



UNIMORE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Dipartimento di Scienze della Vita

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Farmacia

L' APPROCCIO ONE HEALTH NELLA LOTTA ALLA RESISTENZA ANTIMICROBICA

Relatore

Prof. Emilia CASELLI

Tesi compilativa

di Laurea Magistrale in Farmacia di:

Akossiwa Brinda Joelle ADJEH

Anno Accademico 2024/2025

*Et bien oui, ceci est la fin d'un long parcours mais aussi le debut d'un autre,
j'y suis arriver grace:*

*Ai "no Brinda non mollare", "esce vai a camminare, fai una pausa ma non mollare", "non
mollare, mi raccomando" della mia relatrice E.C.*

*Aux "tu peux le faire", "tu vas y arriver", "je crois en toi", "je t'admire beaucoup", "je suis fier
de toi", "la prochaine fois sera la bonne", "je n'avais aucun doute" de Dlaumor:*

Ai numerosi "ce la puoi fare" di Mawiii.

Ai miei fratelli, Claudia e Lionel, i clown personali che la vita mi ha regalato.

Ai miei genitori, che mi hanno dato quello che avevano.

*A toutes ces personnes qui ont porté en silence le poids des responsabilités, parce qu'elles se
devaient d'être fortes.*

Fortifiez-vous et ayez du courage!

Ne craignez point et ne soyez point effrayés devant eux;

Car l'Eternel, ton Dieu, marchera lui-meme avec toi,

il ne te délaissera point, il ne t'abandonnera point. Dt 31:6

Louez l'Eternel, car il est bon,

car sa misericorde dure a toujours. Ps 136:1

Indice

Abstract.....	4
1. Introduzione, Origine e Definizione dell'One health.....	5
1.1 L'approccio One Health.....	6
2. Meccanismi della resistenza e dimensione ambientale.....	8
2.1 Sviluppo della resistenza e suoi meccanismi di diffusione.....	8
2.1.1 La selezione.....	10
2.1.2 La co-selezione.....	11
2.1.3 La cross-selezione.....	11
2.2 Fonti di inquinamento antimicrobico.....	12
2.3 AMR e le tre crisi globali.....	14
2.4 Vettori ambientali: acqua, suolo, aria, migrazioni, turismo.....	15
2.4.1 L'acqua.....	15
2.4.2 Il suolo.....	15
2.4.3 L'aria.....	15
2.4.4 La fauna selvatica e le migrazioni.....	16
2.4.5 La mobilità umana e il trasporto di merci.....	16
3. Contributo degli animali alla resistenza agli antibiotici (AMR).....	16
3.1 Uso dell'antibiotico negli animali da allevamento: metafilassi, profilassi e AGP. 17	
3.2 Uso degli antibiotici in animali da allevamento e aumento dell'AMR.....	21
3.2.1 L'antibiotico come promotore di crescita (AGP)......	23
3.1.2. La quantità di antibiotici negli allevamenti.....	27
3.1.3. Classi di antibiotici e uso in allevamento.....	29
3.3. La dimensione One Health dell'uso di antibiotici in allevamento.....	32
3.4. Uso degli antibiotici negli animali da compagnia: ruolo del veterinario e del proprietario.....	33
4. Conclusioni.....	35
Bibliografia.....	37

Abstract

La resistenza antimicrobica (AMR) rappresenta una delle principali minacce globali per la salute pubblica, con un impatto crescente su sistemi sanitari, economie e sicurezza alimentare. Gli antimicrobici hanno svolto un ruolo fondamentale nel controllo delle malattie infettive in esseri umani, animali e piante; tuttavia, il loro uso improprio ed eccessivo ha favorito l'evoluzione di microrganismi resistenti, rendendo molte infezioni sempre più difficili, se non impossibili, da trattare. Secondo le stime, l'AMR è stata associata a circa cinque milioni di decessi nel 2019 e potrebbe causare fino a 10 milioni di morti annui entro il 2050, con gravi conseguenze economiche e sociali a livello globale.

Tradizionalmente, l'attenzione si è concentrata sugli ambiti clinici e agricoli; tuttavia, evidenze crescenti dimostrano che l'ambiente svolge un ruolo cruciale nello sviluppo, nella trasmissione e nella diffusione della resistenza antimicrobica. L'AMR può essere naturale o acquisita, ma è fortemente accelerata dalla pressione selettiva esercitata dall'uso di antimicrobici e da altri fattori ambientali, come l'inquinamento. Ecosistemi quali acqua, suolo e aria fungono da serbatoi di microrganismi resistenti e geni di resistenza, facilitando la loro diffusione tra specie e ambienti diversi.

Le principali fonti ambientali di AMR includono le acque reflue ospedaliere e urbane, gli scarichi dell'industria farmaceutica, i deflussi agricoli e i rifiuti provenienti da allevamenti intensivi. Questi contengono non solo microrganismi resistenti, ma anche residui di farmaci, metalli pesanti, microplastiche e altri contaminanti che favoriscono la selezione e la proliferazione della resistenza. L'inquinamento persistente, soprattutto nei corsi d'acqua, contribuisce a creare condizioni favorevoli alla diffusione globale dell'AMR.

Il problema è ulteriormente aggravato da fattori socioeconomici quali povertà, scarsa igiene, insufficiente accesso ai servizi sanitari e gestione inadeguata dei rifiuti, che rendono i paesi a basso e medio reddito particolarmente vulnerabili. Inoltre, l'AMR ha implicazioni trasversali che coinvolgono salute umana, animale, vegetale e ambientale, richiedendo un approccio integrato.

Da qui risulta la necessità di un approccio "One Health" che riconosca l'interconnessione tra salute umana, ambientale e animale e l'adozione di strategie coordinate fra diversi settori. Tra le azioni prioritarie figurano il rafforzamento dei sistemi normativi e di governance, il miglioramento della gestione delle acque e dei rifiuti, l'integrazione delle considerazioni

ambientali nei piani nazionali sull'AMR e la promozione di incentivi economici e finanziari sostenibili.

Un'azione globale, coordinata e multidisciplinare è dunque necessaria per ridurre i rischi dell'AMR e affrontare simultaneamente le principali sfide planetarie, tra cui inquinamento, cambiamenti climatici e perdita di biodiversità.

1. Introduzione, Origine e Definizione del One health

La scoperta degli antibiotici negli anni 30' ha rappresentato una delle più importanti conquiste della medicina moderna. Ha rivoluzionato in modo significativo la salute umana, la riduzione della mortalità e così l'aumento dell'aspettativa di vita. Tuttavia, già pochi anni dopo la loro introduzione, è emerso che l'uso degli antibiotici poteva favorire lo sviluppo di meccanismi di resistenza da parte dei batteri (Kirchhelle, 2018).

Nel tempo, la resistenza agli antibiotici è diventata una dei principali problemi critici della salute globale. La progressiva perdita di efficacia di questi farmaci minaccia i progressi raggiunti e rappresenta una sfida crescente per i sistemi sanitari a livello mondiale. O'Neill (2016) nella "*Review on Antimicrobial Resistance*", ha elaborato proiezioni epidemiologiche secondo cui, in assenza di interventi efficaci, le infezioni da batteri resistenti potrebbero causare fino a 10 milioni di morti all'anno entro il 2025.

Di fronte a questa problematica, da anni, diversi attori coinvolti hanno cercato di individuare strategie per contrastare la diffusione della resistenza antimicrobica. In ambito scientifico, ricercatori e chimici si sono impegnati nel migliorare molecole antibiotiche esistenti e nello svilupparne di nuove, con l'obiettivo di superare i meccanismi di resistenza batterica. Parallelamente, le autorità sanitarie e gli enti regolatori hanno introdotto norme sempre più rigorose riguardanti la prescrizione, la distribuzione e l'uso degli antibiotici, al fine di limitare l'impiego inappropriato. In ambito clinico, si è posta una crescente attenzione all'uso razionale degli antibiotici e al rispetto delle linee guida terapeutiche. Successivamente, l'attenzione si è estesa anche all'ambito veterinario: l'uso degli antibiotici in medicina veterinaria e negli allevamenti, quando eccessivo e indiscriminato, può contribuire alla diffusione di batteri resistenti. La natura di questo fenomeno che coinvolge la salute umana, animale e ambientale, ha reso evidente l'insufficienza di soluzioni settoriali.

Soltanto negli ultimi anni però istituzioni internazionali come l'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO), l'Organizzazione Mondiale per la Salute Animale (WOAH), l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura (FAO) e Programma delle Nazioni Unite per l'Ambiente (UNEP), hanno riconosciuto la necessità di un approccio coordinato. Una strategia che non riguardi soltanto l'ambito umano e animale, ma consideri l'ambiente nella sua interezza come protagonista di interventi globali, nasce l'approccio "One Health".

1.1 L'approccio One Health

L'approccio One Health nasce dalla consapevolezza che la salvaguardia della salute umana non può essere efficace se isolata da quella animale e quella ambientale.

Il concetto alla base dell'approccio One Health non è recente. Già nel XIX secolo, studiosi come Rudolf Virchow e William Osler, considerati tra i fondatori della patologia moderna, riconobbero l'esistenza di una stretta relazione tra salute umana e quella animale. Furono i primi ad introdurre il concetto di zoonosi, anticipando una visione integrata della salute oggi formalizzata nell'approccio One Health. Tale approccio rappresenta oggi uno dei pilastri della Antimicrobial stewardship, fondamentale per limitare l'uso inappropriato degli antibiotici e contenere la diffusione delle resistenze. Questa visione fu ulteriormente sviluppata dal veterinario ed epidemiologo Calvin Schwabe, nel corso del XX secolo. Schwabe introdusse il concetto di One Medicine. Egli sosteneva che la separazione tra le due discipline rappresentava un limite nell'affrontare in modo efficace le malattie infettive e parassitarie condivise tra uomo e animali. Nonostante queste intuizioni precoci, per gran parte degli anni 900' la gestione della salute pubblica rimase organizzata secondo un approccio settoriale, con una netta separazione tra ambito umano, veterinario e ambientale.

Il concetto One Health, Il concetto moderno come oggi lo conosciamo, si è sviluppato a partire dai primi anni duemila in seguito alle crisi sanitarie globali. Un primo esempio è rappresentato dalla Sindrome Acuta Respiratoria Grave (SARS), infezione virale causata dal virus SARS- CoV 1, il cui focolaio fu indicato in Cina nel 2002, che si è diffuso nel giro di pochi mesi a 29 paesi in 5 continenti (LAM et al., 2003). Un ulteriore esempio è rappresentato dall'influenza aviaria riapparsa nel 2003, causata dal virus H5N1, che colpiva i volatili e si trasmetteva all'uomo sotto forma di infezioni sporadiche, diffondendosi

anch'essa a livello globale (Trampuz et al., 2004). In entrambi i casi si trattava di zoonosi, la cui rapida propagazione può essere collegata alla globalizzazione dei commerci e dei trasporti e all'intensificazione dei sistemi di allevamento. La portata globale di queste crisi ha indotto le istituzioni a riconoscere l'inadeguatezza di un approccio settoriale nella lotta contro le infezioni. Più recentemente, le infezioni emergenti come l'emergenza covid 19, ha ulteriormente come gli agenti microbici sviluppino resistenze con estrema rapidità e come tali resistenze non conoscano confini geografici.

L'approccio One Health, è definito dalla High-Level Expert Panel on One Health (OHHLEP) “*un approccio integrato e unificante che mira a ottimizzare in modo sostenibile la salute delle persone, degli animali e degli ecosistemi*” riconoscendo che tali ambiti sono profondamente interdipendenti e che le azioni in uno di essi hanno inevitabilmente ripercussioni sugli altri. Tale definizione è adottata dalla cosiddetta Quadripartite Alliance ovvero le quattro grandi organizzazioni precedentemente citate: WHO, WOA, FAO, UNEP.

La Quadripartite Alliance ha elaborato nel 2022 un piano d'azione quadriennale, che definisce un quadro operativo comune per l'implementazione dell'One Health a livello globale, regionale e nazionale. Il quadro operativo si articola in sei aree di intervento:

- Potenziare la capacità dei paesi di rafforzare i sistemi sanitari nell'ambito di un approccio One Health.
- Ridurre i rischi derivanti da epidemie e pandemie zoonotiche emergenti o riemergenti
- Controllare ed eliminare le malattie zoonotiche endemiche, le malattie tropicali neglette o le malattie trasmesse da vettori.
- Rafforzare la valutazione, la gestione e la comunicazione dei rischi per la sicurezza alimentare.
- Contrastare la pandemia silenziosa della resistenza antimicrobica (AMR).
- Migliorare l'integrazione dell'ambiente nell'approccio One Health.

