

MALATTIE INFETTIVE EMERGENTI

Arbovirosi umane e animali: una sintetica rassegna in un'ottica “One Health”



¹LEONARDO LUCIANI, ²GIOVANNI DI GUARDO

¹Direttore Unità Operativa Complessa di Sanità Pubblica Veterinaria della ASL Roma 5, Guidonia M. (Roma)

²DVM, Dipl. ECVP, Già Professore di Patologia Generale e Fisiopatologia Veterinaria presso la Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università degli Studi di Teramo

La necessità sociale di riconoscere e intervenire sui problemi sanitari della comunità e sul corretto investimento delle relative risorse sanitarie appare più che mai attuale [1]. In tale contesto, è divenuto sempre più chiaro, soprattutto negli ultimi tre decenni, che la maggior parte delle cosiddette “malattie infettive emergenti” hanno origine da uno o più serbatoi animali, in particolare dalla fauna selvatica, e che i principali fattori alla base della loro comparsa sono associati alle attività umane, compresi i

cambiamenti negli ecosistemi e nel territorio determinati dai cambiamenti climatici, con particolare riferimento al riscaldamento globale nonché all'intensificazione dell'agricoltura e della zootecnia, all'urbanizzazione, ai viaggi e ai commerci internazionali che impattano sulla fisiologia, sul comportamento, sul ciclo vitale e sulla distribuzione geografica delle specie, nonché sulla composizione delle comunità ecologiche terrestri e sulle relative interazioni interspecifiche [2-7].

Si rende pertanto necessario un approccio collaborativo e multidisciplinare che superi i confini della salute animale, umana e ambientale, al preciso scopo di poter comprendere l'ecologia dei vari agenti responsabili di malattie infettive emergenti, con il risultato di intraprendere una valutazione del rischio e sviluppare i conseguenti piani di risposta e controllo.

Il termine "One Health" è stato utilizzato per la prima volta nel 2003 ed è stato associato all'emergenza della grave malattia respiratoria acuta (SARS) all'inizio del 2003 e, successivamente, alla diffusione dell'influenza aviaria da virus A(H5N1) ad alta patogenicità (HPAI) e alla serie di obiettivi strategici conosciuti come i "Principi di Manhattan", enunciati in una riunione della *Wildlife Conservation Society* nel 2004, che riconosceva chiaramente il legame tra la salute umana e animale e le minacce che le malattie rappresentano per le forniture alimentari e le economie. Questi principi hanno rappresentato un passo fondamentale nel riconoscere l'importanza di approcci collaborativi e interdisciplinari per rispondere alle malattie infettive emergenti e riemergenti e, più in particolare, per includere la salute e la conservazione della fauna selvatica come componente essenziale della prevenzione, della sorveglianza, del controllo e della prevenzione globale delle malattie [8].

L'epidemia di SARS, la prima nuova malattia grave e facilmente trasmissibile emersa nel XXI secolo, ha portato alla consapevolezza che:

(a) un agente patogeno precedentemente sconosciuto possa emergere da una specie animale selvatica in qualsiasi momento, in qualsiasi luogo e, senza preavviso, minacciare la salute, il benessere e le economie di tutte le società;

(b) vi sia l'assoluta necessità che i Paesi acquisiscano la capacità di mantenere un efficace sistema di allerta e risposta per individuare e reagire rapidamente a focolai di malattie infettive di rilevanza internazionale e condividere informazioni su tali focolai in modo rapido e trasparente;

(c) la risposta alle epidemie o pandemie che interessino più Paesi richieda cooperazione e partecipazione globali in ossequio al concetto/principio della "One Health" [9].

L'emergenza e la diffusione dell'influenza aviaria da virus ad alta patogenicità (HPAI) A(H5N1) (*clade 2.3.4.4b*) costituisce un altro eloquente esempio dell'importanza della cooperazione globale e dell'approccio "One Health" guidato dalla diffusa preoccupazione che il succitato virus possa divenire il prossimo agente pandemico influenzale. È servito anche da catalizzatore per la nomina da parte del Segretario Generale delle Nazioni Unite di un coordinatore dei sistemi delle Nazioni Unite per la sorveglianza epidemiologica dell'influenza aviaria e animale (UNSIC), nonché per l'avvio di un'importante attività di collaborazione con una serie di organizzazioni internazionali e nazionali, tra cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Organizzazione per l'Alimentazione e l'Agricoltura (FAO), l'Organizzazione Mondiale per la Salute

Animale (WOAH), il Fondo delle Nazioni Unite per l'Infanzia (UNICEF), la Banca Mondiale e vari ministeri nazionali della sanità, al fine di poter organizzare le Conferenze ministeriali internazionali sull'influenza aviaria e pandemica (IMCAPI). L'IMCAPI è stato un fattore determinante nella sorveglianza e nella risposta all'influenza aviaria da virus A(H5N1) [10] e, successivamente, nello sviluppo di un quadro strategico costruito attorno a un approccio "One Health" incentrato sulla diminuzione del rischio e sulla minimizzazione dell'impatto globale di epidemie e pandemie dovute a infezioni emergenti [11].

Il concetto di "One Health" comunque non è nuovo e può essere fatto risalire ad almeno duecento anni fa [12], prima come "One Medicine", poi come "One World" ed infine come "One Health", sebbene i nostri "Padri della Medicina" avessero già da secoli riassunto efficacemente tale concetto nell'espressione "Universal Medicina".

Malgrado non esista una definizione univoca del concetto/principio della "One Health", alcuni Autori ne hanno proposto una visione molto più ampia, come rappresentato in figura 1. Il concetto/principio "One Health" si concentra chiaramente sulle conseguenze, sulle risposte e sulle azioni a livello delle interfacce animali-uomo-ecosistemi e, in particolare, (a) sulle zoonosi emergenti ed endemiche, queste ultime responsabili di un carico di malattie molto maggiore nei Paesi in via di sviluppo, con un forte impatto sociale in contesti poveri di risorse [13, 14]; (b) sulla resistenza antimicrobica (AMR), poiché la resistenza può svilupparsi nell'uomo, negli animali o nell'ambiente e può diffondersi dagli uni agli altri e da un Paese all'altro [15-18]; (c) sulla sicurezza alimentare [19, 20]. Tuttavia, l'ambito di "One Health" previsto dalle Organizzazioni Internazionali (OMS, FAO, WOAH, UNICEF), dalla Banca Mondiale e da molte organizzazioni nazionali abbraccia chiaramente anche altre discipline e ambiti, tra cui la salute ambientale e degli ecosistemi, le scienze sociali, l'ecologia, la fauna selvatica, l'uso del territorio e la biodiversità [21]. Inoltre, mentre la comunità veterinaria ha ormai abbracciato il concetto/principio "One Health", la comunità medica è stata molto più lenta nel recepirlo, nonostante il sostegno da parte di organismi come l'*American Medical Association*, *UK Public Health* e OMS. Coinvolgere maggiormente la comunità medica in futuro potrebbe richiedere l'incorporazione del concetto/principio "One Health" nei programmi di studio delle scuole di medicina in modo che gli studenti lo vedano come una componente essenziale nel contesto della sanità pubblica e della lotta alle malattie infettive [22].

Sorveglianza epidemiologica delle arbovirosi

In Italia la sorveglianza epidemiologica basata sul concetto/principio "One-Health" è stata felicemente declinata, in prima istanza, con il piano nazionale di preparazione e risposta alle infezioni da *West Nile Virus* e *Usutu Virus*.

Il virus West Nile (WNV) è stato segnalato in Europa a partire dal 1958, per essere quindi identificato per la prima volta in Italia nel 1998 [24], rappresentando il virus appartenente al genere *Flavivirus* più diffuso al mondo e con uno spettro d'ospite quantomai ampio, comprendente al proprio interno ben 4 distinte classi di ospiti vertebrati (mammiferi, uccelli, rettili, anfibi) e oltre 200 specie animali, sia domestiche che selvatiche, ivi compresi i mammiferi acquatici [24, 25].

Gli esseri umani e gli equidi sono ospiti a fondo cieco e l'infezione da WNV decorre in maniera asintomatica nella maggior parte dei casi. Tuttavia, nelle categorie a rischio (persone di età avanzata, soggetti con disturbi nella risposta immunitaria, persone affette da alcune patologie croniche quali tumori, diabete, ipertensione, patologie renali, persone sottoposte a trapianto) l'infezione può manifestarsi con sintomi neurologici financo all'*exitus*.

