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  198. Scientific Opinion on risk assessment of parasites in fishery products - Published: 14 Aprile 2010 - EFSA Journal 2010; 8(4):1543 - DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1543> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  199. Government of Japan - Ministry of the Environment [2002] - Minamata Disease The History and Measures - <http://www.env.go.jp/en/chemi/hs/minamata2002/index.html> [ultimo accesso, 18 gen. 2023]
  200. Scientific Opinion on Melamine in Food and Feed - EFSA Journal 2010; 8(4):1573 - DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1573> [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  201. ProMED - 12 Sep 2008 - Infant kidney stones - China [02]: Gansu, milk, melamine 20080912.2856 [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  202. Scientific Opinion on Melamine in Food and Feed - EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain [CONTAM] and EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids [CEF] EFSA Journal 2010; 8(4):1573 - <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1573> [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
  203. Statement of EFSA on risks for public health due to the presences of melamine in infant milk and other milk products in China The EFSA Journal [2008] 807, 1-10 - <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/807> [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
  204. 2008/798/CE: Decisione della Commissione, del 14 ottobre 2008, che impone condizioni speciali per l'importazione di prodotti contenenti latte o prodotti lattieri originari della Cina o da essa provenienti. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 273 del 15.10.2008* [ultimo accesso, 19 nov. 2023]
  205. Contaminanti in alimenti e mangimi - <https://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/chemical-contaminants> [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  206. Diossine e PCB - <https://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/dioxins-and-pcbs> [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  207. Regolamento [CE] n.1881 del 2006 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1881-20140901&qid=1424358964423&from=IT> [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  208. Regolamento [UE] N.1259/2011 - <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:320:0018:0023:IT:PDF> [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  209. Raccomandazione della Commissione - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013H0711&from=IT> [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  210. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_821\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_821_allegato.pdf) [ultimo accesso, 5 feb. 2023]
  211. <https://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/dioxins-and-pcbs> [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  212. BENV [luglio 2011, n.5] [http://www.izs.it/BENV\\_NEW/numeri-precedenti-2011.html](http://www.izs.it/BENV_NEW/numeri-precedenti-2011.html) [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  213. [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2011-06-22&atto.codiceRedazionale=11A08297&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2011-06-22&atto.codiceRedazionale=11A08297&elenco30giorni=false) [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  214. [http://www.consiglioveneto.it/crvportal/pdf/attisp/IRS/Anno\\_2016/IRS\\_0174/irs\\_0174.pdf](http://www.consiglioveneto.it/crvportal/pdf/attisp/IRS/Anno_2016/IRS_0174/irs_0174.pdf) [ultimo accesso, 19 gen. 2023]
  215. Bernard A, Broeckert F, De Poorter G, De Cock A, Hermans C, Saegerman C, Houins G. - The Belgian PCB/dioxin incident: analysis of the food chain contamination and health risk evaluation. *Environ Res.* 2002 Jan;88(1):1-18 - <https://doi.org/10.1006/enrs.2001.4274> [ultimo accesso, 19 ago. 2023]
  216. Ministero della Salute 31 dicembre 2021 -Inquinamento ambientale e principali contaminanti della catena alimentare - [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1981\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1981_allegato.pdf) [ultimo accesso, 5 apr. 2023]
  217. EFSA. Dioxins and PCBs - <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/dioxins-and-pcbs> [ultimo accesso, 7 feb. 2023]
  218. Parere scientifico sui rischi per la salute pubblica e la salute degli animali connessi alla presenza di diossine e PCB diossina-simili nei mangimi e negli alimenti. *EFSA Journal* 2018;16(11):5333, 331 pagg. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5333> [ultimo accesso, 7 feb. 2023]
  219. Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M, Walker N, Peterson RE. - The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci.* 2006 Oct;93(2):223-41. doi: 10.1093/toxsci/kf055. Epub 2006 Jul 7. PMID: 16829543; PMCID: PMC2290740. [ultimo accesso, 7 feb. 2023]
  220. Regolamento (UE) 2022/2002 della Commissione del 21 ottobre 2022 che modifica il regolamento (CE) n. 1881/2006 per quanto riguarda i tenori massimi di diossine e PCB diossina-simili in alcuni prodotti alimentari GU L 274 del 24.10.2022, pagg. 64-66 - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R2002&from=IT> [ultimo accesso, 7 feb. 2023]

221. European Food Safety Authority (EFSA). 2018. Scientific report on the occurrence of residues of fipronil and other acaricides in chicken eggs and poultry muscle/fat. *EFSA Journal*, 16 (5), 5164 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2018.5164> [ultimo accesso, 7 ago. 2023]
222. Stafford EG, Tell LA, Lin Z, Davis JL, Vickroy TW, Riviere JE, Baynes RE - Consequences of fipronil exposure in egg-laying hens. *J Am Vet Med Assoc*, 2018, 253 (1), 57-60 <https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/253/1/javma.253.1.57.xml> [ultimo accesso, 7 ago. 2023]
223. Ministero della Salute - Comunicato n. 83 del 21/08/2017 [http://www.salastampa.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_4\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=4929](http://www.salastampa.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=4929) [ultimo accesso: 19 gen. 2023]
224. Relazione annuale al PNI 2017 - Fipronil - ricerca nella filiera del pollame - attività ad hoc. Fonte: Ministero della Salute, 30 giugno 2018 - <https://www.salute.gov.it/relazioneAnnuale2017/stampaDettaglioRA2017.jsp?id=1932> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
225. Occurrence of residues of fipronil and other acaricides in chicken eggs and poultry muscle/fat - *EFSA Journal*, Volume 16, Issue 5, May 2018, e05164 - <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5164> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
226. Garantire alimenti sicuri “dal produttore al consumatore” sintesi della legislazione UE - [https://europa.eu/european-union/topics/food-safety\\_it](https://europa.eu/european-union/topics/food-safety_it) [ultimo accesso, 20 gen. 2023]