Migliorare l'integrazione dell'ambiente nell'approccio One Health è proprio quello di qui parla il report dell'UNEP elaborato nel 2023 e denominato “*Bracing for Superbugs: Strengthening Environmental action in the One Health response to Antimicrobial resistance*”. Tale report costituisce il filo conduttore del nostro lavoro: se le crisi come la SARS CoV 1 e l'influenza aviaria hanno dimostrato il legame tra l'uomo e l'animale, la resistenza antimicrobica ha rivelato una terza dimensione. Essa è la propagazione dei geni nell'ambiente senza che i batteri siano obbligatoriamente a contatto tra di loro. I frammenti

di DNA si propagano attraverso l'acqua, l'aria, i volatili migratori, e i moderni mezzi di trasporto.

Il presente lavoro, partendo dalla premessa che l'ambiente non sia più un semplice serbatoio ma anche un disseminatore dei ceppi resistenti, si propone di illustrare i meccanismi della resistenza, e le principali vie di diffusione dei geni resistenti nell'ambiente. Viene poi approfondito il ruolo degli animali nello sviluppo e la diffusione della resistenza antimicrobica nell'ambiente. L'obiettivo è di mostrare come la lotta agli AMR non possa limitarsi alla medicina umana o animale ma debba necessariamente includere l'ecosistema nel suo complesso, nella convinzione che la salute globale sia unica non settoriale.

2. Meccanismi della resistenza e dimensione ambientale

2.1 Sviluppo della resistenza e suoi meccanismi di diffusione

La resistenza antimicrobica (AMR) rappresenta un fenomeno evolutivo complesso e dinamico, fortemente influenzato dalle attività umane. Non solo gli antibiotici, ma anche fungicidi, antivirali, antiparassitari, disinfettanti (come sali di ammonio quaternario, cloro e triclosan) e altre sostanze chimiche (biocidi e metalli pesanti come zinco e rame) rilasciati nell'ambiente dall'uomo causano lo sviluppo di resistenza (Graham et al., 2018). I microrganismi resistenti si possono diffondere ed essere trasmessi agli uomini, agli animali, al cibo degli animali, alle piante e all'ambiente selvaggio, proprio per le complesse interconnessioni in natura (Larsson & Flach, 2022).

Quando gli antimicrobici vengono rilasciati nell'ambiente i microrganismi possono sviluppare resistenza attraverso *mutazioni spontanee* oppure mediante *acquisizione di geni di resistenza* (ARGs), che costituiscono il resistoma ambientale (Martinez et al., 2015). Gli ARG sono porzioni di DNA che conferiscono resistenza ad uno o più antimicrobici. Essi possono essere intrinseci, svilupparsi attraverso mutazioni che avvengono durante il processo evolutivo o possono essere acquisiti da microorganismi adiacenti in un processo di trasferimento genico orizzontale (**Figura 1**), sia per coniugazione, trasduzione o trasformazione (Martínez et al., 2015).

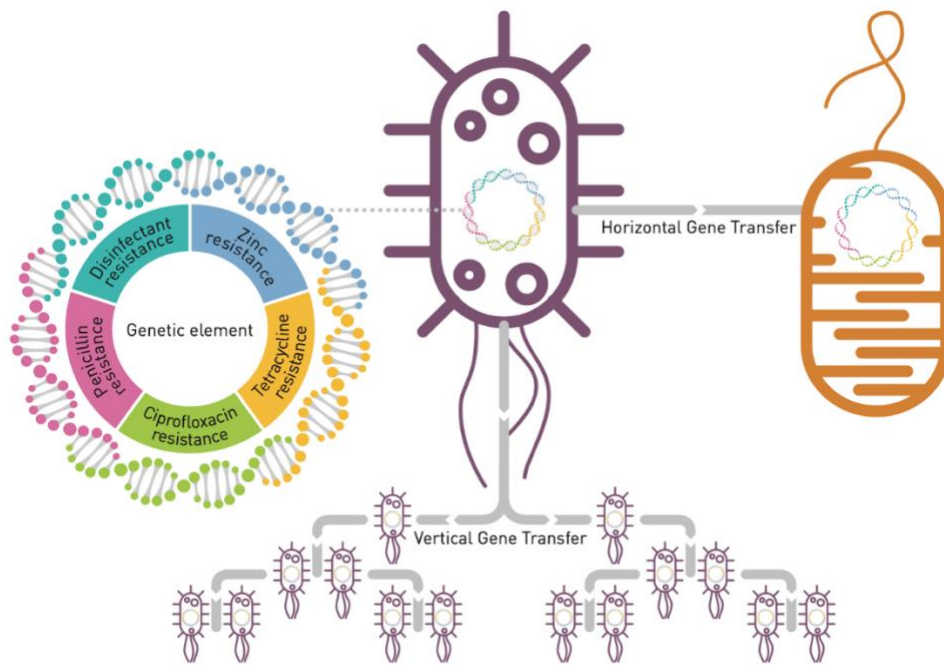


Figure 5
Horizontal and Vertical Gene Transfer

Figura 1: meccanismi di trasferimento genico verticale e orizzontale (da UN (Environment, 2023))

Gli elementi genetici mobili, come plasmidi e trasposoni, svolgono un ruolo cruciale nella mobilizzazione degli ARGs, facilitando la diffusione della resistenza in ambienti complessi (Larsson e Flach, 2022).

Luoghi come i laghi, i fiumi, gli oceani che ricevono più di tutti inquinamento da diverse fonti, sono quelli più ricchi di geni di resistenza. **L'acqua** si prefigura quindi come elemento critico per lo sviluppo e diffusione della resistenza. Le sue proprietà chimico-fisiche come contenuto di ossigeno, pH, disponibilità di nutrienti e temperatura sono anch'essi fattori che influenzano la diffusione della AMR. Inoltre, la presenza di antimicrobici, metalli pesanti e biocidi esercitano una **pressione selettiva** che modifica la composizione della comunità microbica e aumenta la probabilità di mantenimento e trasmissione dei geni di resistenza. In presenza di agenti selettivi i processi di **selezione, co-selezione e cross-selezione** favoriscono la proliferazione dei batteri resistenti, e questi processi sono appunto particolarmente rilevanti in matrici complesse come reflui, sedimenti fluviali e ambienti ricchi di nutrienti. (Bengtsson-Palme & Larsson, 2016); (Pal et al., 2015).

2.1.1 La selezione

Fra questi tre meccanismi, la **selezione** è il meccanismo più intuitivo. In una popolazione batterica esiste una certa variabilità: alcuni batteri sono sensibili a un antibiotico, altri hanno già una mutazione o un gene che li rende meno sensibili o resistenti. Quando l'antibiotico è presente, i batteri sensibili vengono inibiti o eliminati, mentre quelli resistenti sopravvivono e si moltiplicano. Di conseguenza, con il tempo, la quota di batteri resistenti aumenta. È importante sottolineare come la trasmissione e la selezione della resistenza possono verificarsi anche quando la concentrazione antimicrobica o di altri agenti chimici è da **10 a 1.000 volte inferiore** rispetto a quella usata in terapia. In pratica, l'antibiotico non "crea" direttamente il gene di resistenza: **seleziona** i microrganismi che quel gene lo possiedono già, oppure quelli in cui una mutazione vantaggiosa è comparsa spontaneamente. In sostanza alcuni microrganismi possiedono geni di resistenza; quando l'antimicrobico è presente, essi acquisiscono un vantaggio competitivo; infine, i microrganismi resistenti si moltiplicano (**Figura 2**).

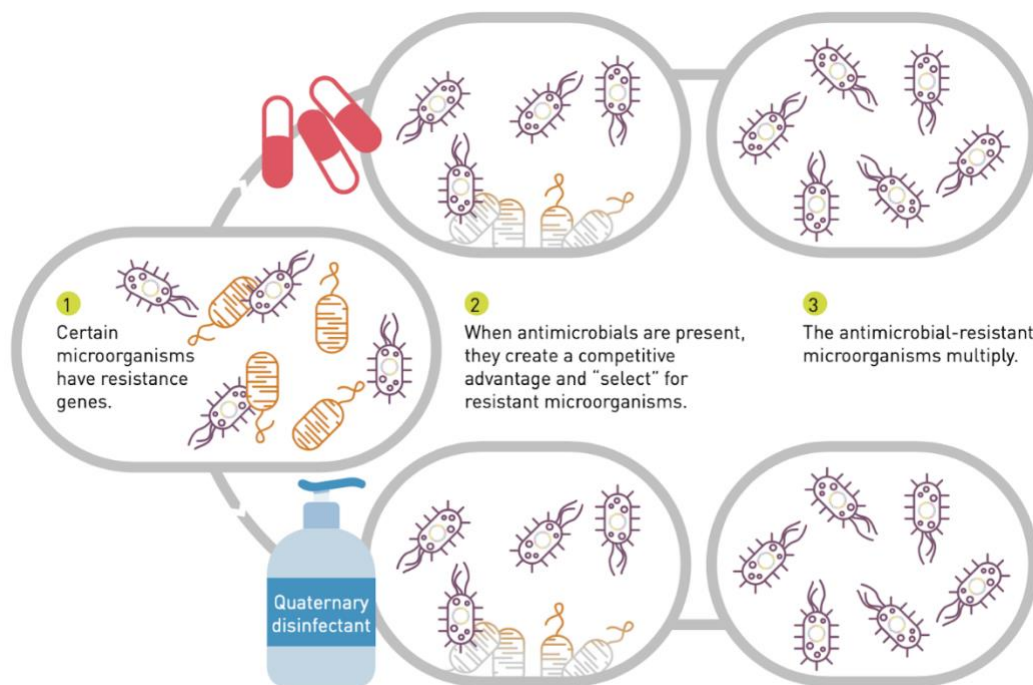


Figura 2: meccanismi di selezione di batteri resistenti in presenza di antibiotici o altre sostanze quali disinfettanti (da UN Environmental Report, 2023)

2.1.2 La co-selezione

Si verifica quando la presenza di una sostanza seleziona indirettamente anche una resistenza diversa da quella attesa. Ad esempio, un batterio può possedere, sullo stesso plasmide o nello stesso frammento di DNA, più geni di resistenza. Per esempio:

- un gene che conferisce resistenza allo zinco,
- un gene che conferisce resistenza a un disinfettante,
- un gene che conferisce resistenza alla tetraciclina.

Se nell'ambiente è presente solo lo zinco, verranno favoriti i batteri che resistono allo zinco. Ma se quello stesso batterio porta anche il gene per la tetraciclina, allora verrà selezionata **indirettamente anche la resistenza alla tetraciclina**, pur in assenza della tetraciclina stessa. Così, ad esempio, zinco e rame usati nei mangimi animali possono favorire la sopravvivenza ambientale di batteri resistenti ai farmaci in ambienti come il tratto gastrointestinale degli animali e i reflui derivati dagli allevamenti. Quindi un metallo pesante, che non è un antibiotico, può contribuire al mantenimento di resistenze antibiotiche clinicamente rilevanti.

2.1.3 La cross-selezione

Nella cross-selezione non ci sono necessariamente più geni diversi selezionati insieme. In questo caso è **un singolo meccanismo di resistenza** che rende il batterio meno sensibile a più composti diversi. Ad esempio, i batteri possono esprimere delle **efflux pumps**, cioè pompe di efflusso batteriche capaci di espellere dalla cellula più sostanze tossiche: antibiotici, disinfettanti, biocidi, a volte anche metalli o coloranti. Se un composto seleziona un batterio con pompe di efflusso particolarmente attive, quel batterio può diventare contemporaneamente meno sensibile anche ad altri composti. Questo è un esempio di cross-selezione.

Nel loro insieme, questi processi non solo aumentano la prevalenza dei batteri resistenti, ma favoriscono anche la persistenza e la trasmissione orizzontale dei geni di resistenza in ambienti complessi come reflui, sedimenti, suoli e biofilm ambientali. Appare chiaro che, essendo le matrici ambientali complesse, poiché spesso sono **miscele** di antibiotici, farmaci, metalli, biocidi e altre sostanze, oltre a batteri resistenti e geni mobili, la selezione, co-selezione e cross-selezione si sovrappongono e si rinforzano a vicenda. Anche le **microplastiche** rappresentano un substrato ideale per la formazione di biofilm microbici e possono facilitare l'accumulo e la trasmissione di geni di resistenza, aumentando la

frequenza degli scambi genetici tra microrganismi negli ambienti acquatici (Arias-Andres et al., 2018); (Y. Liu et al., 2021).