Meno noto di WNV, il virus Usutu (USUV), anch'esso appartenente al genere *Flavivirus*, è stato invece identificato per la prima volta in Europa nel 1996. La sua comparsa ha determinato mortalità significativa tra le popolazioni di merli e altre specie aviarie in Italia e, successivamente, in altri Paesi europei.

Entrambi i virus possono passare dalle popolazioni aviarie ai mammiferi, esseri umani inclusi, attraverso i cosiddetti vettori-ponte, ovvero specie di zanzare che compiono il pasto di sangue sia sugli uccelli che sui mammiferi.

La West Nile è endemica in alcune regioni italiane, principalmente nelle province del nord situate nel bacino del fiume Po. Complessivamente in Italia dal 2018 sono stati notificati oltre 247 casi umani autoctoni di malattia neuro-invasiva da WNV. L'applicazione del Piano ha consentito ai Servizi Veterinari di rilevare la circolazione virale nei vettori (zanzare del genere *Culex*) nove giorni prima dell'insorgenza dei sintomi nel primo caso umano confermato. Ciò ha permesso di attivare risposte tempestive sia per il controllo vettoriale, sia per l'adozione in medicina umana delle relative misure di sicurezza e controllo nelle donazioni di sangue e nei trapianti, al precipuo fine di prevenire la trasmissione dell'infezione all'uomo. Questa esperienza di integrazione interdisciplinare insegna che, per poter intercettare e interpretare i cosiddetti "*background noises*", o segnali di allarme, all'interno dei sistemi di sorveglianza e attuare misure preventive, è imperativo lavorare in modo collaborativo oltre i confini e le discipline esistenti all'interno dei sistemi di sanità pubblica [26].

I piani di risposta alle arbovirosi

Le malattie trasmesse da vettori costituiscono un importante problema di sanità pubblica: l'OMS stima, in proposito, che gli agenti responsabili di tali malattie causino ogni anno circa 1 miliardo di casi umani e 1 milione di morti, rappresentando circa il 17% dei casi totali di malattie trasmissibili.

Fra le malattie trasmesse da vettori, un importante gruppo è costituito dalle Arbovirosi, ossia dalle infezioni virali trasmesse da artropodi. Esistono, infatti, oltre 100 virus classificati come Arbovirus e in grado di causare malattia umana. In Italia sono presenti sia Arbovirosi autoctone, fra cui si annoverano l'infezione da WNV, l'infezione da USUV, l'infezione da virus Toscana e l'encefalite virale da zecche, sia Arbovirosi prevalentemente di importazione, come le infezioni causate dai virus Chikungunya, Dengue e Zika. Sempre più spesso, tuttavia, sia a livello nazionale che internazionale, si assiste a eventi epidemici, anche di rilevante entità.

La segnalazione dei casi umani di Arbovirosi, inizialmente prevista dal Decreto Ministeriale (DM) 15 dicembre 1990, è stata successivamente aggiornata ai requisiti europei attraverso una serie di apposite circolari ministeriali.

Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) 3 marzo 2017 ha identificato il sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL), istituito presso il Ministero della Salute (Mds), quale sistema di rilevanza nazionale per la segnalazione dei casi umani di tutte le malattie infettive, mentre ha demandato a circolari ministeriali, successivamente emanate, l'attivazione del sistema di sorveglianza delle malattie trasmesse da vettori, istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

In particolare, il Piano nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle Arbovirosi 2020-2025 (PNA) si articola su un orizzonte temporale di sei anni, al precipuo scopo di permettere azioni strategiche di più lungo respiro, individuando attività che devono essere attuate immediatamente e attività da implementare più gradualmente specificando, inoltre, alcuni indicatori da utilizzare per la valutazione dell'applicazione del Piano stesso.

Il PNA si applica alla sorveglianza delle Arbovirosi, con particolare riferimento ai seguenti agenti virali: WNV, USUV, *Chikungunya Virus*, *Dengue Virus*, *Zika Virus* - unitamente al virus dell'encefalite virale da zecche e al virus Toscana. Inoltre, il PNA estende la sorveglianza a livello nazionale alle specie di zanzare invasive e al monitoraggio delle resistenze agli insetticidi.

Il PNA prevede, altresì, la collaborazione sinergica tra vari enti e istituti di ricerca, individuando sia i documenti prodotti dal Ministero della Salute sia le strategie implementate da altre amministrazioni, con particolare riferimento al Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare, all'Istituto Superiore di Sanità, all'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise "G. Caporale" e alla rete degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, nonché all'Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale, alla Rete Città Sane dell'OMS e al Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca, con cui è possibile attivare sinergie e promuovere interventi congiunti. Il PNA individua i principali interventi di prevenzione suddividendoli in:

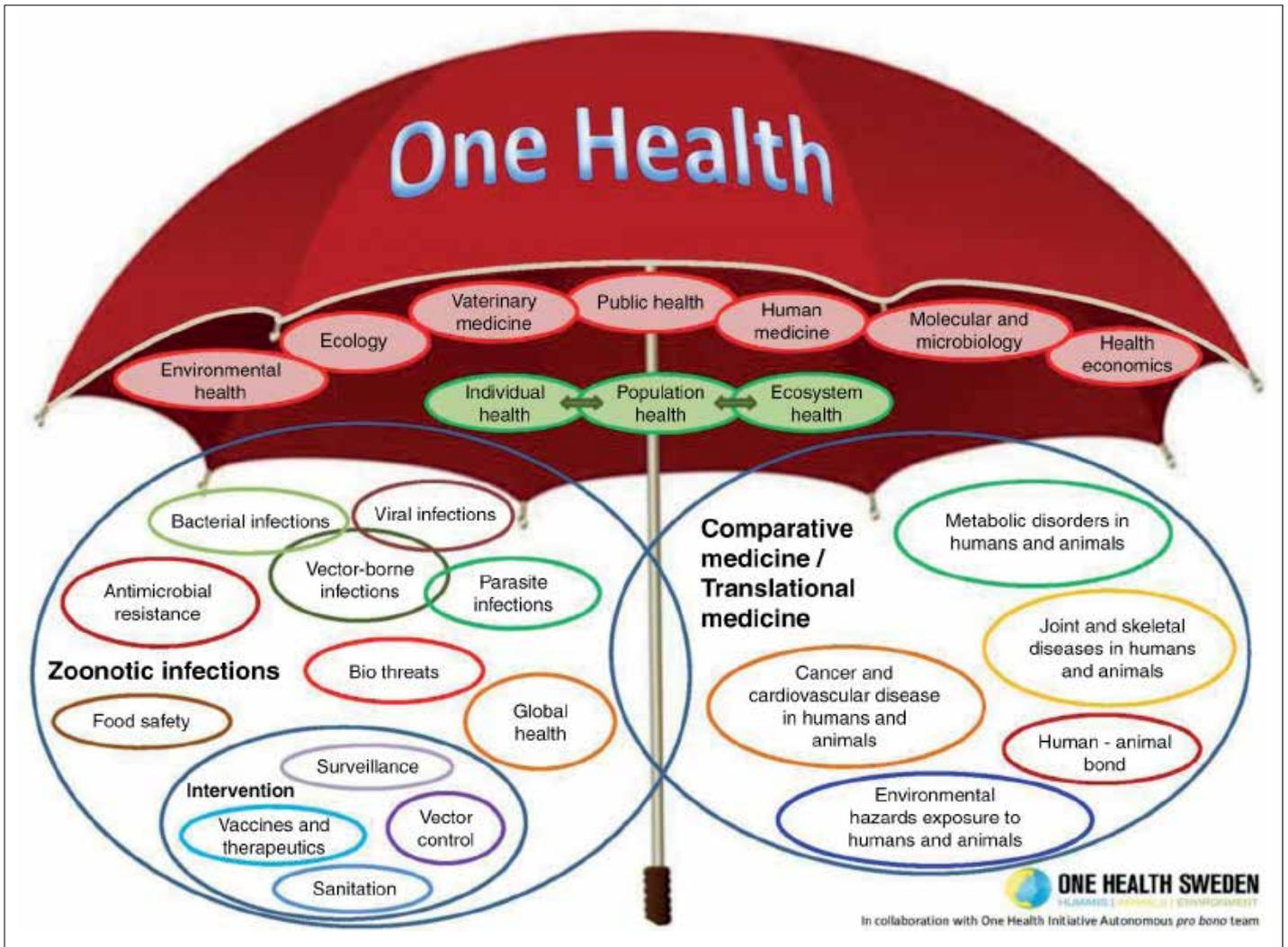


Figura 1. L'ombrello One Health, sviluppato da One Health Sweden e dal team Pro Bono Autonomo di One Health Initiative.

comunicazione del rischio, formazione, misure ambientali, misure di contrasto ai vettori, vaccinazione e raccomandazioni organizzative.