## Capitolo 7

1. Elias C, Nkengasong JN, Qadri F. - Emerging Infectious Diseases - Learning from the Past and Looking to the Future. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384[13]:1181-1184. doi: 10.1056/NEJMp2034517. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33793147. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2034517> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
2. A world in disorder: Global Preparedness Monitoring Board Annual report 2020 [World Health Organization and World Bank, Geneva, 2020]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351720/9789240014121-eng.pdf?sequence=1> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
3. Bernstein AS. - The costs and benefits of primary prevention of zoonotic pandemics - *Science Advances* - 4 Feb 2022, vol. 8, Issue 5 - DOI: 10.1126/sciadv.abl4183 - <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abl4183> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
4. Daszak P. - International Collaboration is the Only Way to Protect Ourselves from the Next Pandemic. *EcoHealth* (2022). <https://doi.org/10.1007/s10393-022-01609-4> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
5. Izurieta R, Campos A, Parikh J, Gardellini T. - Which Plagues are Coming Next? - Published: October 1st, 2021 - DOI: 10.5772/intechopen.96820 - <https://www.intechopen.com/chapters/75954> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
6. Naguib MM, Li R, Ling J, Grace D, Nguyen-Viet H, Lindahl JF. - Live and Wet Markets: Food Access versus the Risk of Disease Emergence. *Trends Microbiol*. 2021 Jul;29(7):573-581. doi: 10.1016/j.tim.2021.02.007. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33712334; PMCID: PMC9189808. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
7. La sicurezza alimentare o food security di un paese, secondo la definizione della FAO, consente un accesso fisico, economico e sociale a un'alimentazione sufficiente, sicura e nutritiva, adeguata a tutti
8. Cawthorn DM, Hoffman LC. - The bushmeat and food security nexus: A global account of the contributions, conundrums and ethical collisions. *Food Res Int*. 2015 Oct;76:906–25. doi: 10.1016/j.foodres.2015.03.025. Epub 2015 Apr 10. PMCID: PMC7126303. [ultimo accesso, 20 feb. 2023]
9. Cawthorn DM, Hoffman LC. - The bushmeat and food security nexus: A global account of the contributions, conundrums and ethical collisions. *Food Res Int*. 2015 Oct;76:906–25. doi: 10.1016/j.foodres.2015.03.025. Epub 2015 Apr 10. PMCID: PMC7126303. [ultimo accesso, 19 feb. 2023]
10. Ripple WJ, Abernethy K, Betts MG, Chapron G, Dirzo R, Galetti M, Levi T, Lindsey PA, Macdonald DW, Machovina B, Newsome TM, Peres CA, Wallach AD, Wolf C, Young H. - Bushmeat hunting and extinction risk to the world's mammals. *R Soc Open Sci*. 2016 Oct 19;3[10]:160498. doi: 10.1098/rsos.160498. PMID: 27853564; PMCID: PMC5098989. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
11. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2022). A health perspective on the role of the environment in One Health. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/354574>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
12. Amir Z, Moore JH, Negret PJ, Luskin MS. - Megafauna extinctions produce idiosyncratic Anthropocene assemblages. *Sci Adv*. 2022 Oct 21;8(42):eabq2307. doi: 10.1126/sciadv.abq2307. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36269822. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
13. Lin B, Dietrich ML, Senior RA, Wilcove DS. A better classification of wet markets is key to safeguarding human health and biodiversity. *Lancet Planet Health*. 2021 Jun;5(6):e386-e394. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00112-1. PMID: 34119013; PMCID: PMC8578676. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
14. Scheffers BR, Oliveira BF, Lamb I, Edwards DP. - Global wildlife trade across the tree of life. *Science*. 2019 Oct 4;366[6461]:71-76. doi: 10.1126/science.aav5327. Erratum in: *Science*. 2020 Jul 24;369[6502]: PMID: 31604304. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
15. Xiao X, Newman C, Buesching CD, Macdonald DW, Zhou ZM, Xiao X, Newman C, Buesching CD, Macdonald DW, Zhou ZM. - Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*

- 11, 11898 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91470-2> [ultimo accesso, 20 feb. 2023]
16. Woo PC, Lau SK, Yuen KY. - Infectious diseases emerging from Chinese wet-markets: zoonotic origins of severe respiratory viral infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2006 Oct;19[5]:401-7. doi: 10.1097/01.qco.0000244043.08264.fc. PMID: 16940861; PMCID: PMC7141584. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  17. Naguib MM, Li R, Ling J, Grace D, Nguyen-Viet H, Lindahl JF. - Live and Wet Markets: Food Access versus the Risk of Disease Emergence. *Trends Microbiol.* 2021 Jul;29(7):573-581. doi: 10.1016/j.tim.2021.02.007. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33712334; PMCID: PMC9189808. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  18. Zhang M. Xinhua News Agency; Feb 24, 2020 - Decision of the Standing Committee of the National People's Congress on banning illegal wildlife trade, the consumption of wild animals and protecting people's health and safety -<http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202002/c56b129850aa42acb584cf01ebb68ea4.shtml> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  19. Xiaolang W. Xinhua News Agency; July 3, 2020. Gradually phase out live poultry markets, ban unlicensed meat and seafood products, and enforce stricter wet market regulations. [http://www.gov.cn/xinwen/2020-07/03/content\\_5524051.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2020-07/03/content_5524051.htm) - [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  20. Legge della Repubblica popolare cinese sulla protezione degli animali selvatici – 30 Dicembre 2022 - <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202212/77cc070369d94dd09270fb9c0f52cbd0.shtml> [ultimo accesso, 1 apr. 2023]
  21. Normile D. - China is cracking down on its wildlife trade. Is it enough? -*Science*, Vol 379, Numero 6639. 31 marzo 2023 - <https://www.science.org/content/article/china-cracking-down-its-wildlife-trade-it-enough> [ultimo accesso, 1 apr. 2023]
  22. Woo PC, Lau SK, Yuen KY. - Infectious diseases emerging from Chinese wet-markets: zoonotic origins of severe respiratory viral infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2006 Oct;19[5]:401-7. doi: 10.1097/01.qco.0000244043.08264.fc. PMID: 16940861; PMCID: PMC7141584 [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  23. Cui B, Wang LD, Chen X, Xu MY, Ke J, Tian Y, Cui B, Wang LD, Chen X, Xu MY, Ke J, Tian Y. - Chicken meat taste preferences, perceived risk of human infection with avian influenza virus, and self-reported chicken meat consumption in China, *Preventive Veterinary Medicine*, Volume 203, 2022, 105658, ISSN 0167-5877, <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2022.105658> - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587722000915> [ultimo accesso: 20 gen. 2023]
  24. Statement on the seventh meeting of the International Health Regulations [2005] Emergency Committee regarding the coronavirus disease [COVID-19] pandemic [19 April 2021 ]; [https://www.who.int/news/item/19-04-2021-statement-on-the-seventh-meeting-of-the-international-health-regulations-\[2005\]-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\[covid-19\]-pandemic](https://www.who.int/news/item/19-04-2021-statement-on-the-seventh-meeting-of-the-international-health-regulations-[2005]-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-[covid-19]-pandemic) [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  25. EU wants pandemic treaty to ban 'wet markets', reward virus detection EURACTIV.com with Reuters 9 feb 2022 <https://www.euractiv.com/section/global-europe/news/eu-wants-pandemic-treaty-to-ban-wet-markets-reward-virus-detection/> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  26. World Health Summit 2022; 16–18 October 2022; Berlin, Germany - <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/10/16/default-calendar/world-health-summit-2022>[ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  27. WS 06 - Rafforzare la prevenzione delle pandemie alla fonte per ridurre i costi e fornire co-benefici al clima e alla biodiversità; <https://www.conference.worldhealthsummit.org/Program/Session/WHS2022/KEY-02> - <https://youtu.be/m/fojZkRiAM> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  28. Zero draft of the WHO CA+ for the consideration of the Intergovernmental Negotiating Body at its fourth meeting 1 February 2023 - [https://apps.who.int/gb/inb/pdf\\_files/inb4/A\\_INB4\\_3-en.pdf](https://apps.who.int/gb/inb/pdf_files/inb4/A_INB4_3-en.pdf) [ultimo accesso, 4 mar. 2023]
  29. Charlier J, Barkema HW, Becher P, De Benedictis P, Hansson I, Hennig-Pauka I, La Ragione R, Larsen LE, Madoroba E, Maes D, Marín CM, Mutinelli F, Nisbet AJ, Podgórska K, Verduyck S, Vitale F, Williams DJL, Zadoks RN. - Disease control tools to secure animal and public health in a densely populated world. *Lancet Planet Health.* 2022 Oct;6(10):e812-e824. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00147-4. PMID: 36208644. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  30. Salubrità alimentare (food safety) indica la qualità e l'igienicità di un alimento
  31. Food and Agriculture Organization of the United Nations - Protecting people and animals from disease threats. 2019 <http://www.fao.org/3/ca6341en/ca6341en.pdf> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  32. <https://www.woah.org/en/who-we-are/mission/history/> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  33. WOA - Recognition of Animal Health Status - Resolution n. XVI - Adopted by the International Committee of the WOA on 20 May 1999 - Adaptation of procedure for recognition of freedom from certain animal diseases - <https://www.WOAH.int/en/who-we-are/structure/framework/basic-texts/recognition-of-animal-health-status/> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  34. Terrestrial Animal Health Code (2021) - VOLUME I - <https://www.WOAH.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  35. Regolamento di esecuzione (UE) 2021/620 del 15 aprile 2021 - Approvazione dello status di indenne da malattia - GU L 131 del 16.4.2021, pagg. 78–119
  36. Regolamento di esecuzione (UE) 2022/1218 del 14 luglio 2022 - Modifica del regolamento (UE) 2021/620 - GU L 188 del 15.7.2022, pagg. 65–74
  37. O'Brien D, Scudamore J, Charlier J, Delavergne M. - DISCONTTOOLS: a database to identify research gaps on vaccines, pharmaceuticals and diagnostics for the control of infectious diseases of animals. - *BMC Vet Res.* 2017; 13: 1 - <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0931-1> [ultimo accesso: 20 gen. 2023]
  38. Charlier J, Barkema HW, Becher P, De Benedictis P, Hansson I, Hennig-Pauka I, La Ragione R, Larsen LE, Mado-

