

## **TITOLO DEL PROGETTO: Riduzione dell'utilizzo degli antibiotici in perinatologia equina**

Docente Tutor: Prof.ssa Carolina Castagnetti

Durata del progetto: 12 mesi

### **DESCRIZIONE DEL PROGETTO**

(Descrizione degli obiettivi del progetto e delle attività che verranno svolte dal beneficiario e i Settori Scientifici Disciplinari e/o European Research Council (ERC) di riferimento)

(massimo 1000 parole in lingua italiana)

Come è noto, in questi ultimi anni si è assistito a livello globale ad un preoccupante aumento di infezioni da batteri resistenti agli antibiotici, sia nell'uomo che negli animali domestici.

Viene quindi posta una grande attenzione all'uso prudente degli antibiotici, sia in medicina umana che in medicina veterinaria. Questo anche alla luce del fatto che la maggior parte (75-90%) degli antibiotici utilizzati negli animali viene eliminata dall'organismo soprattutto in forma non metabolizzata, quindi attiva che, refluendo nelle acque di scolo e nelle fonti idriche, rappresenta un importante fattore di impatto ambientale e di potenziale diffusione di antibiotico-resistenza. Infatti, i liquami contengono non solo batteri resistenti, ma anche antibiotici che possono indurre resistenza nei batteri nell'ambiente (Marshall e Levy, 2011).

È inoltre importante tenere presente anche l'impatto ambientale dei geni di resistenza e che questi, oltre ad interessare il singolo animale, nel caso dell'equino, possono essere trasmessi all'uomo che se ne prende cura.

Nell'equino adulto, è stato riscontrato un aumento dell'antibiotico-resistenza dopo trattamento antibiotico (Johns et al., 2012; Williams et al., 2013) e nel puledro ospedalizzato già dopo 48 ore dall'ammissione (Theelen et al., 2019).

In questo scenario, è opinione ormai consolidata che l'utilizzo di antimicrobici in Medicina Veterinaria debba basarsi sui principi della *Good Stewardship Practice* (GSP) (Weese et al. 2013) e delle '5R': Responsabilità, Riduzione, *Refinement* (perfezionamento), *Replacement* (sostituzione) e Revisione (Prescott, 2021).

In perinatologia equina, le placentiti e la sepsi neonatale sono le patologie che vedono il maggior impiego di antibiotici. Inoltre, la diagnosi di placentite è spesso basata su segni clinici aspecifici (edema placentare), con il rischio di un utilizzo eccessivo e della terapia antibiotica.

L'individuazione di marker ematici che possano aiutare il clinico nel differenziare l'edema placentare causato da placentite potrebbe limitare l'uso degli antibiotici ai casi confermati.

Nel neonato settico invece, la riduzione dell'uso di antibiotico potrebbe essere ottenuta grazie all'ottimizzazione dei dosaggi e della durata del trattamento, visto che la terapia antimicrobica è indispensabile.

L'ampicillina, betalattamina con uno spettro più ampio contro i batteri gram-negativi rispetto alla penicillina, è uno degli antibiotici più utilizzati nell'equino ed è somministrata come prima scelta nel puledro settico in associazione all'amikacina. Nel neonato, infatti, considerata l'alta mortalità in caso di sepsi, si utilizza spesso questa associazione battericida ad ampio spettro in attesa dei risultati dell'emocoltura o di altre colture.

Nonostante il largo utilizzo di questo antibiotico, pochi autori hanno studiato la farmacocinetica dell'ampicillina nella specie equina e nessuno lo ha fatto nell'equino malato e nel puledro, sia sano che malato. Molto quindi può essere fatto per ridefinire e perfezionare, secondo i principi sopra esposti, i protocolli comunemente in uso.

Nello studio si includeranno tutte le fattrici gravide ricoverate presso l'Unità di Perinatologia Equina e Riproduzione (UPER) del Servizio Clinico degli Equini (SERE) del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie (DIMEVET) con edema placentare e tutti i puledri neonati <30 giorni, nati o ricoverati presso l'Unità trattati con ampicillina.

Le prime saranno monitorate durante tutto il peripartum e sottoposte a prelievi ematici per la ricerca di marker specifici di placentite (citochine e proteine circolanti), sulla base di alcuni risultati preliminari (Lanci et al., 2024). La presenza di placentite sarà confermata o meno dopo il parto sulla base dell'esame istologico degli invogli fetali.

I secondi saranno sottoposti a prelievi seriali per studi di farmacocinetica e Therapeutic Drug Monitoring (TDM).

La valutazione in parallelo della minima concentrazione inibente (MIC) per i batteri isolati dai campioni prelevati prima dell'inizio della terapia permetterà di verificare l'efficacia del dosaggio utilizzato.

Se la casistica lo permetterà, sarà valutata anche l'influenza dell'età, di altre patologie in essere e delle terapie somministrate.

L'attività di ricerca comporterà l'attività assistenziale sanitaria presso l'Ospedale Veterinario Universitario, in particolare l'assistenza degli equidi ricoverati presso l'Unità di Perinatologia e Riproduzione del Servizio Clinico degli Equini per un totale di 860 ore.

Per svolgere questo tipo di attività, è necessario che l'interessato si doti di adeguata copertura assicurativa, in particolare: sarà trattenuto sul primo stipendio utile il contributo per adesione all'assicurazione professionale di Ateneo. Inoltre l'interessato dovrà verificare a propria cura anche le coperture assicurative per colpa grave e operanti per attività esercitate nel settore pubblico.

- Johns I, Verheyen K, Good L, Rycroft A. Antimicrobial resistance in faecal *Escherichia coli* isolates from horses treated with antimicrobials: a longitudinal study in hospitalised and non-hospitalised horses. *Vet Microbiol.* 2012;159:381-389.
- Lanci A, Mariella J, Baldassarro VA, Cescatti M, Ellero N, Burato V, Giardino L, Castagnetti C. Is the gene expression of placentitis different from that of placental edema in the mare? Turkish & Italian Joint International Congress of Animal Reproduction (TIAR) 10-13 Ottobre, Antalya, Turchia.
- Marshall, BM, Levy SB, Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews*, 2011, 24:718–733.
- Prescott JF. Outpacing the resistance tsunami: antimicrobial stewardship in equine medicine, an overview. *Equine Vet. Educ.* 33, 539-545, 2021.
- Theelen MJP, Wilson D, Byrne B, Edman JM, Kass PH, Mughini-Gras L, Magdesian KG. Differences in isolation rate and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from foals with sepsis at admission and after  $\geq 48$  hours of hospitalization. *J Vet Intern Med.* 2020;34:955–963.
- Weese JS, Page SW, Prescott JF. Antimicrobial stewardship in animals. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 5th edn., Eds: Giguere S, Prescott JF and Dowling PM, Wiley Blackwell, Ames, Iowa. pp 117-132, 2013.
- Williams A, Christley RM, McKane SA, et al. Antimicrobial resistance changes in enteric *Escherichia coli* of horses during hospitalisation: resistance profiling of isolates. *Vet J.* 2013;195:121-126.