Tenendo conto degli impatti causati dai cambiamenti climatici sui sistemi e processi naturali e sui settori socio-economici del territorio italiano e sulla base delle indicazioni internazionali in materia, il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare (MATTM), utilizzando un processo consultivo esteso, ha adottato nel 2015 la Strategia nazionale di adattamento ai cambiamenti climatici, la quale ha delineato una visione nazionale sui percorsi comuni da intraprendere per far fronte ai cambiamenti climatici, contrastandone e attenuandone l'impatto.

In attuazione della Strategia, il Piano Nazionale di Adattamento ai Cambiamenti Climatici (PNACC) si configura come uno strumento di supporto alle istituzioni nazionali, regionali e locali ai fini dell'integrazione della tematica dell'adattamento

negli strumenti di pianificazione esistenti e, in questo senso, esso costituisce una base comune di dati, informazioni e metodologie di analisi. Le valutazioni contenute nei documenti del Piano comprendono gli impatti attesi per i settori definiti in linea con la Strategia, tra cui anche il settore "Salute", nell'ambito del quale sono analizzati oltre ai rischi diretti legati al manifestarsi di eventi meteorologici estremi, anche quelli indiretti, ovvero mediati dagli impatti dei cambiamenti climatici sulle diverse matrici ambientali.

I cambiamenti climatici producono infatti, come già accennato, più o meno consistenti modificazioni sulla fisiologia, sul comportamento, sul ciclo vitale e sulla distribuzione geografica delle specie, nonché sulla composizione delle comunità ecologiche terrestri e sulle interazioni interspecifiche. L'anticipazione dell'arrivo in Italia di molte specie di uccelli migratori potrebbe infatti modificare i cicli di trasmissione di WNV e USUV, mentre il precoce sviluppo dello stadio alato

delle zanzare potrebbe influenzare la comparsa di epidemie sostenute da diversi Arbovirus.

Si è altresì modificata la distribuzione di artropodi quali le zecche che, complici i cambiamenti climatici, si sono adattate a vivere a quote maggiori, rendendo possibile la trasmissione del virus dell'encefalite virale (*Tick Borne Encephalitis Virus*) in aree precedentemente non affette.

Dalle informazioni contenute nel Piano Nazionale di Adattamento ai Cambiamenti Climatici (PNACC) si evidenzia come i determinanti ambientali e i fattori climatici influenzino la comparsa e l'incidenza di malattie infettive clima-sensibili, emergenti e riemergenti, specialmente quelle trasmesse da vettori che negli ultimi anni, anche in Italia, hanno richiesto il potenziamento di specifici programmi di sorveglianza e controllo a livello nazionale e regionale. Vi è pertanto la necessità di predisporre sia interventi formativi specifici del personale sia l'adeguamento dei sistemi di prevenzione sanitari e ambientali sotto il profilo operativo e organizzativo per una gestione integrata del rischio e dei sistemi di allerta precoce e di monitoraggio ambientale.

Il PNACC individua azioni di carattere generale a livello nazionale, da realizzarsi nel breve o nel lungo periodo, lasciando alle Regioni e agli Enti Locali il compito di pianificare e attuare azioni di adattamento specifiche sulla base della vulnerabilità del loro territorio alle conseguenze dei cambiamenti climatici. Tra le azioni proposte dal PNACC e considerate rilevanti ai fini della gestione delle malattie trasmesse da vettori si evidenziano quelle di seguito riportate:

- a) sviluppo di un *database* e di un sistema informativo integrato degli eventi estremi e dei loro effetti su salute, benessere e sicurezza della popolazione ovvero decessi, popolazione colpita, morbilità e accessi a cure sanitarie;
- b) disciplina e integrazione dei ruoli svolti dai vari Enti territoriali preposti alla prevenzione e al controllo sostenibile degli insetti vettori di malattie in aree urbane;
- c) integrazione delle proiezioni climatiche ad alta risoluzione nei modelli di previsione degli areali di distribuzione, risolvendo i problemi di compatibilità di scala;
- d) studio dello spostamento degli areali di distribuzione delle specie causato dai cambiamenti climatici;
- e) sensibilizzazione della popolazione sui rischi connessi alla presenza di specie aliene e invasive e informazione dei gruppi d'interesse sulle "buone pratiche" per evitare nuove introduzioni;
- f) diffusione della "*citizen science*", intesa come una fattiva collaborazione tra cittadini e ricercatori, finalizzata ad arricchire le banche dati delle segnalazioni di specie esotiche e di raccolta dati nelle attività di monitoraggio;
- g) predisposizione di sistemi di allerta che agiscano sia sul costante miglioramento dei modelli previsionali e degli strumenti interpretativi sia sull'incremento della consapevolezza delle comunità in merito alle criticità presenti nel contesto urbano e alle variazioni delle stesse per effetto dei cambiamenti climatici.

Early warnings - Early detection

Nel caso di WNV, l'obiettivo generale della sorveglianza integrata consiste nell'individuare precocemente, attraverso programmi mirati, la sua circolazione sul territorio nazionale negli uccelli o negli insetti vettori al fine di mettere prontamente in atto tutte le misure disponibili per prevenire la trasmissione nei confronti delle persone (controllo del vettore; comunicazione del rischio e adozione di misure di protezione individuale; misure nei confronti delle donazioni di sangue ed emocomponenti, organi e tessuti). Le attività di sorveglianza previste per WNV sono integrate con quelle utili al mappaggio della circolazione di USUV. Il rilievo della circolazione di USUV risulta funzionale, infatti, alla valutazione del rischio di infezione da USUV nelle persone e alla eventuale messa in atto delle misure per ridurre il relativo rischio di trasmissione dell'infezione. Inoltre, in considerazione delle analogie esistenti tra i rispettivi cicli biologici, il rilievo di circolazione di USUV fornisce un'indicazione utile anche sul rischio di trasmissione di WNV nelle medesime aree geografiche.

Alla luce di quanto sopra esposto, gli obiettivi specifici della sorveglianza integrata di WNV sono quelli di seguito elencati:

1. individuare il più precocemente possibile la circolazione virale sul territorio nazionale attraverso programmi di sorveglianza mirata, riguardanti gli uccelli appartenenti a specie-bersaglio e gli insetti vettori per permettere una rapida valutazione del rischio finalizzata all'adozione di adeguate misure preventive in sanità pubblica;
2. attuare in maniera tempestiva, efficace e coordinata le misure preventive necessarie a ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione alle persone, tramite un efficiente scambio delle informazioni tra tutti gli Enti interessati;
3. prevenire il rischio di trasmissione dell'infezione alle persone sia attraverso donazioni di sangue, emocomponenti, organi o tessuti sia attraverso la puntura delle zanzare durante il periodo di maggiore attività vettoriale;
4. governare in maniera coordinata le eventuali emergenze epidemiche.

Per quanto attiene invece alle attività di sorveglianza integrata di USUV, gli obiettivi sono i seguenti:

1. individuare la possibile circolazione virale attraverso programmi di sorveglianza mirata, riguardanti gli uccelli appartenenti a specie-bersaglio e gli insetti vettori;
2. monitorare l'impatto dell'infezione da USUV nelle persone e garantire un efficiente scambio delle informazioni tra tutti gli Enti interessati, al fine di individuare eventuali situazioni di elevato rischio di infezione umana e di attivare conseguenti misure di controllo.