- roba E. - Maes D, Marín CM, Mutinelli F, Nisbet AJ, Podgórska K, Verduyck J, Vitale F, Williams DJL, Zadoks RN. Disease control tools to secure animal and public health in a densely populated world. *Lancet Planet Health*. 2022 Oct;6(10):e812-e824. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00147-4. PMID: 36208644 [ultimo accesso: 20 gen. 2023]
39. Codex Alimentarius - <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/en/> [ultimo accesso: 20 gen. 2023]
40. FAO and WHO. 2023. General Principles of Food Hygiene. Codex Alimentarius Code of Practice, No.CXC 1-1969. Codex Alimentarius Commission. Rome. <https://doi.org/10.4060/cc6125en> [ultimo accesso: 13 set. 2023]
41. Amendola A, Bianchi S, Gori M, Colzani D, Canuti M, Borghi E, Raviglione MC, Zuccotti GV, Tanzi E. - Evidence of SARS-CoV-2 RNA in an Oropharyngeal Swab Specimen, Milan, Italy, Early December 2019. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(2):648-650. <https://doi.org/10.3201/eid2702.204632> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
42. La Rosa G, Mancini P, Bonanno Ferraro G, Veneri C, Iaconelli M, Bonadonna L, Lucentini L, Suffredini E. - SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: Evidence from environmental monitoring. *Sci Total Environ*. 2021;750:141711 - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720352402>[ultimo accesso, 6 feb. 2023]
43. Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-Lambotte Y, Alloui C, Carbonnelle E, Zahar JR, Brichler S, Cohen Y. - SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun;55(6):106006. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920301643?via%3Dihub> [ultimo accesso, 20 ago. 2023]
44. ProMED - Undiagnosed illness, bovine - Germany, Netherlands: Archive Number: 20111115.3371 [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
45. ProMED - Undiagnosed illness, bovine - Germany, Netherlands [02]: new virus susp. - Archive Number: 20111119.3404 [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
46. La maggior parte dei test diagnostici convenzionali è altamente specifica interamente mirata a un gruppo limitato di agenti infettivi e questa specificità può ostacolare l'individuazione di agenti patogeni nuovi o inaspettati, come virus nuovi, emergenti o riemergenti o nuove varianti virali. Per questo motivo negli anni 2000 fu sviluppata la tecnica denominata metagenomica basa sul sequenziamento del genoma di microrganismi. Questa tecnica fornisce un nuovo modo efficace per esaminare i campioni e rilevare virus senza una precedente conoscenza dell'agente infettivo, consentendo così una migliore diagnosi della malattia, in linea con i principi "One World, One Health" ([www.oneworldonehealth.org](http://www.oneworldonehealth.org)). Sándor Belák, Oskar E. Karlsson, Anne-Lie Blomström, Mikael Berg, Fredrik Granberg- New viruses in veterinary medicine, detected by metagenomic approaches, *Veterinary Microbiology*, Volume 165, Issues 1–2, 2013, Pages 95-101, ISSN 0378-1135. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.01.022>. - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113513000746> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
47. Fishman JA. - Next-Generation Sequencing for Identifying Unknown Pathogens in Sentinel Immunocompromised Hosts. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(2):431-432. <https://doi.org/10.3201/eid2902.221829> [ultimo accesso, 6 feb. 2023]
48. WOAH's factsheet on SBV is available at <https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/a-schmallenberg-virus.pdf> [ultimo accesso, 7 mag. 2023]
49. Facts about Schmallenberg virus - <https://www.ecdc.europa.eu/en/schmallenberg-virus/facts> [ultimo accesso, 7 mag. 2023]
50. Ceglie L, Monaco F, Bonci M, Calistri P, Bano L, Goffredo M, Belfanti I, Pinino C, Polci A, Nardelli S, Bonfanti L, Marangon S, Lelli R. - First report of Schmallenberg virus in Italy. In: Abstracts - 6th Annuale Meeting EPIZONE "Viruses on the move". Brighton, 15 June 2012 p. 219 -[https://www.epizone-eu.net/upload\\_mm/8/7/d/24ac2972-c169-444f-b2e3-dc876e0deee7\\_6th%20EPIZONE%20Viruses%20on%20the%20Move%20Abstracts%20Booklet\\_July%202012b%20.pdf](https://www.epizone-eu.net/upload_mm/8/7/d/24ac2972-c169-444f-b2e3-dc876e0deee7_6th%20EPIZONE%20Viruses%20on%20the%20Move%20Abstracts%20Booklet_July%202012b%20.pdf) [ultimo accesso, 6 feb. 2023]
51. Bonci M, Bano L, Agnoletti F, Nardelli S. - Prima segnalazione di virus Schmallenberg in Italia. In: XLIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Buiatria. Piacenza, Italia, 19-21 Aprile 2012, 17-23
52. Watson C. - Rise of the preprint: how rapid data sharing during COVID-19 has changed science forever. *Nat Med* 28, 2–5 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01654-6> [ultimo accesso, 16 feb. 2023]
53. Valentin S, Decoupes R, Lancelot R, Roche M. - Animal disease surveillance: How to represent textual data for classifying epidemiological information. *Prev Vet Med*. 2023 Jul;216:105932. doi: 10.1016/j.prevetmed.2023.105932. Epub 2023 May 12. PMID: 37247579. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016758772300096X?via%3Dihub> [ultimo accesso, 29 giu. 2023]
54. Decreto Legislativo 22 maggio 1999, n. 196 - Attuazione della direttiva 97/12/CE che modifica e aggiorna la direttiva 64/432/CEE relativa ai problemi di polizia sanitaria in materia di scambi intracomunitari di animali delle specie bovina e suina. (GU n.146 del 24-6-1999 - Suppl. Ordinario n. 120) [ultimo accesso, 12 feb. 2023]
55. Barberio A, Pozzato N, Catania S. - La diagnosi di aborto infettivo nella specie bovina -<https://www.izsvenezie.it/documenti/comunicazione/materiale-editoriale/2-manuali/veterinaria/lg-vet1-aborto-infettivo.pdf> [ultimo accesso, 12 feb. 2023]
56. Important Updates to ProMED – 14 Jul 2023 - <https://isid.org/futureofProMED/>
57. Proposta di decisione del Consiglio che instaura un sistema comunitario di rapido scambio delle informazioni sui pericoli connessi con l'uso dei prodotti di consumo - Gazzetta ufficiale delle Comunità europee 22.12.79 [C 321/7] - <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:51979PC0725&from=IT> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
58. Making sure your food is safe since 1979 – [Rasff] - [https://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/rasff\\_ti](https://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/rasff_ti)