2.2 Fonti di inquinamento antimicrobico

In questo quadro complesso sicuramente l'alta percentuale di inquinamento da antimicrobici, cioè di antimicrobici immessi nell'ambiente, gioca un ruolo fondamentale nell'esercitare una forte pressione. Le principali fonti di contaminazione ambientale da antimicrobici includono il settore sanitario, agricolo e industriale (**Figura 3**).



Figura 3: fonti di inquinamento da antimicrobici di origine umana, industriale e da allevamenti causa il diffondersi di geni di resistenza in tutto l'ambiente (da UN Environmental Reports, 2023)

Per il **settore sanitario** si deve considerare che un'alta percentuale di antibiotici vengono escreti in forma ancora attiva e raggiungono le acque reflue, contribuendo alla selezione di microrganismi resistenti. Il ciclo di consumo-escrezione rappresenta un importante meccanismo di reintroduzione continua degli antimicrobici nell'ambiente (Bürgmann et al., 2018)

Nel **settore agricolo**, l'impiego di antibiotici negli allevamenti e l'utilizzo di fertilizzanti organici favoriscono la diffusione di ARGs nel suolo e nelle acque superficiali (Bürgmann et al., 2018). In particolare, l'uso degli antimicrobici in campo animale sarà oggetto di approfondimento nel prossimo capitolo.

L'inquinamento da antimicrobici derivante dal **settore industriale**, in particolare dalla produzione farmaceutica, rappresenta una terza fonte rilevante ma spesso sottovalutata di contaminazione ambientale. Gli scarichi industriali possono contenere concentrazioni elevate di principi attivi farmaceutici (API), talvolta superiori a quelle riscontrate nei reflui urbani, determinando condizioni altamente selettive per lo sviluppo e la diffusione della resistenza antimicrobica (Larsson & Flach, 2022). In prossimità degli impianti di produzione, sono stati infatti rilevati livelli di antibiotici sufficienti a favorire non solo la selezione diretta di batteri resistenti, ma anche l'aumento della frequenza di trasferimento genico orizzontale. Tuttavia, l'impatto di tali emissioni varia significativamente a livello geografico, in funzione delle **normative ambientali** e **dell'efficacia dei sistemi di controllo**. Nei Paesi ad alto reddito, l'adozione di tecnologie avanzate di trattamento delle acque reflue e l'applicazione di standard regolatori stringenti contribuiscono a ridurre la concentrazione di antimicrobici rilasciati nell'ambiente. Al contrario, in molte regioni a basso e medio reddito, dove la produzione farmaceutica è in rapida espansione, i controlli possono essere meno rigorosi e le infrastrutture di trattamento insufficienti, con conseguente rilascio diretto di effluenti contaminati (Nepal et al., 2020.). Questa disomogeneità normativa e tecnologica favorisce la creazione di "hotspot" ambientali di resistenza, che possono avere ripercussioni globali a causa della diffusione transfrontaliera dei microrganismi resistenti, sottolineando la necessità di un approccio coordinato e internazionale alla gestione dell'inquinamento antimicrobico.

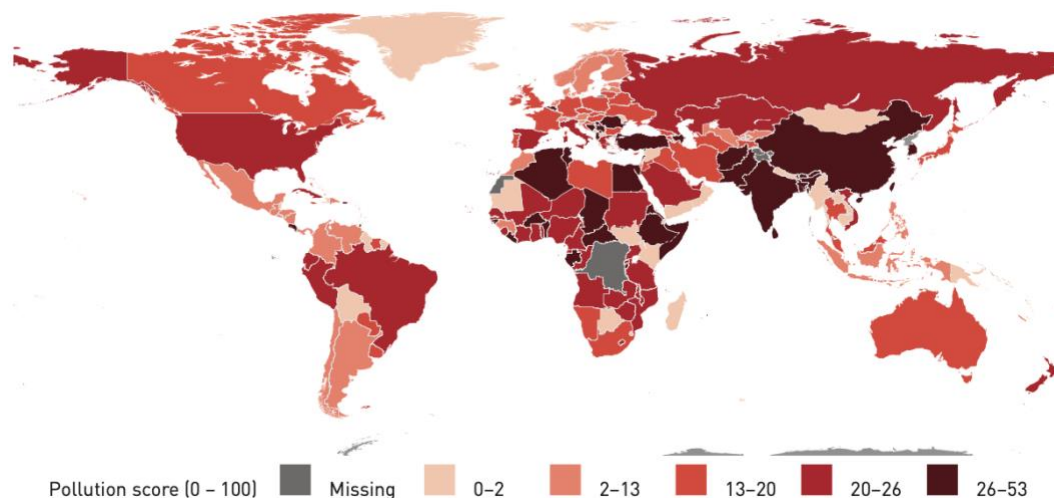


Figura 4: Stimata contaminazione da antimicrobici nell'acqua a livello globale (Vivid economics 2020)

2.3 AMR e le tre crisi globali

La resistenza antimicrobica (AMR) è strettamente interconnessa con la cosiddetta triplice crisi planetaria, che comprende cambiamento climatico, perdita di biodiversità e inquinamento, tutti fenomeni guidati da modelli insostenibili di produzione e consumo (UN, 2022); (Cavicchioli et al., 2019).

Il **cambiamento climatico** contribuisce alla diffusione dell'AMR attraverso l'aumento delle temperature, che può favorire sia la crescita microbica sia la frequenza del trasferimento genico orizzontale, oltre a intensificare eventi climatici estremi, come alluvioni, che facilitano la dispersione di microrganismi resistenti e contaminanti nell'ambiente (MacFadden et al., 2018). Parallelamente, la **perdita di biodiversità**, in particolare quella microbica, riduce la resilienza degli ecosistemi e la loro capacità di limitare la proliferazione di patogeni resistenti; ecosistemi ricchi e diversificati, infatti, agiscono come barriera naturale contro la diffusione dei geni di resistenza (Chen et al., 2019). Infine, l'**inquinamento ambientale** rappresenta uno dei principali driver della selezione e del mantenimento dell'AMR, poiché la presenza diffusa di antimicrobici, biocidi, metalli pesanti e altri contaminanti esercita una pressione selettiva continua sulle comunità microbiche, favorendo la sopravvivenza e la diffusione dei microrganismi resistenti (Pruden et al., 2006); (Larsson e Flach, 2022). L'interazione tra questi tre fattori amplifica ulteriormente il

problema, rendendo l'AMR una sfida globale complessa che richiede un approccio integrato secondo il paradigma One Health.

2.4 Vettori ambientali: acqua, suolo, aria, migrazioni, turismo.

La diffusione della resistenza antimicrobica (AMR) nell'ambiente è mediata da una molteplicità di vettori interconnessi, tra cui acqua, suolo, aria, fauna selvatica, migrazioni e mobilità umana, che contribuiscono alla trasmissione dei microrganismi resistenti e dei geni di resistenza su scala locale e globale (Baquero et al., 2019); (Hernando-Amado et al., 2019).

2.4.1 L'acqua

Come già precedentemente articolato, i sistemi acquatici rappresentano uno dei principali veicoli di diffusione: fiumi, laghi e sedimenti agiscono come serbatoi dinamici in cui si accumulano microrganismi resistenti, ARGs e contaminanti chimici provenienti da reflui urbani, agricoli e industriali. Ad esempio, è stato osservato che i sedimenti fluviali a valle di impianti di trattamento delle acque reflue presentano una maggiore concentrazione e diversità di geni di resistenza, mentre eventi meteorologici estremi possono mobilizzare tali contaminanti e favorirne la dispersione su larga scala (Pruden et al., 2006); (Amos et al., 2015)).

2.4.2 Il suolo

Anche il suolo rappresenta un importante serbatoio di resistenza, in particolare in contesti agricoli dove l'utilizzo di fertilizzanti organici, letami e fanghi di depurazione introduce antimicrobici e batteri resistenti, contribuendo alla persistenza e al trasferimento dei geni di resistenza tra comunità microbiche (Manyl-Loh et al., 2018).

2.4.3 L'aria

L'aria, sebbene meno studiata, costituisce una via emergente di trasmissione: particolato atmosferico, aerosol e polveri possono trasportare microrganismi resistenti e ARGs anche su lunghe distanze; ad esempio, batteri resistenti come MRSA sono stati rilevati in polveri aerodisperse in prossimità di allevamenti intensivi (Ferguson et al., 2016);(Jin et al., 2021).

2.4.4 La fauna selvatica e le migrazioni

Accanto ai vettori ambientali fisici, anche i vettori biologici e antropici giocano un ruolo cruciale. La fauna selvatica, in particolare uccelli migratori, piccoli mammiferi e insetti, può fungere da serbatoio e vettore di microrganismi resistenti, acquisiti attraverso l'esposizione ad ambienti contaminati come discariche, acque reflue o aree agricole; ad esempio, batteri produttori di carbapenemasi sono stati isolati in uccelli migratori, evidenziando il potenziale di diffusione intercontinentale (Dolejska & Literak, 2019). Le migrazioni animali e i movimenti della fauna contribuiscono infatti alla dispersione globale dell'AMR, collegando ecosistemi geograficamente distanti e facilitando il trasferimento di ceppi resistenti tra ambienti naturali e antropizzati.

2.4.5 La mobilità umana e il trasporto di merci

Analogamente, la mobilità umana e il turismo internazionale rappresentano un importante fattore di diffusione: i viaggiatori possono acquisire microrganismi resistenti durante soggiorni in aree ad alta prevalenza di AMR e trasportarli nei Paesi di origine, come dimostrato dall'acquisizione di ceppi resistenti in individui sani dopo viaggi in regioni a basso e medio reddito (Arcilla et al., 2017). Inoltre, il trasporto globale di merci, alimenti e animali, insieme ai flussi migratori e agli eventi di massa, contribuisce ulteriormente alla circolazione transfrontaliera dei geni di resistenza. Nel loro insieme, questi vettori evidenziano come l'AMR sia un fenomeno profondamente globale e interconnesso, che richiede strategie di controllo integrate e coordinate a livello internazionale.

3. Contributo degli animali alla resistenza agli antibiotici (AMR)

Uno degli attori principali nello sviluppo e diffusione della resistenza agli antimicrobici di cui i meccanismi sono stati illustrati nel capitolo 2, sono gli animali. Gli animali costituiscono dei serbatoi di batteri resistenti, di geni resistenti (AGR) e di residui di antimicrobici. Questo è dovuto ad un utilizzo eccessivo e improprio degli antibiotici, spesso fuori dalle indicazioni sull'etichetta e senza diagnosi batteriologica. All'inizio l'antibiotico è entrato nel mondo animale in particolare negli allevamenti a scopo terapeutico per la prevenzione e il trattamento delle infezioni. Nel corso del tempo l'uso degli antibiotici in allevamento si è esteso ad usi non terapeutici tra cui la promozione della crescita. Tali pratiche partecipano in modo significativo alla selezione naturale di ceppi resistenti e alla

loro diffusione, non soltanto tra gli animali da allevamento ma anche in quelli di compagnia che vivono a stretto contatto con l'uomo.

Questi batteri, AGR e residui antimicrobici che si trovano nel microbiota intestinale e cutaneo dell'animale vengono scambiati tra gli animali stessi, l'ambiente e l'uomo, attraverso il contatto diretto, i prodotti alimentari, l'acqua, l'aria. La WOA (Organizzazione Mondiale della Sanità dell'Animale) riporta che il 60% degli agenti patogeni responsabili di malattie nell'uomo sono di origine da animali; circa il 75% delle malattie infettive emergenti include batteri resistenti. Di conseguenza possiamo affermare che il settore veterinario ha un'enorme portata nella pressione selettiva nei tre ambiti (umano, animale e ambientale) dell'approccio One Health.

Nell'analizzare l'uso dell'antibiotico nell'animale emerge un ulteriore aspetto critico che partecipa a mantenere i valori dell'AMR elevati nonostante gli enormi sforzi compiuti in alcune aree del pianeta, e questo riguarda la disuguaglianza geografica e socio-economica del tipo, della quantità, della frequenza d'uso, delle regolamentazioni nell'uso di antibiotici nell'animale.

Alla luce di queste considerazioni, il presente capitolo approfondirà il contributo dell'animale sia da allevamento che di compagnia, nella resistenza antimicrobica nella prospettiva One Health, ponendo un'attenzione sulle disparità di uso degli antimicrobici a livello globale in questo ambito.

3.1 Uso dell'antibiotico negli animali da allevamento: metafilassi, profilassi e AGP.

Come nell'uomo, l'antibiotico viene usato nell'animale generalmente a **scopo terapeutico** per inibire o fermare la crescita di un batterio. Vengono impiegati nel trattamento di diverse patologie di origine batterica tra cui

- la mastite nelle mucche da latte, un'inflammatione della ghiandola mammaria spesso causata da *Staphylococcus aureus* o da *Streptococcus agalactiae*.
- Pleuropolmonite nei suini, causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae*.
- Salmonellosi causata da *Salmonella pullorum* nel pollame, responsabile di diarrea, debolezza e un'elevata mortalità nei pulcini.