Dati raccolti nell'ambito del piano nazionale delle arbovirosi

Il Piano si avvale delle seguenti componenti:

1. sorveglianza su uccelli stanziali appartenenti a specie-ber-

saggio o, in alternativa, su allevamenti avicoli rurali o all'aperto;

2. sorveglianza su esemplari di uccelli selvatici rinvenuti morti;

3. sorveglianza entomologica;

4. sorveglianza clinica sugli equidi;

5. sorveglianza sui casi umani.

Ne deriva, pertanto, che sull'intero territorio nazionale è obbligatoria l'immediata notifica di tutti i casi sospetti di sintomatologia nervosa negli equidi; di tutti gli episodi di mortalità in uccelli selvatici e di tutti i casi di malattia neuro-invasiva e/o di infezione recente nelle persone.

La sorveglianza sui casi umani importati e autoctoni si attua per tutto l'anno sull'intero territorio nazionale. Viene raccomandato di porre attenzione alle diagnosi di infezioni da WNV e da USUV, specialmente nell'ambito della diagnosi differenziale delle encefaliti, meningiti a liquor limpido, poliradicolo-neuriti (sindromi simil-*Guillain-Barré*), paralisi flaccide acute, oltre che durante il periodo di maggiore attività del vettore (dai primi di maggio a tutto novembre). Il periodo di sorveglianza potrebbe subire modifiche secondo l'andamento climatico e meteorologico stagionale e, nel caso in cui le evidenze epidemiologiche lo rendessero necessario, il Ministero della Salute di concerto con l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a comunicare eventuali variazioni. La sorveglianza clinica negli equidi si attua sull'intero territorio nazionale. Tutti i casi di sintomatologia nervosa sugli equidi devono essere notificati e sottoposti a indagini approfondite per escludere o confermare la presenza di WNV, indipendentemente dall'area geografica ove questi si manifestino. Negli equidi sono sintomi tipici della malattia:

- debolezza a carico degli arti posteriori,
- incapacità a mantenere la stazione quadrupedale;
- paresi/paralisi a carico degli arti;
- fascicolazioni muscolari;
- deficit propriocettivi;
- cecità;
- ptosi del labbro inferiore e/o paresi/paralisi dei muscoli labiali o facciali;
- digrignamento dei denti.

Nel caso di sintomatologia neurologica riferibile a West Nile in equidi, il Servizio Veterinario della ASL competente per territorio deve darne immediata comunicazione alla Direzione Generale della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari (DGSAF) e al Servizio Veterinario della Regione/PA, attraverso la registrazione del sospetto nel Sistema Informativo Nazionale Malattie Animali (SIMAN).

Il Servizio Veterinario dell'ASL provvederà quindi a effettuare i prelievi di sangue con e senza anticoagulante EDTA sugli equidi che manifestino sintomatologia clinica riferibile alla malattia.

Qualora il sospetto riguardi animali deceduti o soppressi in seguito a sindrome neurologica, il Servizio Veterinario

dell'ASL competente per territorio, in collaborazione con l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale (IZS) territorialmente competente deve eseguire l'esame necroscopico con il successivo prelievo dell'encefalo, del midollo spinale, del cuore, del rene e della milza per le relative indagini laboratoristiche mirate.

La sorveglianza passiva sull'avifauna selvatica si esegue su tutto il territorio nazionale durante tutto l'anno e deve essere intensificata durante il periodo di attività degli insetti vettori. Ogni animale trovato morto, anche nell'ambito di altri Piani, e appartenente agli ordini dei Passeriformi, Ciconiformi, Caradriformi, Falconiformi e Strigiformi deve essere recuperato e inviato all'IZS competente per territorio per i relativi esami necroscopici e laboratoristici mirati.

Al fine di poter rilevare la presenza di WNV e/o USUV, cuore, cervello, rene e milza devono essere esaminati presso i laboratori dell'IZS competente per territorio tramite apposite indagini biomolecolari (RT-PCR).

La sorveglianza si applica anche su uccelli stanziali appartenenti a specie-bersaglio, quali la gazza (*Pica pica*), la cornacchia grigia (*Corvus corone cornix*) e la ghiandaia (*Garrulus glandarius*).

Per quanto specificatamente attiene alla sorveglianza entomologica, la rete degli IIZZSS presenti sul territorio nazionale fornisce alle Regioni/PA il contributo tecnico-scientifico per lo svolgimento di tali attività. Nelle aree ad alto rischio la sorveglianza entomologica va effettuata in ciascuna unità geografica di riferimento suddividendo il territorio in zone regolari, tenendo conto dei limiti altitudinali nelle varie fasce latitudinali e comunque non al di sopra dei 600 metri s.l.m. Tenendo presente che minore è la dimensione dell'area in cui venga posizionata ogni singola trappola, maggiore è la capacità del sistema di rilevare la circolazione virale, le Regioni/PA hanno facoltà di scegliere, in base a una specifica valutazione organizzativa, la dimensione dell'area oggetto di indagine, che comunque non deve superare i 20 km di lato o i 400 Km².

In ogni area individuata deve essere posizionata almeno una trappola tipo CDC con esca a CO₂ o Gravid. Le catture devono essere effettuate con cadenza quindicinale nel periodo da aprile fino a novembre. Poiché lo scopo principale della sorveglianza entomologica è quello di rilevare, il più precocemente possibile, la circolazione sul territorio nazionale sia di WNV che di USUV, la sensibilità del sistema di sorveglianza è un elemento cruciale. In considerazione delle caratteristiche eco-climatiche locali e della variabilità delle condizioni epidemiologiche riscontrabili nei territori a basso rischio di trasmissione, la sorveglianza entomologica deve essere pertanto focalizzata il più possibile sulle aree dove massima è la probabilità che si abbia la circolazione di entrambi i virus anzidetti.

Appare pertanto necessario un approccio che, tenendo in debito conto le peculiari condizioni ecoclimatiche e le relative

variabili epidemiologiche di una determinata area, permetta di definire piani di sorveglianza mirati.

In caso di riscontro di WNV in una delle matrici oggetto di sorveglianza (zanzare, avifauna, equidi, esseri umani), è necessario richiamare i Comuni a una corretta gestione del territorio con eliminazione dei focolai larvali non rimovibili e trattamenti larvicidi delle caditoie, tombini, bocche di lupo, etc. su suolo pubblico. Le Regioni/PA, in base alle specifiche condizioni locali, possono valutare l'applicazione di interventi mirati di disinfestazione con adulticidi in particolari siti ove si concentrino soggetti a maggior rischio di contrarre o sviluppare forme neuroinvasive di West Nile (ospedali, strutture residenziali protette, centri di aggregazione per anziani etc. o in occasione di feste, fiere o sagre che si svolgono tra il crepuscolo e la notte).

In presenza di *cluster* di 2 o più casi umani di forme neuroinvasive, la cui correlazione spaziotemporale sia stata confermata mediante indagine epidemiologica, occorre altresì intensificare le attività di contrasto al vettore su tutta l'area interessata, che va calcolata a partire dalle abitazioni più esterne.

Registrazione dei dati e flussi informativi

Per quanto specificamente concerne alle forme cliniche di malattia neuroinvasiva umana da WNV, i casi probabili e confermati vengono analizzati secondo il seguente flusso:

1. il medico che sospetta il caso sulla base delle evidenze cliniche [forme cliniche caratterizzate da encefalite, meningite, poliradiculoneurite (sindrome di *Guillain-Barré* atipica), paralisi flaccida acuta] ed epidemiologiche, deve segnalarlo alla ASL entro 12 ore e inviare i campioni per la diagnosi al laboratorio di riferimento regionale, ove identificato o, in assenza, a un laboratorio di riferimento di un'altra regione/PA con cui esista una convenzione e/o all'Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Riferimento Nazionale.

2. In caso di positività a uno dei criteri di laboratorio previsti dalla definizione di caso probabile, sulla base dell'organizzazione regionale, la struttura dell'ASL che si occupa della sorveglianza epidemiologica invia la segnalazione, utilizzando la scheda per la segnalazione di un caso di malattia da WNV o da USUV, entro 24 ore, alla Regione/PA e da questa immediatamente inserita sul sito *web* <https://www.iss.it/site/rmi/arbo/>. Per ogni caso probabile andranno infine predisposti gli accertamenti diagnostici di laboratorio per la conferma del caso.