- meline.pdf [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
59. Terrorists Poison Israeli Oranges Terrorists Poison Israeli Oranges By Dusko Doder - The Washington Post - February 2, 1978 <https://www.washingtonpost.com/archive/politics/1978/02/02/terrorists-poison-israeli-oranges/5650c62a-7ef2-497d-9b20-c47d4376c908/> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  60. Sabotaggi alimentari: 25 anni di paure – Corriere della Sera.it - 04 dicembre 2003 - [https://www.corriere.it/Primo\\_Piano/Cronache/2003/12\\_Dicembre/04/sabotaggialimentari.shtml](https://www.corriere.it/Primo_Piano/Cronache/2003/12_Dicembre/04/sabotaggialimentari.shtml) [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  61. Acqua avvelenata, altri casi aumenta la psicosi in tutta Italia – Repubblica.it - 04 gennaio 2003 - <https://www.repubblica.it/2003/1/sezioni/cronaca/avvelenatore/veronese/veronese.html> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  62. Decisione del Consiglio n. 84/133/CEE del 02/03/1984, in GUCE n. L 70 del 13/03/1984 p.16
  63. Regolamento [CE] n. 178/2002 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 28 gennaio 2002, che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l’Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare GU L 31 del 1.2.2002 art. 50-52
  64. Comunicazione della Commissione sulle reti di sorveglianza delle malattie trasmissibili nella Comunità europea - Proposta di decisione del Parlamento Europeo e del Consiglio recante istituzione di una rete di sorveglianza epidemiologica e di controllo delle malattie trasmissibili nella Comunità europea - Bruxelles, 07.03.1996 COM[96] 78 def. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:51996DC0078&from=EN> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  65. Weinberg J, Nohynek H, Giesecke J. - Development of a European electronic network on communicable diseases - the IDA-HSSCD programme. Euro Surveill. 1997;2(7):pii=165. <https://doi.org/10.2807/esm.02.07.00165-en> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  66. Outbreak of Ebola Viral Hemorrhagic Fever -- Zaire, 1995 - <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00037078.htm> [ultimo accesso: 20 gen. 2023]
  67. Proposta di DECISIONE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO recante istituzione di una rete di sorveglianza epidemiologica e di controllo delle malattie trasmissibili nella Comunità europea COM/96/0078 DEF - COD 96/0052 - Gazzetta ufficiale n. C 123 del 26/04/1996 pag. 0010 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:51996PC0078&from=IT> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  68. The European Surveillance System (TESSy) - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessey> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  69. EpiPulse - the European surveillance portal for infectious diseases - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epipulse-european-surveillance-portal-infectious-diseases> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  70. Disease surveillance reports - <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/surveillance-and-disease-data/disease-surveillance-reports> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  71. Decisione N. 2119/98/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 24 settembre 1998 che istituisce una rete di sorveglianza epidemiologica e di controllo delle malattie trasmissibili nella Comunità <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998D2119:20090807:IT:PDF> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  72. Ternhag A, Tegnell A, Lesko B, Skaerlund K, Penttinen P. - Basic Surveillance Network, a European database for surveillance data on infectious diseases. Euro Surveill. 2004;9(7): pii=472. <https://doi.org/10.2807/esm.09.07.00472-en> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  73. Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 ottobre 2013, relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 2119/98/CE - GU L 293 del 5.11.2013, pp. 1–15
  74. Decisione della Commissione del 22 dicembre 1999 relativa alle malattie trasmissibili da inserire progressivamente nella rete comunitaria in forza della decisione n. 2119/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000D0096-20071228&from=CS> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  75. Decisione 2007/875/CE della Commissione del 18 dicembre 2007 L344 2007
  76. Decisione di esecuzione (UE) 2018/945 della Commissione, del 22 giugno 2018, relativa alle malattie trasmissibili e ai problemi sanitari speciali connessi da incorporare nella sorveglianza epidemiologica, nonché alle pertinenti definizioni di caso - GU L 170 del 6.7.2018, pagg. 1–74
  77. Decreto 22 luglio 2022 - Modifica del decreto 7 marzo 2022 concernente il Sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL). (22A05009) (GU Serie Generale n.208 del 06-09-2022)
  78. WHO - Multi-country monkeypox outbreak: situation update 27 June 2022 - <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396#:~:text=Since%201%20January%20and%20as,new%20countries%20have%20reported%20cases.> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  79. Terrestrial Animal Health Code (2023) - <https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/>
  80. World Animal Health Information System WOA-H-WAHIS portal: Animal Health Data -<https://www.WOAH.int/en/what-we-do/animal-health-and-welfare/disease-data-collection/world-animal-health-information-system/> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  81. Animal Disease Information System (ADIS) - [https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/animal-disease-information-system-adis\\_it#:~:text=The%20EU%20Animal%20Diseases%20Information,precedentELT%E2%80%A2%E2%80%A2%E2%80%A2.](https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/animal-disease-information-system-adis_it#:~:text=The%20EU%20Animal%20Diseases%20Information,precedentELT%E2%80%A2%E2%80%A2%E2%80%A2.) [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  82. Brown R, Crowcroft N, Morgan D, Eglin R. - Transfusion associated West Nile virus infection: implications for Europe. Euro Surveill 2003;7(34):pii=2278 - <https://doi.org/10.2807/esw.07.34.02278-en> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]

83. Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle Arbovirosi (PNA) 2020-2025 [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2947\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2947_allegato.pdf) [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
84. Gossner CM, Marrama L, Carson M, Allerberger F, Calistri P, Dilaveris D, Lecollinet S, Morgan D, Nowotny N, Paty MC, Pervanidou D, Rizzo C, Roberts H, Schmolli F, Van Bortel W, Gervelmeyer A. - West Nile virus surveillance in Europe: moving towards an integrated animal-human-vector approach. *Euro Surveill.* 2017;22(18):pii=30526. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.18.30526> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
85. Febbre West Nile - Archivio 2016 - <https://www.epicentro.iss.it/westnile/2016> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
86. Piano Nazionale integrato di sorveglianza e risposta al virus della WN 2016 - <https://www.resolveveneto.it/wp-content/uploads/2016/08/Piano-WND-2016.pdf> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
87. Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle Arbovirosi 2020-2025 [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2947\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2947_allegato.pdf) [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
88. National Syndromic Surveillance Program (NSSP) - <https://www.cdc.gov/nssp/index.html> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
89. Goodman RA, Buehler JW, Koplan JP. - The epidemiologic field investigation: science and judgment in public health practice. *American Journal of Epidemiology.* 1990;132(1):9–16. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115647 [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
90. Fitzpatrick F, Doherty A, Lacey G. - Using artificial intelligence in infection prevention. *Current Treatment Options in Infectious Diseases.* 2020;12(2):135–144. doi: 10.1007/s40506-020-00216-7 [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
91. Brownstein JS, Rader B, Astley CM, Tian H. -Advances in Artificial Intelligence for Infectious-Disease Surveillance. *N Engl J Med.* 2023 Apr 27;388(17):1597-1607. doi: 10.1056/NEJMra2119215. PMID: 37099342. [ultimo accesso, 7 mag. 2023]
92. Blauer B, Brownstein JS, Gardner L, Kraemer MU, Leiva Rioja ZB, Mathieu E, Redies I, Morgan OW. -Innovative platforms for data aggregation, linkage and analysis in the context of pandemic and epidemic intelligence. *Euro Surveill.* 2023;28(24):pii=2200860 . <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.24.2200860>
93. Twisselmann B. - WHO and the Global Outbreak and Response Network: coordinated surveillance to combat infectious diseases. *Euro Surveill.* 2002;6(3):pii=2009. <https://doi.org/10.2807/esw.06.03.02009-en> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
94. The Journal of InfectiousDiseases - Volume 214, Issue suppl\_4, December 2016 - Big Data for Infectious Disease Surveillance and Modeling - [https://academic.oup.com/jid/issue/214/suppl\\_4](https://academic.oup.com/jid/issue/214/suppl_4) [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
95. Zhang Q. - Data science approaches to infectious disease surveillance. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2022 Jan 10;380(2214):20210115. doi: 10.1098/rsta.2021.0115. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34802266; PMCID: PMC8607141 [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
96. Alqaissi EY, Alotaibi FS, Ramzan MS. - Modern Machine-Learning Predictive Models for Diagnosing Infectious Diseases. *Comput Math Methods Med.* 2022 Jun 9;2022:6902321. doi: 10.1155/2022/6902321. PMID: 35693267; PMCID: PMC9185172. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
97. Zhang Q, Gao J, Wu JT, Cao Z, Dajun Zeng D. - Data science approaches to confronting the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2022 Jan 10;380(2214):20210127. doi: 10.1098/rsta.2021.0127. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34802267; PMCID: PMC8607150. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
98. Rapporti ISTISAN - 17/21 - Il contributo della sorveglianza digitale alla sorveglianza delle malattie infettive in Italia, 2007-2017. Flavia Riccardo, Martina Del Manso, Maria Grazia Caporali, et al. - <https://www.iss.it/rapporti-istisan> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
99. Simonsen L, Gog JR, Olson D, Viboud C. - Infectious Disease Surveillance in the Big Data Era: Towards Faster and Locally Relevant Systems, *The Journal of Infectious Diseases, Volume 214, Issue suppl\_4, dicembre 2016, Pagine S380-S385*, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw376> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
100. Merlo I, Crea M, Berta P, Ieva F, Carle F, Rea F, Porcu G, Savaré L, De Maio R, Villa M, Cereda D, Leoni O, Bortolan F, Sechi GM, Bella A, Pezzotti P, Brusaferrero S, Blangiardo GC, Fedeli M, Corrao G. - Italian Alert\_CoV Project group. Detecting early signals of COVID-19 outbreaks in 2020 in small areas by monitoring healthcare utilisation databases: first lessons learned from the Italian Alert\_CoV project. *Euro Surveill.* 2023 Jan;28(1):2200366. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200366. PMID: 36695448; PMCID: PMC9817206. [ultimo accesso, 11 ago. 2023]
101. European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council: A European Health Data Space: harnessing the power of health data for people, patients and innovation. Strasbourg: European Commission; 3 May 2022. Available from: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-05/com\\_2022-196\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-05/com_2022-196_en.pdf) [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
102. Togami E, Griffith B, Mahran M, Nezu IH, Mirembe BB, Kaasik-Aaslav K, Alexandrova-Ezerska L, Babu A, Sedai TR, Kato M, Abbas H, Sadek M, Nabeth P, MacDonald LE, Hernández-García L, Pires J, Ildefonso S, Stephen M, Lee TM, Impouma B, Matsui T, Moon S, Phenxay M, Biaukula V, Ochirpurev A, Schnitzler J, Fontaine J, Djordjevic I, Brindle H, Kolmer J, McMenamin M, Peron E, Kassamali Z, Greene-Cramer B, Hamblion E, Abdelmalik P, Pavlin BI, Mahamud AR, Morgan O. - The World Health Organization's public health intelligence activities during the COVID-19 pandemic response, December 2019 to December 2021. *Euro Surveill.* 2022;27(49):pii=2200142. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.49.2200142> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
103. Fanelli A, Schnitzler JC, De Nardi M, Donachie A, Capua I, Lanave G, Buonavoglia D, Caceres-Soto P, Tizzani P. - Epidemic intelligence data of Crimean-Congo haemorrhagic fever, European Region, 2012 to 2022: a