- Infezioni da streptococchi nei pesci provenienti da acquacoltura.
- Leptospirosi, un'infezione del batterio *Leptospira Spp* che causa insufficienza renale e/o epatica nei bovini, i suini (*Codes and Manuals - WOAHA - World Organisation for Animal Health.*).

La principale differenza rispetto all'uomo riguarda la modalità di somministrazione: mentre nell'uomo il trattamento è individuale, negli allevamenti somministrato ad interi gruppi di animali. In allevamento di pollame se un singolo pollo presenta i sintomi di un'infezione allora tutto il gruppo riceve il farmaco, a questa pratica viene dato il nome di metafilassi.

La metafilassi, è la somministrazione di antibiotici a gruppi di animali, sia quelli malati che no, per limitare la propagazione dell'infezione batterica e quindi ridurre la morbilità, la mortalità e i costi. È una pratica molto presente nei vitelli in fase di ingrasso. I vitelli subito dopo lo svezzamento, vengono infatti portati negli allevamenti di ingrasso dove inizia un periodo stressante per loro. La loro giovane età, lo spostamento, la privatizzazione di cibo e acqua durante il viaggio, e anche l'affollamento nei nuovi stabili in cui li portano, li rendono molto sensibili alla malattia respiratoria bovina (BRD). La BRD rappresenta una delle patologie più costose sia in termini economici che in perdita di capi, e la sua diagnosi definitiva può essere effettuata solo alla macellazione dove è possibile osservare delle lesioni anatomopatologiche. Quando l'animale è ancora vivo la diagnosi si fa solo valutandone i sintomi che spesso possono portare a confusione. L'insorgenza di questi sintomi in uno dei vitelli da ingrasso porta alla somministrazione di massa a tutto l'allevamento intensivo, tramite dosi terapeutiche di antibiotico sciolte nell'acqua e nel mangime degli animali (Schwarz et al., 2001); (Holt et al., 2011)).

Credille et al., (2023) riportano che tale pratica riduce del 50% sia la morbilità che la mortalità, con un aumento del peso vivo dell'animale in trattamento. Purtroppo, verificando l'efficacia di questa pratica, gli allevatori hanno però iniziato a somministrare gli antibiotici a gruppi di animali anche in assenza di sintomi trasformando una terapia in profilassi, che consiste nell'uso di antibiotici per prevenire l'insorgenza di infezioni batteriche. La metafilassi e la profilassi, per molti anni, sono stati due concetti che non venivano distinti, creando anche una certa confusione nei termini. Nei primi anni 2000, al fine di definire con maggiore precisione la metafilassi sono state introdotte condizioni specifiche: la pratica è stata indicata per animali ad alto rischio di infezione e quindi animali sensibili o a contatto con animali malati. Una successiva limitazione stabilisce che si parla di metafilassi quando

per un periodo di 2, 3 giorni successivi si ha 10% di animali clinicamente malati (Credille et al., 2023).

Oggi in Europa la **metafilassi** è definita nel Regolamento UE 2019/6 come *"la 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".* Nello stesso documento si definisce anche la **profilassi** come *"la somministrazione di un medicinale a un animale o 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"* secondo Regolamento UE 2019/6.

La profilassi consiste pertanto nella somministrazione di antibiotici ad animali clinicamente sani ossia asintomatici al momento del trattamento. Ad esempio, gli antibiotici possono essere somministrati ad animali che devono subire interventi chirurgici come nell'uomo; inoltre, nelle vacche da latte si fanno un'iniezione di antibiotico intramammaria, alla fine del periodo di lattazione per prevenire le mastiti; e infine anche i suini in svezzamento ricevono antibiotici, perché è un periodo molto critico per loro. In generale la profilassi è consentita in generale prima di eventi stressanti per un singolo animale o per un gruppo: parto, castrazione, svezzamento, spostamenti... (Holt et al,2001 Credille e al,2023).

Nella metafilassi e la profilassi i farmaci vengono somministrati in dosaggi terapeutici. Negli allevamenti esiste però un ulteriore uso degli antibiotici, che consiste nell'utilizzarli come **promotori di crescita**.

In Europa gli antibiotici fecero il loro ingresso negli allevamenti con i sulfamidici sintetici prodotti dell'azienda farmaceutica Bayer. La Gran Bretagna fu il primo paese ad autorizzarne l'uso veterinario nel 1938. Successivamente la Gran Bretagna insieme alla Danimarca iniziarono l'utilizzo della penicillina nel trattamento della mastite bovina nel 1943, periodo di guerra in cui la necessità di produzione di latte era elevata. Parallelamente, negli Stati Uniti veniva impiegata la Gramicidina nel 1940. Successivamente, dal 1949 in America, sperimentando l'uso di antibiotico a piccole dosi su lungo periodo, si notò come questo tipo d'impiego favorisse la crescita ponderale dell'animale. Questo perché durante le sperimentazioni hanno notato che i residui degli antibiotici potevano essere un'alternativa all'uso degli integratori di vitamina B12 che erano molto costosi. In seguito, la Germania, la Gran Bretagna, i Paesi Bassi, e la Francia autorizzarono quest'ultima modalità d'uso

(Kirchhelle, 2018). dell'antibiotico in dosaggi **sub-terapeutici** come **promotore della crescita AGP**. Tali dosaggi sono tali per cui non sono in grado di rallentare o fermare la crescita batterica, ma risultano sufficienti per influenzare e migliorare la crescita dell'animale e l'aumento del suo peso (Schwarz et al. 2001).

In realtà ancora oggi non si conoscono con chiarezza i meccanismi biologici alla base di questo effetto. La **Figura 5** descrive quali che potrebbero essere i meccanismi con cui le molecole di antibiotici nel microbiota del pollame possono agire come stimolatore di crescita. (Miyakawa et al., 2024)

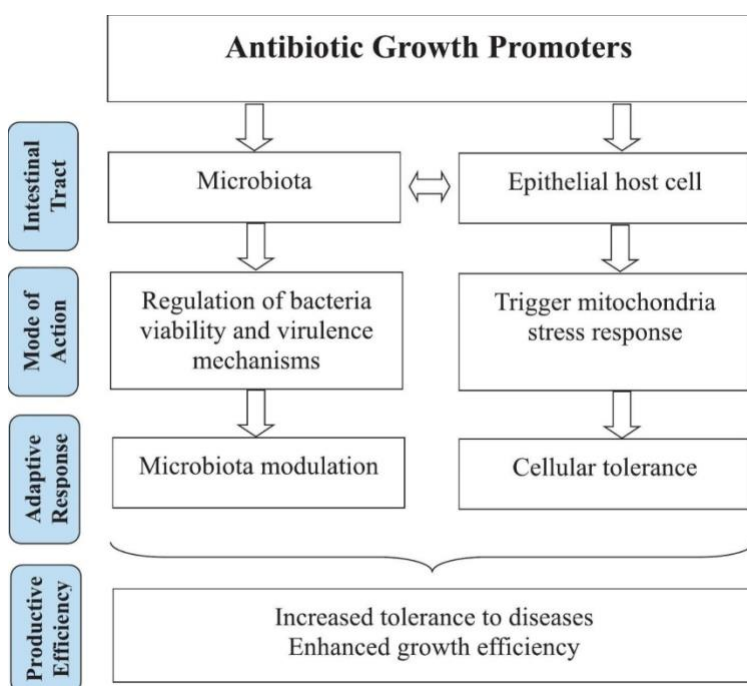


Figura 5: Diagramma degli ipotesi degli effetti di AGP sul pollame, Miyakawa et al (2025)

Miyakawa et al, (2025) ipotizzano che gli antibiotici riducono la competizione nutritiva tra i microrganismi del microbiota e le cellule epiteliali intestinale, migliorando l'assorbimento di nutrienti implicati nell'accrescimento e allo stesso tempo diminuiscono la produzione di metaboliti batterici e tossine. Per quanto riguarda la diminuzione di metaboliti tossici. Lin, (2014) nella sua mini-review, parlò della Bile Salt Idrolasi (BSH), un enzima rilasciato dai batteri presente nel microbiota del pollame. Nell'intestino dei polli, come nell'uomo il fegato rilascia la bile per l'assorbimento dei lipidi. La bile contiene acidi biliari, prodotti di degradazione del colesterolo coniugato con molecole che li rendono anfifilici, glicina o taurina. La BSH ha la funzione di distruggere il legame di coniugazione tra i nuclei steroidei e la glicina o la taurina, in questo modo distrugge il metabolismo dei lipidi. Dall'impiego di

Tetracicline, di Roxarsone come AGP, si rivelato benefico nell'aumento del peso del pollame. Quindi si riteneva che questi AGP vadano a ridurre la presenza dei batteri responsabili della produzione della BSH, i *Lactobacillus Salivarius*; pertanto, si ha una riduzione di BSH e di acidi biliari idrofobici.

Se da una parte trattare con antibiotici gli animali in allevamento risulta fondamentale per il loro benessere e per poter soddisfare il fabbisogno alimentare dell'uomo con prodotti come la carne, il latte e le uova, limitando la trasmissione di malattie dall'animale all'uomo, rimane però evidente il paradosso di indurre lo sviluppo di resistenza anche nell'animale,

3.2 Uso degli antibiotici in animali da allevamento e aumento dell'AMR.

L'incontro batterio - antibiotico è la prima tappa dello sviluppo della resistenza indotta e questo fenomeno viene incrementato da come l'antibiotico viene usato negli allevamenti.

Le tre modalità d'uso ovvero la profilassi, la metafilassi e la promozione della crescita, partecipano all'esposizione dei batteri commensali agli antibiotici. In queste pratiche tanti animali sani ricevono un quantitativo di antibiotici che potrebbe anche essere non necessario. Pertanto, anche nell'animale si nota un uso eccessivo e improprio dei farmaci e spesso questi farmaci sono gli stessi usati nell'uomo perché esistono pochi antibiotici esclusivamente per uso animale.

Con il diffondersi dell'AMR in ambito umano ospedaliero si cerca di individuare il tipo di infezione, per definire la giusta terapia e somministrare l'antibiotico mirato. Negli allevamenti questa attenzione non risulta essere routinaria. Spesso i veterinari richiedono esami di laboratorio, ma scelgono l'antibiotico da impiegare senza attendere i risultati diagnostici, e il costo dell'analisi peraltro risulta elevato. La scelta si basa quindi sulla diagnosi clinica empirica e sull'esperienza, con il risultato che numerosi gruppi di animali vengono trattati con molecole non necessarie o inappropriate (Schwarz et al. 2001). Quindi in assenza di diagnosi batterica la prescrizione non è accurata, ciò comporta un impiego off-label (ovvero fuori dall'indicazione sull'etichetta), con somministrazioni di molecole non autorizzate per la specie bersaglio, o addirittura per vie di somministrazione non indicate (Endale et al., 2023). Questa situazione è particolarmente presente nei paesi a medio-basso

reddito in cui i veterinari non hanno la formazione giusta, oppure dove la presenza di veterinari è scarsa rispetto al numero di allevamenti.

Un secondo aspetto dell'uso improprio è la mancanza dei tempi di sospensione. Negli animali da produzione alimentare, ci deve essere un periodo minimo di attesa dalla fine della somministrazione prima della macellazione o prima della produzione del latte o dell'uovo. Questa attesa dovrebbe garantire una presenza minima di farmaci in questi prodotti. Questi tempi non sono molto rispettati e quindi residui di antibiotici vengono trasmessi all'uomo tramite questi prodotti favorendo lo sviluppo di ceppi resistenti.

Un ulteriore aspetto dell'uso improprio, e forse quello più pericoloso, è la somministrazione di dosaggi inferiori alla concentrazione minima inibitoria (MIC). La somministrazione di un dosaggio più basso può avvenire per un errore di calcolo in funzione del peso dell'animale, oppure può essere dovuta alle somministrazioni collettive dell'antibiotico agli animali e viene messo nell'acqua o nel mangime. Pertanto, risulta impossibile controllare la concentrazione di farmaco ingerito da ogni animale, in quanto dipende da diversi fattori quali l'omogeneità del cibo, la solubilità in acqua, l'appetito e la sete degli animali. A concentrazioni sotto il valore della MIC i batteri non vengono eliminati, ma anzi sopravvivono sviluppando più facilmente resistenza tramite mutazioni. La figura n°06 rappresenta come in base alle concentrazioni si ha vari effetti sul batterio. Quando la concentrazione antibiotico supera la concentrazione di prevenzione mutanti (MPC) sono eliminati tutti i batteri, anche quelli resistenti. Quando è tra la MPC e la MIC tutti i batteri sensibili sono eliminati e sopravvivono quelli resistenti. Sotto alla MIC non si ha nessun effetto battericida o batteriostatica del farmaco. tutti i batteri sono vivi ed è proprio in questo contesto che avvengono le mutazioni.