3. Gli IZZSS devono registrare con cadenza mensile tutti i dati degli esami effettuati sui campioni prelevati nel territorio di loro competenza, ai sensi del presente provvedimento, nel sistema informativo nazionale per la West Nile e l'Usutu, secondo le modalità tecniche definite dal Centro di Riferenza Nazionale per lo studio e l'accertamento delle malattie esotiche degli animali (CESME), istituito presso

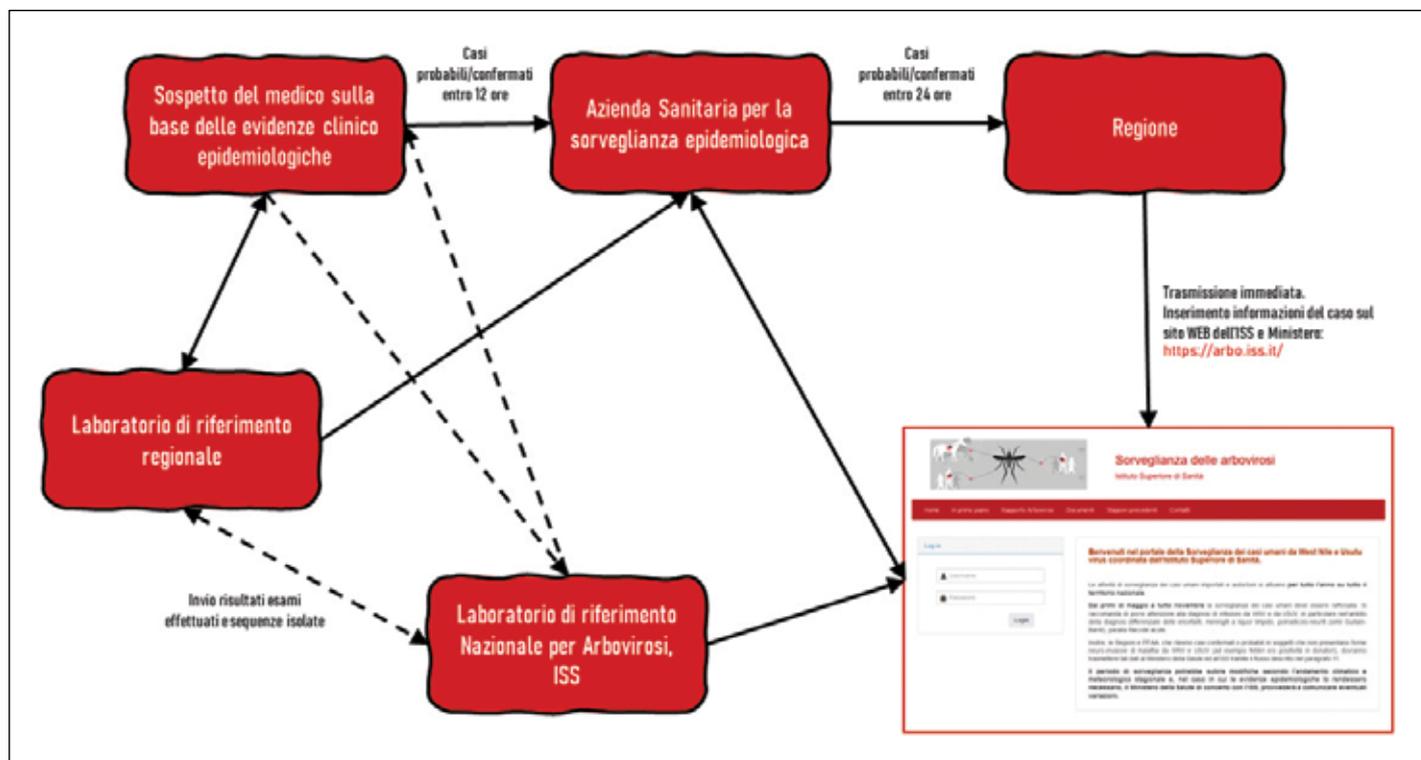


Figura 2. Rappresentazione dei flussi informativi relativi alla segnalazione dei casi di malattia neuroinvasiva da WNV e USUV

l'IZS dell'Abruzzo e del Molise "G. Caporale".

4. Al fine di garantire un corretto flusso delle informazioni, sia gli esiti degli accertamenti di prima istanza, eseguiti dagli IZZSS territorialmente competenti, sia gli esiti degli accertamenti di conferma, eseguiti dal CESME e comunicati ufficialmente, devono essere registrati nel sistema informativo nazionale per la West Nile e l'Usutu dagli IZZSS territorialmente competenti con l'identificativo (Anno/Codice sede di accettazione/Numero di Registro) utilizzato dagli stessi al momento della prima accettazione del campione.

5. Il Servizio Veterinario dell'ASL deve quindi registrare nel Sistema Informativo Nazionale Malattie Animali (SIMAN) puntualmente, e comunque entro 3 giorni lavorativi, i casi sospetti di West Nile negli equidi nonché in uccelli stanziali appartenenti a specie-bersaglio, uccelli selvatici e *pool* di zanzare. Sulla base degli esiti di conferma, il Servizio Veterinario dell'ASL competente provvederà quindi a confermare o meno in SIMAN i casi sospetti di West Nile entro 3 giorni lavorativi dalla ricezione degli esiti dei relativi esami di laboratorio.

Nella figura 2 è riportato lo schema di segnalazione dei casi di malattia neuro-invasiva da WNV e USUV attualmente vigente.

Sorveglianza sulle arbovirosi emergenti da virus Chikungunya, Dengue e Zika

Per quanto specificamente attiene alle Arbovirosi emergenti da virus Chikungunya, Dengue e Zika, i principali obiettivi della sorveglianza sono quelli qui di seguito esplicitati:

- monitorare i casi importati in Italia, in particolare nelle aree in cui siano presenti zanzare vettrici, al fine di poter attuare tempestivamente misure mirate per il controllo di potenziali vettori locali;
- identificare precocemente eventuali epidemie e monitorare la trasmissione locale (diffusione, entità e termine), al fine di adeguare le misure di sanità pubblica (attività di prevenzione e risposta) e indirizzare le attività intersettoriali di controllo del vettore;
- prevenire la trasmissione accidentale di queste infezioni tramite trasfusione di emocomponenti labili e il trapianto di organi, tessuti, cellule;
- identificare altre vie potenziali di trasmissione (per es. sessuale).

La sorveglianza entomologica ha i seguenti obiettivi principali:

- acquisire informazioni sulla presenza e densità di infestazione da *Aedes albopictus*, in particolare in aree a maggior rischio per le caratteristiche ecologico-ambientali;
- effettuare indagini entomologiche intorno ai casi possibili, probabili e confermati (casa, lavoro e luoghi ricreativi), sia importati che sospetti autoctoni, segnalati dagli enti locali e regionali, allo scopo di agevolare l'applicazione delle misure

di controllo vettoriale adeguate e proporzionate al livello di rischio;

- confermare il coinvolgimento di *Aedes albopictus* in caso di circolazione autoctona e valutare la presenza di altre specie invasive.

Attualmente, un caso di infezione da virus Chikungunya, Dengue e Zika deve essere segnalato dai seguenti attori e con le seguenti modalità:

- 1) il medico che sospetti un caso possibile, sulla base del criterio clinico ed epidemiologico deve segnalarlo entro 12 ore all'Azienda Sanitaria competente e inviare tempestivamente i campioni per la diagnosi di laboratorio;
- 2) una volta che il medico abbia stabilito che i test diagnostici siano necessari, lo stesso dovrà inviare i campioni al laboratorio di riferimento regionale, ove identificato, o, in assenza, ad altro laboratorio di riferimento con cui sia stato stipulato un accordo e/o al laboratorio di riferimento nazionale.

Qualora i campioni siano stati analizzati da un laboratorio/centro privato, gli stessi dovranno comunque sempre essere inviati al laboratorio regionale o nazionale per la successiva conferma diagnostica;

- 3) a seguito di positività agli esami di laboratorio, ogni caso probabile e/o confermato va immediatamente segnalato dalla struttura dell'ASL che si occupa della sorveglianza epidemiologica alla Regione/PA e da questa, entro 12 ore, al MdS e all'ISS, utilizzando l'apposita scheda di segnalazione. Il laboratorio di riferimento regionale invia quindi i risultati degli esami effettuati per Chikungunya, Dengue e Zika (incluse le sequenze genetiche virali, qualora determinate) al Laboratorio di Riferimento Nazionale.