- new opportunity for risk mapping of neglected diseases. *Euro Surveill.* 2023;28(16):pii=2200542. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.16.2200542> [ultimo accesso, 7 mag. 2023]
104. Joint Research Centre. Institute for the Protection and the Security of the Citizen. Linge J, Belyaeva J, Mantero J. How to maximise event-based surveillance web-systems: the example of ECDC/JRC collaboration to improve the performance of MedISys. Luxembourg: Publications Office of the European Union; May 2011. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2788/69804> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  105. Conti K, Desai S, Stawicki SP, Papadimos TJ. - The Evolving Interplay between Social Media and International Health Security: A Point of View. In Stawicki, S. P., Firstenberg, M. S. , Galwankar, S. C. , Izurieta, R. , Papadimos, T. , editors. *Contemporary Developments and Perspectives: in International Health Security - Volume 1* [Internet]. London: IntechOpen; 2020 [cited 2022 Nov 02]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/72906> doi: 10.5772/intechopen.93215 [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  106. Zhang Q, Gao J, Wu JT, Cao Z, Dajun Zeng D. - Data science approaches to confronting the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2022 Jan 10;380(2214):20210127. doi: 10.1098/rsta.2021.0127. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34802267; PMCID: PMC8607150. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  107. Pozzato N, D'Este L, Gagliazzo L, Vascellari M, Cocchi M, Agnoletti F, Bano L, Barberio A, Dellamaria D, Gobbo F, Schiavon E, Tavella A, Trevisiol K, Viel L, Vio D, Catania S, Vicenzoni G. - Business intelligence tools to optimize the appropriateness of the diagnostic process for clinical and epidemiologic purposes in a multicenter veterinary pathology service. *J Vet Diagn Invest.* 2021 May;33(3):439-447. doi: 10.1177/10406387211003163. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33769152; PMCID: PMC8120072. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  108. Dunne WM Jr, Pinckard JK, Hooper LV. Clinical microbiology in the year 2025. *J Clin Microbiol.* 2002 Nov;40(11):3889-93. doi: 10.1128/JCM.40.11.3889-3893.2002. PMID: 12409347; PMCID: PMC139721. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.11.3889-3893.2002> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  109. Fournier PE, Drancourt M, Colson P, Rolain JM, La Scola B, Raoult D. - Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. *Nat Rev Microbiol.* 2013 Aug;11(8):574-85. doi: 10.1038/nrmicro3068. PMID: 24020074; PMCID: PMC7097238. [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  110. Hedlund, B.P., Chuvochina, M., Hugenholtz, P. et al. SeqCode: a nomenclatural code for prokaryotes described from sequence data. *Nat Microbiol* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01214-9> [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  111. Halabi S, Wilder R, Gostin LO, Hurtado ML. - Sharing Pathogen Genomic Sequence Data - Toward Effective Pandemic Prevention, Preparedness, and Response. *N Engl J Med.* 2023 Jun 29;388(26):2401-2404. doi: 10.1056/NEJMp2304214. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37356026. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2304214>. [ultimo accesso, 3 lug. 2023]
  112. Baker, S.R., et al., The unprecedented stock market reaction to COVID-19. *The Review of Asset Pricing Studies*, 2020. [https://bfj.uchicago.edu/wp-content/uploads/BFI\\_White-Paper\\_Davis\\_3.2020.pdf](https://bfj.uchicago.edu/wp-content/uploads/BFI_White-Paper_Davis_3.2020.pdf) [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  113. Zaman, K.T.; Islam, H.; Khan, A.N.; Shweta, D.S.; Rahman, A.; Masud, J.; Araf, Y.; Sarkar, B.; Ullah, M.A. COVID-19 Pandemic Burden on Global Economy: A Paradigm Shift. *Preprints* 2020, 2020050461 (doi: 10.20944/preprints202005.0461.v2) [ultimo accesso, 20 gen. 2023]
  114. Sandra Gallina . Preparare l'Europa alle future minacce e crisi sanitarie: l'Unione europea della sanità. *Euro Sorveglianza.* 2023;28(5):pii=2300066 - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.5.2300066> [ultimo accesso, 23 feb. 2023]
  115. Eurosurveillance editorial team. Using the rear-view mirror to look forward. *Euro Surveill.* 2023;28(2) :pii=220112e - <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.2.220112e> [ultimo accesso, 24 mar. 2023]
  116. Preparing Europe for future health threats and crises – the European Health Emergency and Preparedness Authority; improving EU preparedness and response in the area of medical countermeasures. *Euro Surveill.* 2022;27(47): pii=2200893. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.47.2200893> [ultimo accesso: 20 gen. 2023]

## Glossario dei termini inseriti nel libro

*Agente eziologico*: agente responsabile della malattia

*A/H1N1p*: virus influenzale tipo A pandemico conosciuto anche come influenza suina

*Ambienti antropici*: ambiente dove vive l'uomo con gli animali domestici

*Ambienti edafici*: che hanno un rapporto col terreno

*Anticorpi IgM*: sono la prima risposta immunitaria nei confronti di una infezione

*Antropocene*: termine proposto per definire l'attuale epoca geologica

*Antropogenico*: termine utilizzato per indicare i cambiamenti causati da interventi umani

*Artropodi vettori*: sono un gruppo di animali invertebrati, ne fanno parte insetti, zecche, ragni, acari, che sono in grado di trasmettere alcuni agenti patogeni

*Arbovirosi*: sono zoonosi causate da virus trasmessi da vettori artropodi

*AWaRe*: classificazione degli antibiotici - Access, Watch, Reserve - Access: antibiotici che hanno uno spettro di attività ristretto e un buon profilo di sicurezza - Watch: antibiotici a spettro d'azione più ampio, raccomandati come opzioni di prima scelta solo per particolari condizioni cliniche - Reserve: antibiotici da riservare al trattamento delle infezioni da germi multiresistenti.