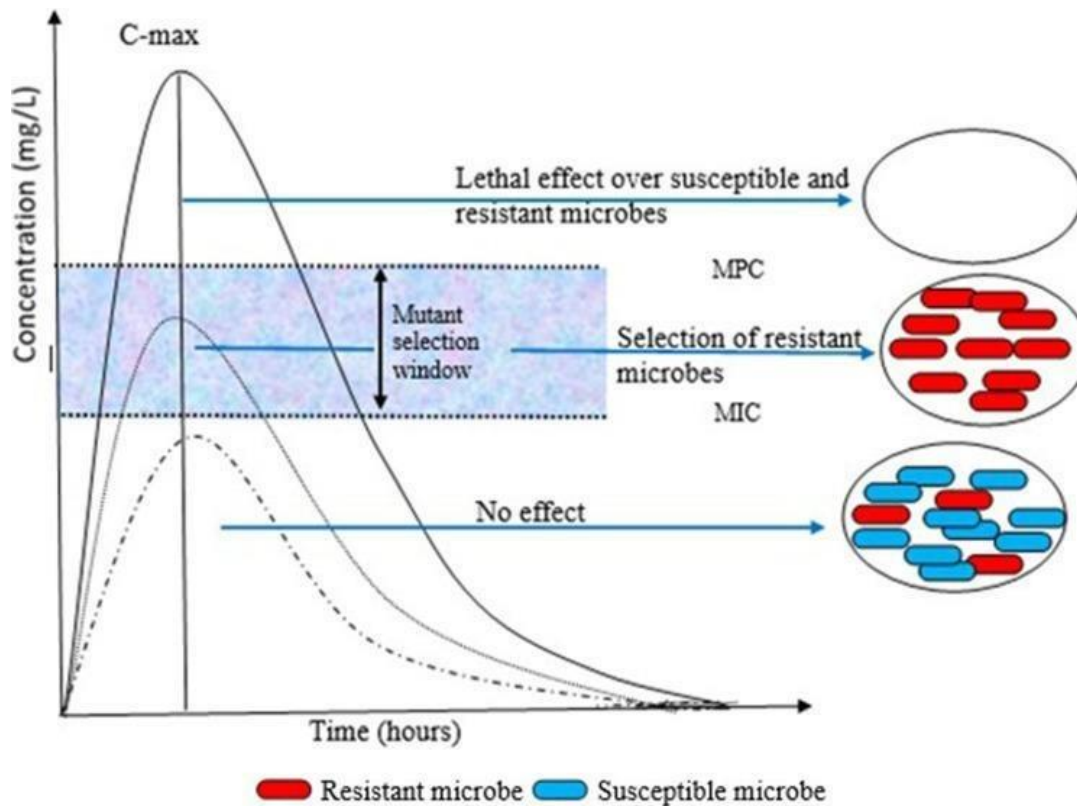


Figura 6: Azione degli antibiotici in base alla loro concentrazione.

(Endale et al, 2023) “*Potential Causes of Spread of Antimicrobial Resistance and Preventive Measures in One Health Perspective-A Review*”.

“*Finestra di selezione dei mutanti (MSW) e concentrazione di prevenzione dei mutanti (MPC). La Figura 2 illustra che quando la concentrazione di un antimicrobico è compresa tra la concentrazione minima inibitoria (MIC) e la MPC, si verifica una pressione selettiva che promuove la persistenza di una popolazione di microbi resistenti. Quando la concentrazione supera la MPC, la selezione di mutanti resistenti è improbabile e la popolazione sensibile viene eliminata. Al contrario, quando la concentrazione è inferiore alla MIC, non si osserva alcun effetto né sulla sottopopolazione sensibile né su quella resistente*”

la somministrazione di sotto-dosaggio in allevamento può essere involontario come descritto precedentemente ma può anche essere volontario in questi casi si parla di promozione di crescita.

3.2.1 L'antibiotico come promotore di crescita (AGP).

L'utilizzo dell'antibiotico come promotore di crescita ebbe inizio nel 1949 in America, poi nel seguente decennio (1950 - 1960) questa pratica si è sparsa in tutto il mondo (Kirchhelle, 2018). Infatti, nel periodo del dopoguerra la richiesta dei prodotti alimentari di origine animale, in particolare in Europa crebbe in gran misura. Si riteneva allora che gli AGP

aiutassero nell'aumento del peso ma anche che fornissero una protezione profilattica. Le prime molecole usate come AGP furono i sulfamidici, poi la penicillina, l'ossi-tetraciclina, la clortetraciclina, e poi tutti gli altri, quali la tilosina, l'eritromicina, oleandomicina, la spiramicina, la neomicina e la framcicetina, bacitracina, oleandomicina, taomicina e flavomicina.

I primi segnali sulla pericolosità degli AGP, si ebbero con casi di *Salmonella* resistente negli allevamenti in Gran Bretagna che successivamente si trasmise nell'uomo nel 1960. In realtà si trattò di un'epidemia nell'animale che nell'uomo era causata dalla *Salmonella typhimurium* DT 29. Le ricerche rivelarono che i batteri resistenti alla tetraciclina, erano più presenti negli animali che assumevano AGP, e che geni resistenti trovati nell'animale erano gli stessi nell'uomo e soprattutto nei bambini. Anche nel 1966 una ricerca svedese svelò il trasferimento di batteri da suini ad operatori agricoli e questo fece scattare un'allerta nel rapporto di Sir Michael Swann nel 1969 in Gran Bretagna dove si metteva in guardia sulle conseguenze dell'AGP, ovvero sul rischio zoonotico reale dell'uso improprio di antibiotici. Nello stesso rapporto si vietò l'uso di antibiotici critici (Penicillina e Tetraciclina) e la regolamentazione delle vendite.

E' proprio in questo contesto che Holth e al, (2011) pubblicano un studio dal titolo "*Growth performance and antibiotic tolerance patterns of nursery and finishing pigs fed growth-promoting levels of antibiotics*". L'obiettivo dello studio è quantificare l'effetto dell'impiego di antibiotici quali la Virginiamicina e la Clortetraciclina, utilizzati come AGP, sulla tolleranza di due gruppi batterici, Coliformi fecali ed Enterococchi.

Nello studio si misero in osservazione 200 strofe di circa 6,2 chili ciascuna, divise in quattro gruppi:

- gruppo controllo: nessun antibiotico lungo le 19 settimane.
- gruppo 2: in svezzamento ha ricevuto come antibiotico la Clortetraciclina CTC (55 mg/kg) poi in fase di ingrasso nessun antibiotico
- gruppo 3: in svezzamento nessun trattamento, in ingrasso la Virginiamicina VIR (11 mg/kg).
- gruppo 4: in svezzamento CTC e in ingrasso VIR.

Complessivamente, contrariamente a quanto atteso considerata la diffusione della pratica, si osserva solo un modesto aumento di peso in tutti e quattro gruppi, limitato solo nella prima

settimana di trattamento quando il peso aumenta da 6,2 kg a 7,02 kg nel gruppo di controllo contro circa 7,29 kg nei gruppi con antibiotico.

La successiva valutazione sulla tolleranza, ovvero la capacità dei due microrganismi di crescere anche in presenza di questi antibiotici è invece fatta al tempo 0 e dopo le 19 settimane di trattamento:

- Tolleranza dei coliformi Settimana 0: CTC 68% VIR 73%.
- Tolleranza dei coliformi Settimana 19: CTC 90% VIR 96%.

I coliformi fecali già dalla settimana 0 dimostrano una tolleranza alla CTC maggiore del 60% e in 19 settimane, circa 5 mesi di trattamento, questa tolleranza aumenta di tolleranza di circa 25%.

Un dato particolarmente significativo emerge alla 17a settimana: il gruppo 3, che non aveva ricevuto CTC, presenta una percentuale di tolleranza di 98%, superiore a quelli del gruppo trattato con CTC (86%) cioè i gruppi 2 e 4, suggerendo che l'ambiente di allevamento sia diventato un ambiente di condivisione dei geni.

I dati sugli Enterococchi sono allineati con quelli precedenti. Nelle prime sette settimane, tutti avevano una tolleranza a CTC alta (55-76-74-83%) con percentuale più basse per il gruppo di controllo. Dalla settimana 9 si abbassa la tolleranza a CTC (15-31-35-44%) e si aumenta quella a VIR (18-40-35-43%).

Dai dati esposti si deduce che il beneficio ponderale osservato non è abbastanza significativo da giustificare il ricorso agli AGP, in particolare alla luce dell'emergenza dell'AMR. Questi animali infatti hanno sviluppato tolleranze, alcuni incrementandole notevolmente e altri sviluppandone *ex-novo*, senza nessun contatto con l'antibiotico.

Allora questi animali oltre ad essere dei serbatoi di agenti patogeni, con gli AGP, sviluppano resistenza e lo condividono tra di loro. E Pholwat et al., (2020) spiegano che la presenza di tolleranza alta già all'inizio potrebbe essere collegata ad un trasferimento madre-figlio o anche dall'ambiente e/o da un fenomeno di co-selezione e co-trasferimento.

Di fronte all'accumulo di evidenze scientifiche, vari paesi hanno iniziato a far adottare delle restrizioni e dei divieti all'uso improprio di antibiotici. La Danimarca, la Svezia, la Norvegia sono stati i primi paesi a dotarsi di normative rigide che vietano l'uso di AGP negli anni '90

(Grave et al., 2006). Nei primi due anni del divieto, hanno avuto risultati contraddittori: la regressione di geni AMR ma parallelamente l'aumento al ricorso agli antibiotici a scopo terapeutico in particolare nei suini danesi in svezzamento. Ragione per la quale alcuni paesi sono reticenti sul il divieto completo. Paesi come le Nazioni Unite d'America (2017) o la Cina, hanno optato per restrizioni invece del divieto. Qualche anno dopo, i paesi del Nord-Europa hanno però pubblicato nuovi risultati positivi e sulla base di questi ultimi l'Unione Europea, ha avviato il divieto progressivo fino ad un divieto completo all'uso di AGP nel 2006 tramite il Regolamento UE 1831/2003.

Un esempio concreto del fatto che continuando ad usare gli AGP si sviluppano dei geni resistenti che vengono poi trasmesse all'uomo è il caso della colistina. La Cina annunciò nel 2015, la scoperta di un gene resistente alla colistina, il gene MCR1 nel *E.coli* in animali destinati alla produzione alimentare (15% nella carne cruda e 21% negli animali da allevamento) (Liu et al., 2016). La colistina è un antibiotico definito come "last resort" della classe delle polimixine, usato nelle infezioni gravi da batteri gram-negativi resistenti. La colistina è usata anche nelle infezioni batteriche nei suini e pollame, nella promozione della crescita e nel trattamento topico di otite negli animali. Lo stesso gene è stato individuato negli esseri umani negli animali da allevamento, e in quelli domestici in altri 50 paesi in solo 4 anni. Dopo questi risultati la Cina ha imposto il divieto dell'uso della colistina come additivo. Nel 2020 i ricercatori (Wang et al., 2020) hanno pubblicato su The Lancet i primi risultati di questo divieto di utilizzo di colistina come AGP, che abbiamo riassunto nella

Tabella 1.

	2015-2016	2017-2018
Concentrazione media di colistina negli allevamenti	191,1 µg/kg	7,5 µg/kg
	34% uso nel maiale	5,1%
	18,1% uso nei polli	5%
Presenza del gene MCR-1 negli esseri umani	14,3%	6,3%
Infezioni cliniche di E. Coli resistente alla colistina	1,7%	1,3%

Tabella 1: Riassunto dei risultati ottenute dopo il divieto dell'uso della colistina, basata su quanto riportato da Wang et al (2020) “*Changes in colistin resistance and mcr-1 abundance in Escherichia coli of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in China: an epidemiological comparative study*”

A distanza di due anni, si può notare una regressione del gene MCR-1 nell'uomo di circa 50%, e una leggerissima riduzione delle infezioni cliniche dovuta ad *E. Coli*, questo perché i batteri resistenti non spariscono istantaneamente dopo i divieti.