Per il virus Zika, in aggiunta a quanto sopra descritto, viene richiesto di segnalare al MdS e all'ISS ogni caso probabile e/o confermato di infezione in soggetti che abbiano visitato aree colpite o che siano stati potenzialmente esposti attraverso altre vie di trasmissione (es. sessuale), con particolare riferimento alle donne in gravidanza anche asintomatiche e a tutti i neonati affetti da microcefalia e/o malformazioni congenite, nonché a tutte le forme complicate di malattia incluse quelle neurologiche severe (ad es. sindrome di *Guillain-Barré* o altre poliradicolo-neuriti, mieliti, encefalomieliti acute o ulteriori disturbi neurologici gravi).

Quando la struttura dell'Azienda Sanitaria Locale che si occupa della sorveglianza epidemiologica acquisisce la segnalazione di caso di Arbovirosi (Chikungunya, Dengue, Zika), la stessa dovrà attivarsi al precipuo fine di poter effettuare l'indagine epidemiologica relativa al caso, che garantisca a sua volta un'accurata valutazione della presenza dei criteri di definizione di caso possibile, dando particolare rilevanza al criterio epidemiologico. Andrà valutato, in particolare, dove il soggetto ha soggiornato durante il periodo viremico e integrare queste informazioni con i dati disponibili relativi alla dinamica stagionale del vettore.

Oltre a ciò, le ulteriori azioni da porre in essere sono le seguenti: allertare i competenti Uffici per la predisposizione degli interventi di disinfestazione che, se indicato dall'indagine epidemiologica, devono essere avviati entro 24 ore dalla segnalazione, non solo per un caso confermato, ma anche per un caso possibile o probabile; informare il paziente e i familiari e/o conviventi riguardo alle misure utili a ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione anche per via sessuale/transplacentare.

In caso di conferma diagnostica, la presenza di eventuali casi autoctoni e di focolai epidemici dovrà essere valutata attraverso una ricerca attiva unitamente alle attività di contrasto al vettore messe in atto.

In caso di focolai epidemici autoctoni presunti o confermati, dovrà essere altresì avviata una indagine entomologica per la ricerca dei virus nelle zanzare e la sorveglianza andrà ulteriormente potenziata, avviando sistemi di ricerca attiva, anche con il coinvolgimento dei medici della medicina di base, ospedalieri e territoriali, per la tempestiva identificazione e isolamento dei casi e per la predisposizione degli interventi di disinfestazione e prevenzione necessari per l'interruzione della trasmissione.

Ai donatori di sangue che abbiano soggiornato in aree ove si sono registrati casi autoctoni d'infezione da virus Chikungunya, Dengue e Zika, o che abbiano altresì manifestato sintomi potenzialmente ascrivibili alle suddette infezioni, viene applicato il criterio di sospensione temporanea dalla donazione di sangue ed emocomponenti rispettivamente per 28 giorni dal rientro da tali aree e per 120 giorni dalla risoluzione completa dei sintomi.

Nel caso di soggetti a rischio per virus Zika, il criterio di sospensione temporanea per 28 giorni si applica anche ai donatori che riferiscano un rapporto sessuale con *partner* maschili che abbiano sviluppato un'infezione documentata o sospetta, oppure che abbiano viaggiato o soggiornato in una zona con trasmissione attiva di virus Zika nei 3 mesi precedenti il predetto rapporto oltre che con *partner* femminili che abbiano sviluppato un'infezione documentata o sospetta oppure che abbiano viaggiato o soggiornato in una zona con trasmissione attiva di virus Zika nei 2 mesi precedenti il predetto rapporto.

Una nota del Ministero della Salute del 14 novembre 2023 riporta come continuino a palesarsi positività per Dengue in persone di ritorno in Italia da Paesi ove la malattia è endemica, ma anche in persone che non presentano una correlazione con viaggi in Paesi endemici e per i quali è riferita una trasmissione "autoctona" del virus.

I dati epidemiologici, aggiornati al 23 ottobre 2023, fanno registrare 66 casi cosiddetti autoctoni e 222 importati. Le Regioni maggiormente interessate sono Lombardia, Lazio, Emilia-Romagna, Piemonte, Veneto. Le temperature particolarmente elevate fanno registrare, infatti, situazioni favorevoli alla proliferazione dei vettori.

Sistemi informativi quali strumenti di Sanità Pubblica

In un'organizzazione sanitaria moderna, un sistema informativo non può essere considerato come un insieme di tecnologie e applicazioni variamente connesse, ma deve costituire uno strumento di governo per l'intera struttura, di rilevanza strategica e in grado di influire significativamente sulla qualità, sicurezza ed economicità sia dei processi organizzativi che dei servizi erogati e, in definitiva, sulla stessa salute del paziente.

Il software sanitario diventa così, in definitiva, un "dispositivo medico" come disciplinato dal Regolamento Europeo 2017/745. Il complesso di dati (flussi informativi), oggettivi e confrontabili, deve poter essere utilizzato da tutti i fruitori e utenti del sistema stesso e l'informazione utilizzata per misurare lo stato delle attività e per prendere decisioni sulle stesse (natura predittiva dei Dati).

Gli elementi di un sistema informativo sono:

- dati: elementi fattuali codificati alla base dei processi di elaborazione e produzione di informazioni utili alle attività di gestione del Sistema Informativo (SI). Vengono collezionati attraverso procedure di misurazione e memorizzati in apposite strutture (*files, database*) e supporti (memorie di massa, archivi di rete).

Le fonti dei dati di solito si differenziano in:

- dati di *routine*: informazioni raccolte, raggruppate e rese disponibili regolarmente, secondo protocolli e *standard* ben definiti e ripetuti (censimenti, procedure di controllo etc.);
- dati *ad hoc*: informazioni raccolte per uno scopo specifico, non regolarmente.

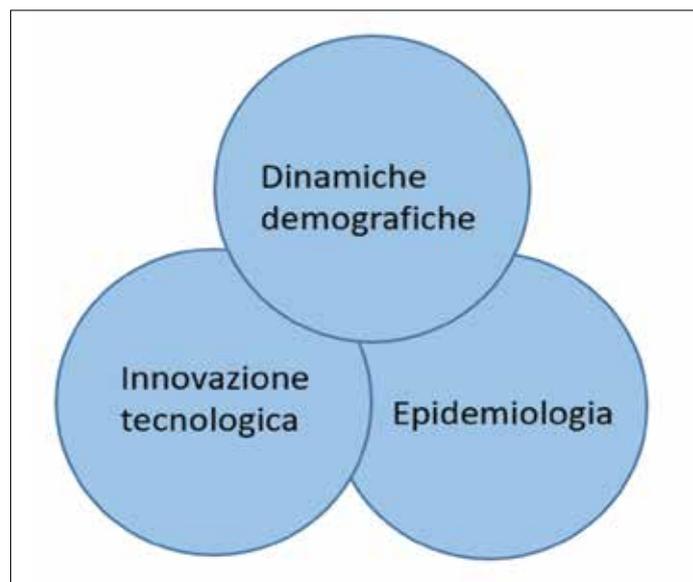


Figura 3. Rappresentazione grafica delle reciproche interconnessioni esistenti fra dinamiche demografiche, innovazione tecnologica e variabili epidemiologiche

- **Informazioni:** insieme di dati già elaborati, strutturati e/o collegati tra di loro.
 - **Persone:** si occupano di catalogare e registrare i dati. Gli utenti umani inoltre fungono da elementi di controllo nel processo di interazione uomo-macchina e sono anche tra i destinatari dell'informazione prodotta.
 - **Infrastrutture:** insieme di strumenti tecnologici (*hardware e software*) responsabili dell'elaborazione dei dati, della produzione e della comunicazione dell'informazione.
- Si va, insomma, verso una Sanità Pubblica 4.0, attraverso:
- digitalizzazione e *blockchain* (rete informatica che gestisce in modo univoco e sicuro un registro pubblico composto da una serie di dati e informazioni);
 - IoT (*internet of things* – rete di oggetti e dispositivi connessi dotati di sensori che consentono loro di trasmettere e ricevere dati, da e verso altre cose e sistemi);
 - *Big Data* (dati che arrivano in volumi crescenti e con più velocità - *machine learning*);
 - robotica/automazione;
 - produzione additiva (*3D printing*);
 - medicina personalizzata;
 - medicina predittiva.