*Carry over*: è un fenomeno che può accadere quando nello stesso impianto di produzione di mangimi si utilizza la stessa linea per produrre consecutivamente prodotti diversi. In questo caso i mangimi prodotti per secondi possono presentare tracce del mangime precedente

*Blind Spotting*: Operazione di manipolazione deliberata delle notizie

*BSE*: Encefalopatia Spongiforme Bovina

*BT*: Bluetongue o febbre catarrale degli ovini

*Caso indice*: è il primo caso accertato in un focolaio epidemico

*Ceppo SARS-CoV-2 ancestrale*: ceppo di virus che ha generato il primo focolaio di malattia

*Clade*: stipiti virali o ceppi virali che derivano da un antenato comune

*Cluster*: gruppo di casi di una stessa patologia verificatisi in una data zona e periodo

*CNN*: acronimo di Cable News Network - emittente televisiva statunitense

*Contact Tracing*: rintraccio delle persone che hanno avuto un contatto con una persona infetta

*Delta ( $\Delta$ )*: indica una variazione o differenza tra valori matematici

*DIVA (strategia)*: Differentiating Infected from Vaccinated Animals - strumento che permette di distinguere gli animali che hanno avuto l'infezione da quelli che sono stati vaccinati

*DOP*: Denominazione di Origine Protetta

*DPCM*: Decreto Presidente del Consiglio dei Ministri

*DPI*: Dispositivi di Protezione Individuale

*Eziologia*: causa di una determinata patologia

*Filogenesi*: processo di ricostruzione della parentela evolutiva tra gruppi di organismi

*Endemica*: malattia costantemente presente in una popolazione o territorio

*Epidemia*: evento inatteso di diffusione di un patogeno in una popolazione umana

*Epizootia*: evento inatteso di diffusione di un patogeno in una popolazione animale

*Fagotipizzazione*: metodica che permette di differenziare i vari sierotipi di batteri in sottotipi detti fagotipi in base alla diversa sensibilità nei confronti di un pannello di batteriofagi

*Gatekeeping*: Attività di controllo delle informazioni prima della loro diffusione

*Gold Standard*: Metodica riconosciuta come “vera” condizione ed utilizzata come riferimento di confronto per valutare le prestazioni di un test diagnostico in esame

*HACCP*: Hazard Analysis and Critical Control Points, è un metodo di autocontrollo che analizza tutto il processo di produzione di un alimento individuando i rischi associati

*HPAI*: High Pathogenicity Avian Influenza - Influenza Aviaria ad Alta Patogenicità

*ILI*: Influenza-Like Illness - infezione respiratoria acuta simile all’influenza

*Immunità di gregge*: teoria che ipotizza un rallentamento della diffusione delle epidemie quando il numero di individui suscettibili scende sotto la soglia necessaria a consentire la trasmissione del patogeno

*Immunofluorescenza Indiretta (IFI)*: tecnica per rilevare in un campione la presenza di specifici anticorpi legati a un marcatore fluorescente

*Indice di conversione alimentare*: è un parametro che misura la capacità di un animale nel trasformare l’alimento ingerito in aumento di peso corporeo

*Incremento ponderale giornaliero*: corrisponde all’aumento del peso vivo dell’animale nell’unità di tempo

*Infodemia*: Circolazione di una quantità eccessiva di informazioni

*Intelligenza artificiale*: strumento in grado di elaborare, attraverso strumenti informatici, un’ingente mole di dati trasformandoli in informazioni

*ISS*: Istituto Superiore di Sanità

*IZS*: Gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali rappresentano lo strumento operativo del Ministero della Salute e delle Regioni e Province autonome per eseguire: la sorveglianza epidemiologica, la ricerca sperimentale, la formazione del personale, l’esecuzione della diagnostica nell’ambito della sanità animale e nel controllo ufficiale degli alimenti.

*Laboratori di classe III*: strutture dotate di accessi controllati, ambiente in pressione negativa, sistemi di filtraggio dell’aria e speciali dispositivi di sicurezza

*Lineaggio (lineage)*: gruppo di virus strettamente correlati con un antenato comune.

*Lock down*: blocco delle attività

*LPAI*: Low Pathogenicity Avian Influenza - Influenzale Aviaria a Bassa Patogenicità

*Metanalisi*: è una tecnica che attraverso l'analisi e la comparazione di articoli scientifici permette di esprimere un giudizio nei confronti di un quesito clinico

*Metagenomica*: metodica molecolare che applica il sequenziamento del genoma

*Microbiota*: è l'insieme dei microorganismi che convivono con l'organismo

*MIC*: Minima Concentrazione Inibente. Indica la concentrazione più bassa di un antimicrobico in grado di inibire la crescita di un determinato batterio

*Mixing vessel*: animale in cui si verifica una coinfezione da parte di due virus diversi che riassortandosi possono generare un nuovo virus

*MRSA*: Staphylococcus aureus Meticillino Resistente

*NDM-1*: New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 gene – gene che trasmette la resistenza nei confronti dei Carbapenemi

*Overwintering*: superamento del periodo invernale (riferito ad un patogeno)

*Panzootia*: è una malattia infettiva degli animali che si diffonde in vaste regioni ed equivale alla pandemia che si verifica nella popolazione umana

*Patognomonic*: sintomi e lesioni associate univocamente ad una malattia

*Paucisintomatici*: individui che manifestano solo sintomi lievi

*Peer Review*: valutazione critica di un articolo da parte di specialisti prima della pubblicazione

*Preprinting*: è una versione di un documento accademico o scientifico che precede la revisione formale (Peer review) necessaria alla pubblicazione in una rivista scientifica sottoposta a revisione paritaria

*Preview*: anteprima

*Periodo finestra*: tempo che intercorre tra l'infezione e la manifestazione dei sintomi

*Point-of-care (PoC)*: analisi diagnostica svolta in prossimità del sito di cura e di assistenza del paziente

*PHEIC*: Public Health Emergency of International Concern. Emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale

*PrP*: Proteina Prionica

$R_0$ : Numero Riproduttivo di Base. Numero medio di infezioni secondarie prodotte in una popolazione, all'inizio dell'epidemia cioè al tempo 0, da ciascun individuo/animale infetto

$R_t$ : Numero Riproduttivo di Base. Numero medio di infezioni secondarie prodotte in una popolazione, in tutti gli istanti successivi al tempo 0

*Reservoir*: Ospite “serbatoio” animale dove un agente patogeno può vivere normalmente e si moltiplica, talvolta senza provocare malattia clinicamente evidente.

Questo ospite rappresenta una fonte di infezione per altri animali e per l'uomo

*Resistoma*: geni di resistenza presenti nell'ambiente

*RSA*: Residenza Sanitaria Assistenziale. È una residenza per anziani e adulti *non autosufficienti*

*SPS (Sanitary and Phytosanitary Agreement)*: regolamento che contiene le misure sanitarie e fitosanitarie che possono, direttamente o indirettamente, incidere sul commercio internazionale

*SARI*: Severe Acute Respiratory Infections

*SARS*: Severe Acute Respiratory Syndrome

*SARS-CoV-1*: coronavirus tipo 1 responsabile della sindrome respiratoria acuta (SARS)

*SARS-Cov-2*: coronavirus tipo 2 responsabile della sindrome respiratoria acuta (Covid-19)

*Screening Sindromico*: sorveglianza sui casi con sintomi di malattia

*Screening con Termo-Scanner*: sorveglianza attraverso la misurazione della temperatura corporea

*Spillover*: “salto di specie” è un processo naturale per cui un patogeno degli animali diventa in grado di infettare, riprodursi e trasmettersi all'interno della specie umana