Sebbene le restrizioni si siano rivelati efficaci (e i divieti ancora di più), ma la persistenza di questa pratica in alcuni paesi, spesso in assenza di un'adeguata sorveglianza istituzionale, e la crescente mobilità internazionale di persone e merci continuano a favorire la diffusione di ceppi resistenti. Inoltre, alcuni paesi a basso-medio reddito non hanno né ristretto, né vietato l'uso degli AGP nel mangime. In molti paesi mancano normative riguardanti la trasparenza sulla formulazione del mangime da parte dei produttori (Nduku et al., 2025). Paesi come il Sud Africa ha anche avanzato la presenza di numerosi ostacoli, come le temperature sub-tropicale alte. Essendo infatti queste condizioni favorevoli per la proliferazione dei batteri, gli animali risultano molto vulnerabili, e per continuare a mantenere una certa qualità e competere con i prodotti di importazione, risulta evidente che il divieto non sia ancora praticabile.

3.1.2. La quantità di antibiotici negli allevamenti.

Il volume di antibiotico usato negli animali può essere considerato uno dei principali fattori dello sviluppo e della diffusione dei batteri resistenti. La quantità di antibiotico usato negli allevamenti è molto superiore a quella usata nell'uomo, la WOAHA riporta che in 2019, 70% del consumo globale in antibiotico sia impiegato nel mondo animale.

Pertanto, si può considerare che gli allevamenti siano il primo settore a far aumentare l'AMR. Il fenomeno è aggravato dalla crescente domanda di alimenti di origine animale nei paesi in via di sviluppo nonché all'incremento del consumo di proteine animali (come, ad esempio, per gli sportivi) che porta gli allevatori a intensificare la loro produzione. L'intensificazione della produzione comporta avere densità elevata di capi in spazi ridotti; tali condizioni aumentano la loro suscettibilità alle infezioni batteriche. Questo porta ad un aumento dell'uso di antibiotici e di conseguenza all'incremento della selezione della resistenza.

Per comprendere l'entità del fenomeno, è utile analizzare i dati globali. Utilizziamo i rapporti del database ANIMUSE Monitoring Antimicrobial Use in Animals della WOAHA. Monitora l'uso corretto degli antimicrobici usati negli animali, quelli usati come promotori, per classi, regioni o paesi, specie animali e le tendenze negli anni. La **Tabella 2** raggruppa gli andamenti negli anni analizzando i report 6,7,8 e 9 del ANIMUSE. I dati riportati in tabella evidenziano una lieve riduzione del consumo globale, confermando allo stesso tempo l'ampio utilizzo di antibiotici nel settore animale. In media il mondo animale riceve circa 75000 tonnellate di antibiotici all'anno. Possiamo notare che le tetracicline, le penicilline, e i macrolidi sono i farmaci più usati nel mondo veterinario. Inoltre, questi rapporti riportano quanti paesi usano ancora AGP e quali molecole si stanno usando.

	Sesto rapporto Dati del 2018	Settimo rapporto Dati del 2019	Ottavo rapporto Dati del 2020- 2021	Nono rapporto Dati del 2022
Paesi partecipanti Che hanno inviato i dati su 183 membri WOAHA	106	110	150	154 + 3 (non membro WOAHA)
Quantità media totale di AMU in tonnellate	73.080	80.742	~72000	72342
Uso medio mg/kg	86,7 - 95,7	99 - 108	~ 102	89-97
Gli antibiotici più usati	Tetracicline 40,5% Penicilline 14,1% Macrolidi meno di 9%	Tetracicline 35,6% Penicilline 13,3% Macrolidi	Tetracicline 35,63% Penicilline 12,56% Macrolidi 9,8%	Tetracicline 28,3% Penicilline 17,8% Macrolidi 10,6%
AGP in base a numero di paesi	38%	33%	24%	21%

Antibiotici più usati come promotori in base al numero di paese	Flavomicina 18	Flavomicina 13	Tilosina 18	Bacitracina 19
	Bacitracina 15	Bacitracina 12	Flavofosfolipolo 17	Tilosina 15
	Tilosina 15	Avitaminica 12	Bacitracina 17	Avitaminica 14
	Colistina 7	Colistina 6	Avitaminica 13	Colistina 5
			Colistina 4	

Tabella 2: Riassunto dei dati (ANIMUSE, s.d.)6o, 7o, 8o, 9o rapporto 2018-2022

Il report della WOAHA sottolinea che:

- Soltanto 11% dei paesi membri hanno reso pubblici i propri dati nel 2022, dimostrando una certa trasparenza, tali paesi sono per la maggior parte i membri dell'Unione Europea.
- Non tutti i paesi forniscono dati quantitativi.
- La percentuale dell'uso di AGP è più alta in America e Asia pacifico.
- I paesi dell'Africa e gli altri LMIC partecipano ma i valori forniti devono essere considerati sottostimati...

3.1.3. Classi di antibiotici e uso in allevamento.

Diversi studi hanno provato ad analizzare il legame tra l'uso di antibiotici in allevamento e lo sviluppo di AMR nell'uomo. Tuttavia, è molto complesso stabilire una correlazione scientifica diretta, a causa delle numerose variabili confondenti. Tra questi studi abbiamo quello di Ardakani et al., (2023) "*Evaluating the contribution of microbial use in farmed to global Antimicrobial resistance in human*" che ci mostra l'entità del fenomeno per gli allevamenti intensivi nell'uso e abuso degli antibiotici.

Lo studio rivela che un aumento del 1% dell'uso di un preciso antibiotico nell'animale porta a un incremento del 0.04% della resistenza nell'uomo. Se questo può sembrare un valore trascurabile, considerando le tonnellate di antibiotici usati in allevamento all'anno, i valori sono in realtà veramente importanti. In aggiunta Ardakani et al hanno riportato dei valori della CDDEP un centro di ricerca indipendente che analizza i dati globali sulla resistenza antimicrobica, sull'uso degli antibiotici e sulle politiche sanitarie. I dati su come varia l'AMR e l'uso di specifici antibiotici che abbiamo riassunto nella **Tabella 3**.

Dati sull'abuso di antibiotico raccolto dal CDDEP*	
73,3% di ceppi di E. Coli sono resistenti alle Aminopenicilline nell'uomo. un gruppo di antibiotico di molto usato negli allevamenti.	0,78% di ceppi di E. Coli resistenti alle Glicilciclina nell'uomo. un gruppo di cui l'uso è vietato all'animale da allevamento.
56% di ceppi di S. Aureus resistenti ai Macrolidi nell'uomo. un gruppo di antibiotico di molto usato negli allevamenti.	0,22% di ceppi di S. Aureus resistenti alle Vancomicine nell'uomo. un gruppo di cui l'uso è recentemente vietato all'animale da allevamento

Tabella 3: Riassunti dei dati CDDEP: *Center for Disease Dynamics, Economics and Policy. (Ardakani et al., 2023). *Evaluating the contribution of microbial use in farmed to global Antimicrobial resistance in human* .

Questi dati della **Tabella 3** ci fanno notare che se per il momento non ci sono abbastanza dati scientifici che correla AMU a AMR, non possiamo comunque ignorare l'andamento degli AMR nell'uomo quando un antibiotico tende ad essere usato di più e quando non si usa nell'animale. Ne consegue che, oltre a monitorare i volumi di utilizzo, è fondamentale prestare attenzione alla scelta delle molecole impiegate, privilegiando quelle classificate non cruciali nella medicina umana. a tale fine, la WHO, in collaborazione con FAO e WOA, ha istituito la lista MIA (Medically Important Antimicrobials).

L'uomo e l'animale condividono maggiormente i batteri. E di conseguenza condividono anche gli stessi antibiotici e a volte anche gli antibiotici considerati critici per la medicina umana, sollevando delle preoccupazioni giustificate dai dati CDDEP analizzati da Ardakani et al (2023). Nella necessità di usare questi antibiotici con più consapevolezza, la WHO insieme a WOA e FAO hanno creato la lista MIA (Medically Important Antimicrobials) ex-CIA (Critically Important Antimicrobials). È un documento unico stabilito nel 2005 e l'ultima revisione è del 2024. è l'elenco dei farmaci antimicrobici importanti forniti ai paesi per un uso responsabile e prudente degli antimicrobici nei settori non-umani. Settori non-umani ovvero animali, piante, colture e ambiente. Questo elenco è stabilito in base all'importanza medica di un antimicrobico e alla potenziale trasmissione di AMR all'uomo dal settore non-umano.

La lista è divisa in 3 grandi categorie: classi di antimicrobici usati esclusivamente nell'uomo (non presenti nella CIA); classi di antimicrobici usati sia nell'uomo che nell'animale (quella che ci interessa in questo capitolo e riportata nella tabella n°04) e classi di antimicrobici non autorizzati nell'uomo.

Come l'AWaRe che aiuta i professionisti nella prescrizione dell'antibiotico nell'uomo, questa lista è fatta con l'intenzione di aiutare i settori non-umano nell'usare in modo responsabile gli antibiotici. In questa lista (**Tabella 4**) sono presenti gli esempi di farmaci precedentemente citati, Colistina una HPCIA, Macrolidi CIA, Aminopenicilline HIA, e tanti altri farmaci. Se questi farmaci non vengono usati con cautela il loro abuso può influenzare la selezione di ceppi resistenti a questi farmaci e quindi complicanza nel trattamento delle infezioni cliniche. Questo elenco non ha come obiettivo di indicare gli antibiotici da usare come AGP ma nasce con l'intenzione di indicare quali farmaci usare in terapia nell'animale e quelli da usare con cautela (HPCIA, CIA, HIA). Ma indirettamente ci fa vedere farmaci che normalmente da ogni parte del mondo i loro usi come AGP dovrebbero essere totalmente vietati.

Classi di antimicrobici usati sia nell'uomo che l'animale	
HPCIA antimicrobici di importanza critica di massima priorità	Cefalosporine (3a, 4a generazione), Chinoloni, Polimixine (<u>Colistina</u>), Derivati dell'acido fosfonico
CIA antimicrobici di importanza critica	<u>Aminoglicosidi</u> , Ansamicine, <u>Macrolidi</u> (anello a 14,15,16 elementi)
HIA antimicrobici di grande critica	Amfenolici, Cefalosporine (1a e 2a generazione) e cefamicine, Lincosamidi, Nitroimidazoli, <u>Tetracicline</u> , <u>Penicilline</u> , Amidinopenicilline e <u>Aminopenicilline</u> , Aminopenicilline con inibitori delle beta-lattamasi, Antistafilococciche, Ampio Spettro, Streptogramine, Sulfonamidi, inibitori della diidrofolato reductasi e combinazioni, Fusidani
IA	Aminociclitoli, Polipeptidi ciclici, Composti eterociclici, Idrossichinolina, Pleuromutiline, Derivati del nitrofurano

antimicrobici importanti	
--------------------------	--

Tabella 4: Lista delle classi di antimicrobici usati sia nell'uomo che nell'animale, estratti della *lista MIA* (WHO publishes the WHO Medically Important Antimicrobials List for Human Medicine, 2024).

3.3.La dimensione One Health dell'uso di antibiotici in allevamento

L'uso eccessivo e improprio degli antibiotici negli animali da allevamento non amplifica soltanto la pressione selettiva nel microbiota dell'animale (descritta nei paragrafi precedenti), ma induce ulteriori conseguenze che meritano di essere analizzate. Nell'animale sono presenti anche i geni resistenti mobili (plasmidi, trasposoni, integroni) che verranno trasmessi altri batteri sensibili presenti nell'ecosistema tramite il trasferimento orizzontale. Numerosi studi hanno riportato la presenza di antibiotici negli alimenti e negli escrementi, uno di questi è lo studio di Liu e al (2016) citato precedentemente, che ha rivelato la presenza del gene di resistenza del *E.coli* contro la colistina. Il gene MCR-1 è stato isolato in campioni di carne cruda di pollo. Endale e al, (2023) riportano che uno studio in svizzera rivelò che *“Una parte significativa dei campioni (61,5%) e dei batteri (70,2%) è stata riscontrata in prodotti a base di carne come tagli, pezzi macinati o polpette.”*

Inoltre, quando i farmaci sono nell'organismo animale vengono metabolizzati e i metaboliti vengono escreti, ma laddove è presente un abuso degli antibiotici, è presente anche un accumulo dell'antibiotico stesso nell'animale. Questi finiscono nei prodotti come la carne, il latte e le uova se non vengono rispettati i tempi di sospensione come descritto nel paragrafo sugli usi impropri. Possiamo trovare numerosi dati sulla percentuale di residui presente nei prodotti alimentari o anche nel letame del pollame nella review di Abou-Jaoudeh et al., (2024) *“Antibiotic residues in poultry products and bacterial resistance: A review in developing countries”*. Ad esempio, ha riportato lo studio di Hakem et al 2013, hanno scoperto che *“l'85,51% dei campioni di carne di pollame erano positivi per residui di antibiotici, la maggior parte dei quali conteneva β -lattamici, tetracicline, macrolidi e sulfonamidi.”*

Il consumo di tali prodotti espone l'uomo a concentrazioni sub-terapeutiche di antibiotici, promuovendo un'assunzione bassi dosi che andrà a favorire la mutazione dei geni batterici, come illustrato in precedenza.