Possiamo pertanto immaginare una medicina preventiva in cui le dinamiche demografiche, l'innovazione tecnologica e l'epidemiologia formano degli insiemi strettamente interconnessi tra loro (figura 3).

Considerazioni finali

L'innovazione tecnologica rappresenta, per il Sistema Sanitario Nazionale nel suo complesso, una leva straordinaria per la trasformazione digitale, non solo in riferimento ai processi di cura e assistenza del malato, ma anche ai fini della promozione di nuovi modelli e soluzioni in grado di rispondere alla crescente complessità dell'ambiente e al suo impatto sulla salute (crescita demografica, progressivo innalzamento dell'età della popolazione, nuove emergenze sanitarie connesse al fenomeno della globalizzazione, etc.).

Per realizzare un modello unico e una rete che permettano di gestire gli archivi di dati disponibili e di raccogliere e organizzare una mole di informazioni destinate a crescere in modo esponenziale, si potrebbe pensare di utilizzare le risorse dei Dipartimenti di Prevenzione delle ASL/ATS etc. incremen-

tandone e differenziandone la dotazione organica con figure quali tecnici informatici e personale amministrativo e provvedere all'ammodernamento del parco tecnologico e digitale sanitario che senza dubbio, almeno in fase iniziale, determineranno una difficoltà di adattamento ai nuovi processi e un aumento dei costi che potranno comunque essere ammortizzati con il ricorso ai fondi del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). Il Dipartimento di Prevenzione, in quest'ottica, potrebbe rappresentare il punto nevralgico su cui far confluire i dati raccolti in diversi ambiti fungendo come piattaforma (hub) di interconnessione con tutte le strutture ed i servizi socio-sanitari presenti sul territorio attraverso un sistema di "switch e reverse switch" delle informazioni (figura 4).

L'identificazione tempestiva della circolazione virale nell'ambito della sorveglianza epidemiologica sulle Arbovirosi è garantita dallo scambio costante di informazioni sulle positività riscontrate nell'ambito della sorveglianza veterinaria, entomologica e umana tra il MdS, l'ISS e il CESME. Sebbene infatti, a livello nazionale venga pubblicato periodicamente un bollettino recante i risultati delle attività di sorveglianza integrata umana, entomologica e veterinaria

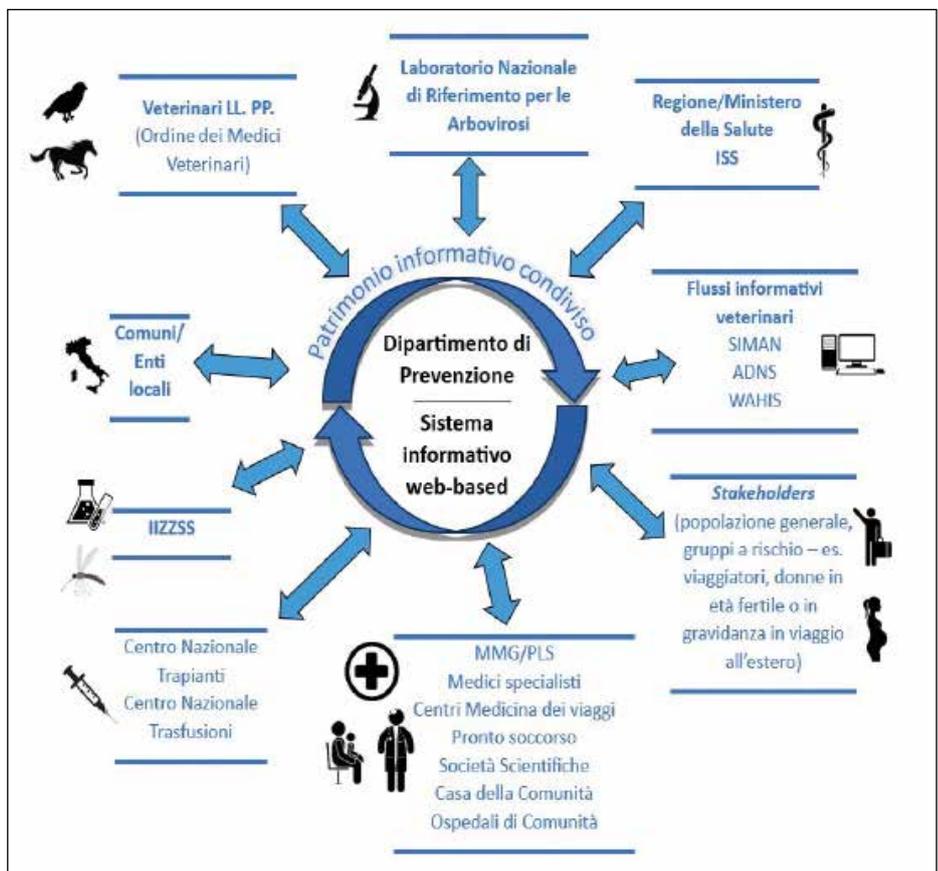


Figura 4. Visione prospettica del Dipartimento di Prevenzione 4.0 inteso come hub di interconnessione fra tutte le strutture e i servizi socio-sanitari presenti nel territorio attraverso un sistema di "switch e reverse switch" delle informazioni web based.

nei confronti di WNV e USUV, la predisposizione di un sistema in grado di fornire in tempo reale informazioni sulle aree a rischio, nonché sulla presenza degli insetti vettori e sulle segnalazioni di positività umane e veterinarie e sugli spostamenti degli uccelli migratori, gestito dai Dipartimenti di Prevenzione delle ASL/ATS in stretta comunicazione con Ministero della Salute, Regioni/PA, ISS, Centro Nazionale Trapianti e Trasfusioni, Enti locali, etc., renderebbe l'accesso alle informazioni più fluido e omogeneo.

L'esperienza drammatica della pandemia da COVID-19 ha mostrato come un approccio "E-Health" (salute digitale) abbia contribuito al contenimento dell'epidemia nel sud-est Asiatico. I modelli messi in campo in quell'area geografica si basavano, infatti, sull'uso estensivo di *Big data*, nonché della intelligenza artificiale e dei *robot* per rendere più mirate le operazioni volte a impedire la diffusione del betacoronavirus SARS-CoV-2. Si è proceduto anche a tracciare i movimenti dei soggetti risultati positivi al virus non solo *ex ante*, ma anche *ex post*, in maniera tale da poter monitorare l'intera catena di trasmissione virale con l'ausilio di apposite *app*.

In Corea del Sud, allo stesso modo, si sono utilizzate diverse *app* (come, ad esempio, l'*app Auto-quarantine Safety Protection* o l'*app Co100*) per individuare i soggetti da sottoporre a tampone, incrociando i dati raccolti con la cronologia di utilizzo delle carte di credito, oltre che con le riprese effettuate dai sistemi di videosorveglianza e con le informazioni sulla posizione GPS dei telefoni cellulari.

Nel mondo sanitario, per le sue peculiarità, è necessaria una visione multidimensionale, coniugando gli aspetti ingegneristici con le prospettive dell'*Health Technology Assessment*, allo scopo di assicurare la sicurezza e la qualità dell'attività sanitaria dei processi aziendali attraverso:

- sicurezza dell'attività clinica;
- continuità del percorso di cura;
- integrazione, utilizzo e possesso dei dati;
- efficienza organizzativa;
- sicurezza dell'infrastruttura tecnologica.

Emerge così, in definitiva, una sempre maggiore dipendenza dai sistemi informativi, che sono ormai utilizzati in tutti i processi dell'organizzazione sanitaria e influiscono quindi, direttamente o indirettamente, sulla stessa salute dei pazienti e sull'efficacia ed efficienza dei processi nonché sui costi delle azioni intraprese.