*Spillback*: processo inverso dello spillover ovvero indica il “salto” del patogeno dall'uomo agli animali

*Terapia di massa*: indica la terapia di un intero gruppo di animali all'interno di un allevamento somministrando il farmaco con il mangime o con l'acqua di abbeverata

*Terapia per os*: somministrazione del farmaco per via orale nell'acqua da bere o nel mangime

*UE*: Unione Europea

*UE/SEE*: Unione Europea e Spazio Economico Europeo

*Valore Predittivo Negativo del Test*: Probabilità che una persona/animale risultata negativa al test sia veramente negativa

*Vettore biologico*: La trasmissione attraverso un vettore biologica richiede che i patogeni abbiano un ciclo di sviluppo o moltiplicazione nel corpo del vettore prima di essere trasmessi all'ospite

*Vettore meccanico*: i patogeni sono trasmessi all'ospite passivamente in quanto non è richiesto un ciclo di sviluppo o moltiplicazione nel corpo del vettore

*vCJD*: variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob

*Viremia*: Presenza del virus nel circolo ematico

*Zoonosi*: sono malattie causate da agenti trasmessi per via diretta o indiretta, dagli animali all'uomo.

*Isoforma proteica*: indica una variazione di struttura di una proteina fisiologicamente conosciuta

*Unione Europea*

- ADIS: Animal Diseases Information System – è uno strumento di gestione delle malattie che garantisce la notifica immediata dei messaggi di allerta e informazioni dettagliate sui focolai delle malattie animali più rilevanti nei Paesi collegati all'applicazione. [https://food.ec.europa.eu/animals/animal-diseases/animal-disease-information-system-adis\\_en](https://food.ec.europa.eu/animals/animal-diseases/animal-disease-information-system-adis_en)
- Animal Disease Information System (ADNS-ADIS): [https://food.ec.europa.eu/animals/animal-diseases/animal-disease-information-system-adis\\_en](https://food.ec.europa.eu/animals/animal-diseases/animal-disease-information-system-adis_en)
- European Food Safety Authority <https://www.efsa.europa.eu/en>
- EARS-netS: European Antibiotic Resistance Surveillance Network <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>
- ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control – Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie - Agenzia dell'Unione Europea con sede a Stoccolma (Svezia) <https://www.ecdc.europa.eu/en>
- EFSA: Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare. Questa Agenzia fornisce consulenza scientifica indipendente e trasparente ai responsabili politici, attraverso la cooperazione con i propri partner e in un dialogo aperto con la società. <https://www.efsa.europa.eu/en>
- EMA: European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/reflection-paper>
- EpiPulse - the European surveillance portal for infectious diseases - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epipulse-european-surveillance-portal-infectious-diseases>
- ESVAC: European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>
- Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea: <https://eur-lex.europa.eu/oj/direct-access.html?locale=it>
- Rasff (Rapid Alert System for Food and Feed): [https://food.ec.europa.eu/safety/rasff\\_en](https://food.ec.europa.eu/safety/rasff_en)
- The European Surveillance System (TESSy) - <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy>
- Unione Europea: [https://european-union.europa.eu/index\\_it](https://european-union.europa.eu/index_it)

### *Organizzazioni nazionali*

- ARPA: Agenzia Regionale Protezione Ambientale <https://www.arpa.veneto.it/>
- Assica: Associazione degli industriali delle carni e dei salumi <https://www.assica.it/>
- Istituto Superiore di Sanità <https://www.iss.it/>
- ISPRA: Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale <https://www.isprambiente.gov.it/it>
- ISTAT: <https://www.istat.it/>
- II.ZZ.SS (Istituti Zooprofilattici Sperimentali): [https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?area=sicurezzaAlimentare&cid=760&lingua=italiano&menu=vuoto](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?area=sicurezzaAlimentare&cid=760&lingua=italiano&menu=vuoto)
- Gazzetta Ufficiale Repubblica Italiana: [https://www.gazzettaufficiale.it/Gazzetta Ufficiale](https://www.gazzettaufficiale.it/Gazzetta_Ufficiale)
- Ministero della Salute: <https://www.salute.gov.it/portale/home.html>

### *Principali organizzazioni internazionali*

- AHAW: Animal Health and Welfare - <https://www.woah.org/en/what-we-do/animal-health-and-welfare/animal-welfare/>
- FAO: Food and Agriculture Organization <https://www.fao.org/home/en>
- FDA: Food and Drug Administration <https://www.fda.gov/>
- FIL/IDF: Fédération Internationale de Laiterie / International Dairy Federation <https://fil-idf.org/>
- International Organization for Migration (IOM): <https://www.iom.int/>
- GISRS - Global Influenza Surveillance and Response System - è un sistema globale di sorveglianza, preparazione e risposta all'influenza stagionale, pandemica e zoonotica - <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>
- Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC): <https://www.ipcc.ch/>
- OHHLEP: One Health High-Level Expert Panel - Gruppo consultivo One Health <https://www.who.int/groups/one-health-high-level-expert-panel/members>
- Organizzazione Internazionale per le Migrazioni (OIM): <https://italy.iom.int/it>
- UNEA - United Nations Environment Assembly <https://sustainabledevelopment.un.org/partnerships/unea>
- UNEP: Programma delle Nazioni Unite per l'ambiente <https://www.unep.org/>
- USA: Stati Uniti d'America

- UNHCR: Agenzia ONU per i Rifugiati <https://www.unhcr.org/it/>
- WHO: World Health Organization <https://www.who.int/>
- WOAH: Organizzazione Mondiale della Sanità Animale (O.I.E. Office International des Epizooties): <https://www.woah.org/en/home/>
- World Meteorological Organization (WMO) <https://public.wmo.int/en>
- World Trade Organization (WTO): <https://www.wto.org/>
- World Tourism Organization: <https://www.unwto.org/>

*Altri siti di interesse*

- AWaRe classification: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>
- Global Burden of Disease: <https://www.healthdata.org/>
- GISAIID: piattaforma che promuove la rapida condivisione delle sequenze genomiche di tutti i virus influenzali e del Covid-19 - <https://gisaid.org/>
- Noronet: network che raccoglie i casi di Food-Borne Viruses in Europa - <https://www.rivm.nl/en/noronet>
- ProMED: programma per il Monitoraggio delle Malattie Emergenti. <https://ProMEDmail.org/>
- Pubmed: motore di ricerca di articoli scientifici. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- National CJD Surveillance Unit: <https://www.cjd.ed.ac.uk/>
- Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC): <https://discovery.nationalarchives.gov.uk/details/r/C16885>
- World Animal Health Information System (WAHIS): portale che fornisce informazioni sulla situazione sanitaria degli animali - <https://www.woah.org/en/what-we-do/animal-health-and-welfare/disease-data-collection/world-animal-health-information-system/>