I batteri resistenti, i geni resistenti liberi e i residui di antibiotici vengono trasmesse all'uomo tramite la catena alimentare e all'ambiente attraverso gli escrementi degli animali, creando un ciclo continuo di selezione e diffusione, ciclo che l'approccio One Health cerca di limitare.

3.4. Uso degli antibiotici negli animali da compagnia: ruolo del veterinario e del proprietario

Nell'analizzare l'impatto dell'uso degli antibiotici negli animali, gli studi si concentrano sugli animali da produzione alimentare in quanto storicamente considerati la principale fonte di pressione selettiva. Gli animali da compagnia vengono trascurati, ma ultimamente questo settore ha attratto un crescente interesse soprattutto nell'ottica del One Health. Tre ragioni spiegano questo crescente interesse: la presenza di geni resistenti negli animali di compagnia, la scelta della classe degli antibiotici e il fattore emozionale legato alla convivenza stretta con l'uomo. I cani e i gatti non sono più semplici animali da compagnia sono ormai considerati da molti a tutti gli effetti membri della famiglia. Di conseguenza, il fatto che anch'essi siano dei "serbatoi" di geni resistenti a farmaci di massima criticità nella medicina umana non può essere trascurato.

Gli antibiotici nei cani e gatti sono usati a scopo terapeutico nel trattamento di varie patologie batteriche quali: infezioni cutanee, oculari, respiratorie, del tratto urinarie, gastrointestinali, otiti oltre che nella profilassi degli interventi chirurgici (Guardabassi, 2004).

Anche in questo contesto si riscontra un uso eccessivo e inappropriato degli antimicrobici con conseguente incremento della selezione dei geni resistenti. Gli usi impropri negli animali di compagnia sono influenzati da due persone: il proprietario e il veterinario (Tompson et al., 2021).

Nella pratica veterinaria, la **prescrizione empirica**, come già descritta negli animali da allevamento, costituisce un primo uso inappropriato del farmaco.

L'antibiotico viene prescritto senza un test di sensibilità batterica o un antibiogramma e quindi senza conoscenza dell'agente patogeno che si pensa essere la causa della malattia. Il caso più frequentemente riportato è l'uso di antibiotici per infezioni virali delle alte vie respiratorie nei gatti (Guardabassi et al, 2004; Thompson et al, 2021).

In secondo luogo, anche **la scelta di uno specifico antibiotico rispetto ad altri**, è fattore di aumento di pressione selettiva. I veterinari specializzati in animali di compagnia prescrivono in modo eccessivo e frequente gli antibiotici di massima criticità della medicina umana, al confronto con gli animali in allevamento. L'amoxicillina associato ad acido clavulanico, i fluorochinoloni, le cefalosporine, sono le molecole che secondo la lista MIA della WHO sono degli antimicrobici di importanza critica di massima priorità (HPCIA). Guardabassi et al, (2004) riportano che in Danimarca nel 2002, ai cani e ai gatti sono stati somministrati 88% di Amoxicillina e 64% di cefalosporina del consumo totale. Usando i farmaci HPCIA si rischia dunque che essi perdano efficacia nell'uomo. Infine, anche nell'animale domestico **la profilassi non necessaria** costituisce un problema. L'antibiotico viene usato nella prevenzione e tale decisione è molto spesso influenzata dai proprietari degli animali che per l'ansia di vedere i loro animali soffrire per delle malattie esigono una copertura antibatterica.

Il comportamento dei proprietari costituisce l'altro fattore che peggiora l'appropriatezza nell'uso degli antibiotici negli animali di compagnia. Numerosi proprietari non hanno una conoscenza approfondita sull'uso corretto degli antibiotici da quello che riporta tanti studi qualitativi. Uno di questi è quello di Aithal et al., (2025), riportano che il 19,5% dei proprietari dichiara di interrompere il trattamento non appena gli animali si sentono meglio e la maggior parte di loro riutilizza il farmaco anche in un altro animale. Alcuni vanno fino a somministrare a loro animali antibiotici destinati all'uomo. Thompson et al, (2021) aggiungono che considerando l'animale membro della famiglia, esercitano una pressione emotiva sul veterinario, quasi esigendo o spingendolo delle prescrizioni non necessarie. Tutti questi usi impropri che alimentano la minaccia globale della resistenza vengono aggravati dal numero di animali di compagnia che ci sono a livello globale.

Recenti indagini, dichiarano che in Europa ci sono circa 340 milioni di animali domestici: 127 milioni di gatti e 104 milioni di cani nel 2022. Gli Stati Uniti contano una popolazione di circa 85 milioni di cani e 65 milioni di gatti, mentre in Cina si contano 74 milioni di cani e 67 milioni di gatti. Questi animali sono presenti in quasi ogni casa del mondo, e con loro gli abitanti non condividono solo spazi ma anche batteri e geni resistenti.

Infatti, nei cani e nei gatti sono stati isolati diversi batteri resistenti e multiresistenti. Ad esempio in Brasile, Silva BA et al,(2024) hanno isolato degli *E. coli*, con il gene resistente alla Cefalosporine di terza generazione *bla CTX-M-15* dell' *E.coli*, in dei cani ospedalizzati. In Cina il gene resistente era *bla CTX-M*, isolato nei cani e nei gatti e il più

del 60% proveniva da animali sani (Cui et al., 2022). Molti studi hanno isolato vari batteri *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), gli enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE), *Salmonella Typhimurium DT104* multiresistente. In generale i batteri sono risultati resistenti contro farmaci di massima priorità HPCIA: cefalosporine di terza generazione, i chinoloni, la colistina.

Alcuni di questi geni stati isolati nei tessuti extra-intestinali o addirittura nella saliva degli animali di compagnia (Tóth et al., 2025). Uno studio metagenomico condotto su 1830 campioni di saliva canina. hanno evidenziato la presenza di 318 tipi di geni di resistenza agli antimicrobici, trasmissibili attraverso il semplice contatto con la saliva del cane. Questo fa riflettere sulle interazioni con questi animali. Perché a differenza degli animali da allevamento, cani e gatti vivono in contatto fisico stretto e ogni giorno con i loro proprietari, condividono gli stessi spazi, le stesse superfici, e carezze (baci, morsi, leccarsi). Queste interazioni rappresentano altrettante “*vie potenziali di trasmissione bidirezionale*” di batteri resistenti tra l'animale e l'uomo.

In questo contesto questo settore non dovrebbe essere silenziato, anzi, dovrebbe rientrare nelle normative ma anche nei nuovi programmi nazionali di sorveglianza dell'AMR all'immagine del One Health in modo da poter monitorarlo con maggiore efficienza.

4. Conclusioni

La resistenza antimicrobica (AMR) è una risposta naturale e evolutiva dei microrganismi, è riconosciuto oggi come una delle principali minacce per la sanità pubblica globale. La sua diffusione viene accelerata dall'uso eccessivo, inappropriato e indiscriminato degli antimicrobici, i quali favoriscono la selezione dei ceppi resistenti e la loro diffusione nell'uomo, nell'animale e nell'ambiente. in risposta a questa sfida nasce l'approccio One Health che riconosce l'interdipendenza dei tre ambiti ed emerge come unica strategia sistemica di gestione.

La diffusione della resistenza antimicrobica è, prima ancora che clinico, un problema ecologico. L'ambiente (le acque, il suolo, l'aria) viene inquinato tramite molteplici vie: effluenti delle industrie farmaceutiche, rifiuti ospedalieri, deiezioni animali e acque di irrigazioni agricola. Tali inquinanti trasformano l'ambiente in un serbatoio e un veicolo di batteri e geni resistenti. I meccanismi di sviluppo e diffusione tramite trasferimento verticale

e orizzontale sono stati descritti nel capitolo 2. L'ambiente è stato a lungo trascurato negli interventi per contrastare l'AMR, ma oggi, grazie alla consapevolezza dei suoi profondi legami con l'uomo e l'animale si riconosce che il controllo dell'AMR richiede una multisettorialità.

Nell'Inquinamento dell'ambiente, l'animale ha un ruolo centrale, crea dei cicli di diffusione dell'AMR. Nel capitolo 3 è stato dimostrato che le modalità di utilizzo degli antibiotici negli allevamenti incrementano la resistenza batterica e favoriscono l'accumulo di residui antimicrobici. Tali residui e batteri resistenti si ritrovano nei prodotti alimentari di origine alimentare, negli ortaggi, nell'acqua di irrigazione, contaminando il suolo tramite l'uso del letame come fertilizzanti. Inoltre, è stato dimostrato che anche gli animali di compagnia sono dei serbatoi di geni di resistenza andando a costruire un'ulteriore minaccia l'uomo. Tutto questo illustra come l'uso eccessivo e improprio degli antibiotici negli animali partecipa alla diffusione dell'AMR nelle tre dimensioni del One Health.

Di fronte a questa realtà, l'approccio One Health, promuove una cooperazione multisettoriale e propone diversi interventi e strategie per una governance globale più efficace contro la crescita della resistenza agli antimicrobici. Ad esempio, nel controllare l'inquinamento da industrie farmaceutiche, l'approccio One Health, propone diverse soluzioni: in primo luogo, un trattamento alla fonte, ovvero l'installazione di tecnologie avanzate di depurazione direttamente negli impianti di produzione farmaceutica. Passaggi di filtrazione a membrana, processi di ossidazione avanzata o anche i bioreattori a membrana per degradare i residui ed eliminare i geni resistenti sembrano essere soluzioni ottimali da adottare (Kotwani et al., 2025) ; (Al-Khalaifah et al., 2025) . In secondo luogo, si propone di adottare degli indicatori come la Concentrazione Predette Senza Effetti (PNEC) e la Concentrazione Ambientale Predette (PEC), che permettano di valutare il rischio sull'ambiente, al fine di intervenire tempestivamente quando il rapporto PEC/PNEC sarà superiore ad 1. Infine, propone una collaborazione tra i regolamentatori, i produttori, i ricercatori e la società civile in modo da convergere verso una produzione farmaceutica sostenibile (Al-Khalaifah et al,2025); (Dimuccio et al., 2026)). Le stesse strategie avanzate sono state proposte per i rifiuti liquidi degli ospedali che sono dei veri e propri "hotspot" di batteri.

Nel settore agricolo, il controllo dell'uso degli antibiotici implica il monitoraggio e la limitazione dei residui di antibiotico e della presenza di batteri resistenti nel suolo, nelle acque di irrigazione, nei prodotti di ortofrutta. Tale obiettivo può essere raggiunto attraverso diverse strategie. La prima è la gestione integrata dei parassiti, rappresenta un approccio sostenibile e scientifico che potrebbe permettere di limitare i danni causati da parassiti. Essa prevede: una diagnosi accurata per evitare l'uso inappropriato di antibiotici, l'impiego di varietà di colture resistenti ad agenti patologici e nell'adozione di pratiche di rotazione delle colture. In secondo luogo, oltre all'uso degli antibiotici si vorrebbe avanzare verso lo sviluppo di soluzioni alternative biologiche agli antibiotici (estratti vegetali, oli essenziali e microrganismi probiotici e prebiotici). Il rafforzamento delle normative di sorveglianza e il trattamento delle matrici ambientali (acqua, fertilizzanti, suolo) ((Miller et al., 2022); Al-Khalaifah et al,2025; Endale et al,2023).

Nell'animale, le linee di intervento mirano all'evoluzione generale del quadro legislativo. Il sistema normativo più avanzato di gestione degli antibiotici veterinari è quello dell'Unione Europea, fondato sul Regolamento (EU) 2019/6 e sul database ESVAC, che monitora i volumi di vendita a livello europeo. Le organizzazioni internazionali promuovono le normative EU a livello globale come modello da replicare nei Piani d'Azione Nazionali (NAP). Un'altra possibile linea di intervento è rappresentata dalle politiche "Yellow Cards" introdotte dalla Danimarca, che prevedono sanzioni per gli allevatori che superano le soglie di consumo stabilite. Oltre al quadro normativo, l'approccio One Health ha attuato diversi interventi che permettono di ridurre l'abuso degli antibiotici: la riduzione del numero di capi negli allevamenti intensivi, preservare gli antibiotici critici e sviluppare delle alternative agli antibiotici (Dimuccio et al,2026; Endale et al,2023).