Appare quindi oltremodo auspicabile, anche nelle attività di sorveglianza epidemiologica e controllo delle Arbovirosi umane e animali, una integrazione del patrimonio informativo e la sua piena accessibilità a tutti i livelli, soprattutto alla luce dello scenario attuale in cui è ormai consolidata la visione dell'interazione tra salute, cambiamenti climatici e ambiente nell'ottica di una corretta analisi dei costi-benefici. A tal proposito, il DM 7 dicembre 2016, n. 262 "Regolamento recante procedure per l'interconnessione a livello

nazionale dei sistemi informativi su base individuale del Servizio Sanitario Nazionale, anche quando gestiti da diverse amministrazioni dello Stato" apre già la strada alla possibilità di utilizzare basi di dati amministrativi integrati per generare solide evidenze riguardo alla salute della popolazione, in una sana ottica di Medicina ed Epidemiologia traslazionali [27]. Si tratta, in conclusione, di uno scenario in continua evoluzione.

Per saperne di più

- www.onehealthcommission.org
- www.onehealthplatform.com
- www.onehealthinitiative.com
- Piano Nazionale di prevenzione, sorveglianza e risposta alle Arbovirosi (PNA) 2020-2025.
- Fabrizio Massimo Ferrara "I Sistemi Informativi e la transizione digitale nelle aziende sanitarie" - Corso di perfezionamento in Metodologie e strumenti per il management sanitario in organizzazioni complesse, Università Cattolica del Sacro Cuore. ALTEMS - A.A. 2022-2023.
- Danilo Fusco "Il sistema informativo per il governo del sistema sanitario regionale strutture, flussi e metodi" - Corso metodologie e strumenti per il management sanitario in organizzazioni complesse, Università Cattolica del Sacro Cuore. ALTEMS - A.A. 2022-2023.
- Filippo Rumi "Il processo di HTA a livello nazionale, regionale e aziendale" - Corso di perfezionamento in Metodologie e strumenti per il management sanitario in organizzazioni complesse, Università Cattolica del Sacro Cuore. ALTEMS - A.A. 2022-2023.
- Nota DGSAF Ministero della Salute del 14.11.23 "Circolazione vettoriale di zanzare del genere *Aedes*: prevenzione, sorveglianza e interventi in risposta alla circolazione degli Arbovirus".
- Nota DGSAF Ministero della Salute del 30.05.23 "Infezione umana causata da Influenza aviaria A(H5N1) - Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord".

Bibliografia

1. Longlett SK, Kruse JE, Wesley RM Community oriented primary care: historical perspective. *J Am Board Fam. Pract.* 2001 Jan - Feb; 14 (1): 54-63
2. Mackenzie JS, Jeggo M. "The One Health Approach - Why is it so important?" *Trop. Med Infect Dis.* 2019 May 31; 4(2):88
3. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME Risk factors for human disease emergence. *Philos. Trans. R.Soc. London. Biol. Sci.* 2001; 356 :983-989.
4. Lederberg J., Shope R.E., Oaks S.C., editors. *Institute of Medicine. Emerging Infections. Microbial Threats to the United States.* National Academy Press; Washington,

- DC, USA: 1992. [(accessed on 23 May 2019)]. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25121245>.
5. Daszak P., Cunningham A.A., Hyatt A.D. Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife. *Acta Trop.* 2001;78:103-116. doi: 10.1016/S0001-706X(00)00179-0.
6. Jones K.E., Patel N.G., Levy M.A., Storeygard A., Balk D., Gittleman J.L., Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008;451:990-993. doi: 10.1038/nature06536.
7. Karesh W.B., Dobson A., Lloyd-Smith J.O., Lubroth J., Dixon M.A., Bennett M., Aldrich S., Harrington T., Formenty P., Loh E.H., et al. Ecology of zoonoses: Natural and unnatural histories. *Lancet.* 2012;380:1936-1945. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61678-X.
8. Jones B.A., Grace D., Kock R., Alonso S., Rushton J., Said M.Y., McKeever D., Mutua F., Young J., McDermott J., et al. Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110:8399-8404. doi: 10.1073/pnas.1208059110.
9. Wildlife Conservation Society One World-One Health: Building Interdisciplinary Bridges. [(accessed on 22 May 2019)]; 2004 Available online: http://www.oneworldonehealth.org/sept2004/owoh_sept04.html.
10. Mackenzie J.S., McKinnon M., Jeggo M. One Health: From Concept to Practice. In: Yamada A., Kahn L.H., Kaplan B., Monath T.P., Woodall J., Conti L., editors. *Confronting Emerging Zoonoses: The One Health Paradigm*. Springer; Tokyo, Japan: 2014. pp. 163-189.
11. IMCAPI Hanoi Declaration. IMCAPI; Hanoi, Vietnam: 2010. [(accessed on 22 May 2019)]. International Ministerial Conference: Animal and Pandemic Influenza: The Way Forward. Available online: <http://www.un-influenza.org/?q=content/hanoi-declaration>.
12. IMCAPI Contributing to One World, One Health: A Strategic Framework for Risks of Infectious Diseases at the Animal-Human-Ecosystems Interface. [(accessed on 23 May 2019)]; Available online: <http://www.fao.org/3/aj137e/aj137e00.pdf>.
13. Atlas R.M. One Health: Its origins and future. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2013;365:1-13. doi: 10.1007/82_2012_223.
14. Cleaveland S., Sharp J., Abela-Ridder B., Allan K.J., Buza J., Crump J.A., Davis A., Del Rio Vilas V.J., de Glanville W.A., Kazwala R.R., et al. One Health contributions towards more effective and equitable approaches to health in low- and middle-income countries. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2017;372:20160168. doi: 10.1098/rstb.2016.0168.
15. Welburn S.C., Beange I., Ducrotoy M.J., Okello A.L. The neglected zoonoses--the case for integrated control and advocacy. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015;21:433-443. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.011.
16. WHO WHO, FAO, and OIE Unite in the Fight Antimicrobial Resistance. [(accessed on 24 May 2019)]; Available online: https://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/amr_t.
17. WHO WHO Guidelines on Use of Medically Important Antimicrobials in Food-Producing Animals. [(accessed on 24 May 2019)]; Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258970/9789241550130-en....>
18. Hoelzer K., Wong N., Thomas J., Talkington K., Jungman E., Coukell A. Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: What, and how strong, is the evidence? *BMC Vet. Res.* 2017;13:211. doi: 10.1186/s12917-017-1131-3.
19. Ceric O., Tyson G.H., Goodman L.B., Mitchell P.K., Zhang Y., Prarat M., Cui J., Peak L., Scaria J., Antony L., et al. Enhancing the One Health initiative by using whole genome sequencing to monitor antimicrobial resistance of animal pathogens: Vet-LIRN collaborative project with veterinary diagnostic laboratories in United States and Canada. *BMC Vet. Res.* 2019;15:130. doi: 10.1186/s12917-019-1864-2.
20. Garcia S.N., Osburn B.I., Cullor J.S. A one health perspective on dairy production and dairy food safety. *One Health.* 2019;7:100086. doi: 10.1016/j.onehlt.2019.100086.
21. Boqvist S., Söderqvist K., Vågsholm I. Food safety challenges and One Health. within Europe. *Acta Vet. Scand.* 2018;60:1. doi: 10.1186/s13028-017-0355-3.
22. Rabinowitz P.M., Natterson-Horowitz B.J., Kahn L.H., Kock R., Pappaioanou M. Incorporating one health into medical education. *BMC Med. Educ.* 2017;17:45. doi: 10.1186/s12909-017-0883-6.
23. Cantile C, Di Guardo G, Eleni C, Arispici M. Clinical and neuropathological features of West Nile virus equine encephalomyelitis in Italy. *Equine Vet J.* 2000 Jan;32(1):31-5. doi: 10.2746/042516400777612080.
24. Del Piero F, Stremme DW, Habecker PL, Cantile C. West Nile Flavivirus Polioencephalomyelitis in a harbor seal (*Phoca vitulina*). *Vet Pathol.* 2006 Jan;43(1):58-61. doi: 10.1354/vp.43-1-58.
25. St Leger J., Wu G., Anderson M., Dalton L., Nilson E., Wang D. West Nile virus infection in killer whale, Texas, USA, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2011 Aug;17(8):1531-3. doi: 10.3201/eid1708.101979.
26. Riccardo F., Monaco F., Bella A., et al. 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)
27. Di Minco L., Proietti V., Santori E. Uso integrato degli archivi amministrativi sanitari elettronici: Il Decreto sull'interconnessione dei sistemi informativi del servizio sanitario nazionale". *Epidemiologia e Prevenzione* 2019; 43 (1): 106-108.