In conclusione, la lotta contro la resistenza antimicrobica non può essere confinata in un unico settore o in un'unico ambito, poiché i batteri non conoscono confini. L'approccio One Health è l'unica risposta completa a questa sfida complessa, riconoscendo che la resistenza antimicrobica circola nell'intero ecosistema e deve essere affrontata nei suoi tre pilastri: Ambiente-Animale-Uomo.

Bibliografia

- Abou-Jaoudeh, C., Andary, J., & Abou-Khalil, R. (2024). Antibiotic residues in poultry products and bacterial resistance: A review in developing countries. *Journal of Infection and Public Health*, *17*(12), 102592.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.102592>
- Aithal, S., Guo, H., Teo, B. H., Chua, T., Hildon, Z. J.-L., & Chow, A. (2025). Pet Owners' Knowledge of Antibiotic Use and Antimicrobial Resistance and Their Antibiotic Practices: Comparison Between Contexts of Self and Pet. *Antibiotics*, *14*(2), 158.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics14020158>
- Al-Khalafah, H., Rahman, M. H., Al-Surrayai, T., Al-Dhumair, A., & Al-Hasan, M. (2025). A One-Health Perspective of Antimicrobial Resistance (AMR): Human, Animals and Environmental Health. *Life*, *15*(10).
<https://doi.org/10.3390/life15101598>
- Amos, Hawkey, & Gaze. (2015). *Waste water effluent contributes to the dissemination of CTX-M-15 in the natural environment | Journal of Antimicrobial Chemotherapy | Oxford Academic*. <https://academic.oup.com/jac/article/69/7/1785/695169>
- ANIMUSE. (s.d.). Recuperato 4 aprile 2026, da <https://amu.woah.org/amu-system-portal/cms/view/44dac06f-51b6-44b0-a873-2920826ccf08/b1455796-2dbd-475d-ad67-6f222e1b9691/public>
- Arcilla, M. S., Van Hattem, J. M., Haverkate, M. R., Bootsma, M. C. J., Van Genderen, P. J. J., Goorhuis, A., Grobusch, M. P., Lashof, A. M. O., Molhoek, N., Schultsz, C., Stobberingh, E. E., Verbrugh, H. A., De Jong, M. D., Melles, D. C., & Penders, J. (2017). Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): A prospective,

- multicentre cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(1), 78–85.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30319-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30319-X)
- Ardakani, Z., Canali, M., Aragrande, M., Tomassone, L., Simoes, M., Balzani, A., & Beber, C. L. (2023). Evaluating the contribution of Antimicrobial use in farmed animals to global Antimicrobial resistance in humans. *One Health*, 17, 100647.
<https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2023.100647>
- Arias-Andres, M., Klümper, U., Rojas-Jimenez, K., & Grossart, H.-P. (2018). Microplastic pollution increases gene Exchange in aquatic ecosystems. *Environmental Pollution*, 237, 253–261. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.058>
- Bengtsson-Palme, J., & Larsson, D. G. J. (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment International*, 86, 140–149.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.015>
- Burgmann, Frigon, & Gaze. (s.d.). *Water and sanitation: An essential battlefront in the war on Antimicrobial resistance | FEMS Microbiology Ecology | Oxford Academic*.
Recuperato 3 aprile 2026, da <https://academic.oup.com/femsec/article/94/9/fiy101/5033400>
- Chen, Q.-L., An, X.-L., Zheng, B.-X., Gillings, M., Peñuelas, J., Cui, L., Su, J.-Q., & Zhu, Y.-G. (2019). Loss of soil microbial diversity exacerbates spread of antibiotic resistance. *Soil Ecology Letters*, 1(1–2), 3–13. <https://doi.org/10.1007/s42832-019-0011-0>
- Codes and Manuals—WOAH - World Organisation for Animal Health*. (s.d.). Recuperato 4 aprile 2026, da <https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/>

- Credille, B., Berghaus, R. D., Jane Miller, E., Credille, A., Schrag, N. F. D., & Naikare, H. (2023). Antimicrobial Metaphylaxis and its Impact on Health, Performance, Antimicrobial Resistance, and Contextual Antimicrobial Use in High-Risk Beef Stocker Calves. *Journal of Animal Science*, *102*, skad417.
<https://doi.org/10.1093/jas/skad417>
- Cui, L., Zhao, X., Li, R., Han, Y., Hao, G., Wang, G., & Sun, S. (2022). Companion Animals as Potential Reservoirs of Antibiotic Resistant Diarrheagenic *Escherichia coli* in Shandong, China. *Antibiotics*, *11*(6), 828.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11060828>
- Dimuccio, M. M., Conforti, V., Celentano, F. E., Circella, E., Salvaggiulo, A., Bozzo, G., & Corrente, M. (2026). Regulation of Antibiotic Use in Livestock: European and International Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance and Ensure Animal Welfare. *Antibiotics*, *15*(1).
<https://doi.org/10.3390/antibiotics15010067>
- Dolejska, M., & Literak, I. (2019). Wildlife Is Overlooked in the Epidemiology of Medically Important Antibiotic-Resistant Bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *63*(8), e01167-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01167-19>
- Endale, H., Mathewos, M., & Abdeta, D. (2023). Potential Causes of Spread of Antimicrobial Resistance and Preventive Measures in One Health Perspective-A Review. *Infection and Drug Resistance*, *16*, 7515–7545.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S428837>
- Environment, U. N. (2023, gennaio 30). *Prepararsi ai superbatteri: Rafforzare l'azione ambientale nella risposta One Health alla resistenza antimicrobica* | UNEP - Programma delle Nazioni Unite per l'ambiente.
<https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>

- Ferguson, Smith, & Hanson. (2016). *Detection of Airborne Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Inside and Downwind of a Swine Building, and in Animal Feed: Potential Occupational, Animal Health, and Environmental Implications: Journal of Agromedicine: Vol 21 , No 2—Get Access.*
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1059924X.2016.1142917>
- Fernández Miyakawa, M. E., Casanova, N. A., & Kogut, M. H. (2024). How did antibiotic growth promoters increase growth and feed efficiency in poultry? *Poultry Science*, *103*(2), 103278. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2023.103278>
- Graham, D. W., Giesen, M. J., & Bunce, J. T. (2018). Strategic Approach for Prioritising Local and Regional Sanitation Interventions for Reducing Global Antibiotic Resistance. *Water*, *11*(1), 27. <https://doi.org/10.3390/w11010027>
- Grave, K., Jensen, V. F., Odensvik, K., Wierup, M., & Bangen, M. (2006). Usage of Veterinary therapeutic Antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of Antimicrobial growth promoter use. *Preventive Veterinary Medicine*, *75*(1), 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2006.02.003>
- Guardabassi, L. (2004). Pet animals as reservoirs of Antimicrobial-resistant bacteria: Review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *54*(2), 321–332.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkh332>
- Hernando-Amado, S., Coque, T. M., Baquero, F., & Martínez, J. L. (2019). Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nature Microbiology*, *4*(9), 1432–1442. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0503-9>
- Holt, J. P., van Heugten, E., Graves, A. K., See, M. T., & Morrow, W. E. M. (2011). Growth performance and antibiotic tolerance patterns of nursery and finishing pigs fed growth-promoting levels of antibiotics. *Livestock Science*, *136*(2), 184–191.
<https://doi.org/10.1016/j.livsci.2010.09.007>

- Jin, Xie, & He. (2021). *Full article: Airborne transmission as an integral environmental dimension of Antimicrobial resistance through the “One Health” Lens.*
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10643389.2021.2006537>
- Kirchhelle, C. (2018). Pharming animals: A global history of antibiotics in food production (1935–2017). *Palgrave Communications*, 4(1), 96. <https://doi.org/10.1057/s41599-018-0152-2>
- Kotwani, A., Chauhan, M., Roughead, E., Muller, A., Escher, M., Huttner, B., & Ivanovska, V. (2025). Overview of Methods for Assessing Antimicrobial Use in Outpatient Settings in High-Income Countries: A Narrative Review. *Antibiotics*, 14(11), 1161. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14111161>
- LAM, W., ZHONG, N., & TAN, W. (2003). Overview on SARS in Asia and the World. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 8(Suppl 1), S2–S5. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00516.x>
- Lin, J. (2014). Antibiotic growth promoters enhance animal production by targeting intestinal bile salt hydrolase and its producers. *Frontiers in Microbiology*, 5, 33. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00033>
- Liu, Y., Liu, W., Yang, X., Wang, J., Lin, H., & Yang, Y. (2021). Microplastics are a hotspot for antibiotic resistance genes: Progress and perspective. *Science of The Total Environment*, 773, 145643. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145643>
- Liu, Y.-Y., Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L.-X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L.-F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.-H., & Shen, J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 16(2), 161–168. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

- MacFadden, D. R., McGough, S. F., Fisman, D., Santillana, M., & Brownstein, J. S. (2018). Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nature Climate Change*, 8(6), 510–514. <https://doi.org/10.1038/s41558-018-0161-6>
- Manyl-Loh, Mamphweli, & Meyer. (2018). *Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications* | MDPI. <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/4/795>
- Miller, V., Reedy, J., Cudhea, F., Zhang, J., Shi, P., Erndt-Marino, J., Coates, J., Micha, R., Webb, P., Mozaffarian, D., Abbott, P., Abdollahi, M., Abedi, P., Abumweis, S., Adair, L., Al Nsour, M., Al-Daghri, N., Al-Hamad, N., Al-Hooti, S., ... Zohoori, F. V. (2022). Global, regional, and national consumption of animal-source foods between 1990 and 2018: Findings from the Global Dietary Database. *The Lancet Planetary Health*, 6(3), e243–e256. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00352-1](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00352-1)
- Nduku, X., Stempa, T., Lungu, N. S., Ndobeni, T. N., & Mlambo, V. (2025). Prospects for antibiotic-free poultry production in South Africa: An analysis of the enablers and stumbling blocks. *One Health*, 21, 101144. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2025.101144>
- Nepal, S., Giri, A., Bhandari, R., Chand, S., Nepal, S., Aryal, S., Khanal, P., Moktan, J. B., & Shastry, C. S. (s.d.). Poor and Unsatisfactory Disposal of Expired and Unused Pharmaceuticals: A Global Issue. *Current Drug Safety*, 15(3), 167–172. <https://doi.org/10.2174/1574886315666200626164001>
- Pholwat, S., Pongpan, T., Chinli, R., Rogawski McQuade, E. T., Thaipisuttikul, I., Ratanakorn, P., Liu, J., Taniuchi, M., Houpt, E. R., & Foongladda, S. (2020). Antimicrobial Resistance in Swine Fecal Specimens Across Different Farm

Management Systems. *Frontiers in Microbiology*, 11.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01238>

Pruden, Pei, & Storteboom. (s.d.). *Antibiotic Resistance Genes as Emerging Contaminants: Studies in Northern Colorado | Environmental Science & Technology*. Recuperato 3 aprile 2026, da <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es0604131>

Schwarz, S., Kehrenberg, C., & Walsh, T. R. (2001). Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17(6), 431–437. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00297-7](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00297-7)

Tompson, A. C., Mateus, A. L. P., Brodbelt, D. C., & Chandler, C. I. R. (2021). Understanding Antibiotic Use in Companion Animals: A Literature Review Identifying Avenues for Future Efforts. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 719547. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.719547>

Tóth, A. G., Tóth, D. L., Remport, L., Tóth, I., Németh, T., Dubecz, A., Patai, Á. V., Wagenhoffer, Z., Makrai, L., & Solymosi, N. (2025). A One Health Approach Metagenomic Study on Antimicrobial Resistance Traits of Canine Saliva. *Antibiotics*, 14(5), 433. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14050433>

Trampuz, A., Prabhu, R. M., Smith, T. F., & Baddour, L. M. (2004). Avian Influenza: A New Pandemic Threat? *Mayo Clinic Proceedings*, 79(4), 523–530. <https://doi.org/10.4065/79.4.523>

Wang, Y., Xu, C., Zhang, R., Chen, Y., Shen, Y., Hu, F., Liu, D., Lu, J., Guo, Y., Xia, X., Jiang, J., Wang, X., Fu, Y., Yang, L., Wang, J., Li, J., Cai, C., Yin, D., Che, J., ... Shen, J. (2020). Changes in colistin resistance and *mcr-1* abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in

China: An epidemiological comparative study. *The Lancet Infectious Diseases*,
20(10), 1161–1171. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30149-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30149-3)

WHO publishes the WHO Medically Important Antimicrobials List for Human Medicine.

(s.d.). Recuperato 10 marzo 2026, da <https://www.who.int/news/item/08-02-2024-who-medically-important-antimicrobial-list-2024>