



Éhfertőzések kezelése a hagyományos antibiotikus aktivitáson túl



Méhfertőzések kezelése a hagyományos antibiotikus aktivitáson túl

Antibiotikumok

- Az antibiotikumok úgy fejtik ki hatásukat, hogy elpusztítják vagy gátolják a fertőzést okozó baktériumok növekedését.
- Ennek ellenére az antibiotikumok nem sterilizálják a fertőzött szerveket. Segítenek csökkenteni a mikroorganizmusok számát, lehetővé téve az állat természetes védekezőképességének, hogy leküzdje a fertőzést.



1928 Alexander Fleming

- **Néhány antibiotikum családnak egyéb lokális vagy szisztémás hatása is van.**
- **Az állatok az immunrendszer mellett más mechanizmusok segítségével is védekeznek a kórokozók ellen és az antibiotikumok erre is hatással vannak.**

Az antibiotikum terápián túl

Az állatok az immunrendszer mellett tolerancia és rezisztencia mechanizmusok segítségével védekeznek a kórokozók ellen.

A tolerancia a kórokozók által kiváltott betegség súlyosságának korlátozására való képesség.

- A bakteriális fertőzés funkcionális akadályai, fizikai barrierek.
- **A bakteriális toxinok semlegesítése - antibiotikus hatás is lehet.**
- Szövetkárosodások helyreállítása.
- **Adaptív metabolikus válaszok, pl. kémhatás változás a gyulladás helyén - antibiotikus hatás is lehet.**

A rezisztencia az az adaptív, szervezet által vezérelt gyulladás, amelynek a célja kórokozó baktériumok elpusztítása és eltávolítása.

A természetes védekezőképesség fokozása javítja az antibiotikumok hatékonyságát és ez fordítva is igaz.

Jó és rossz gyulladás

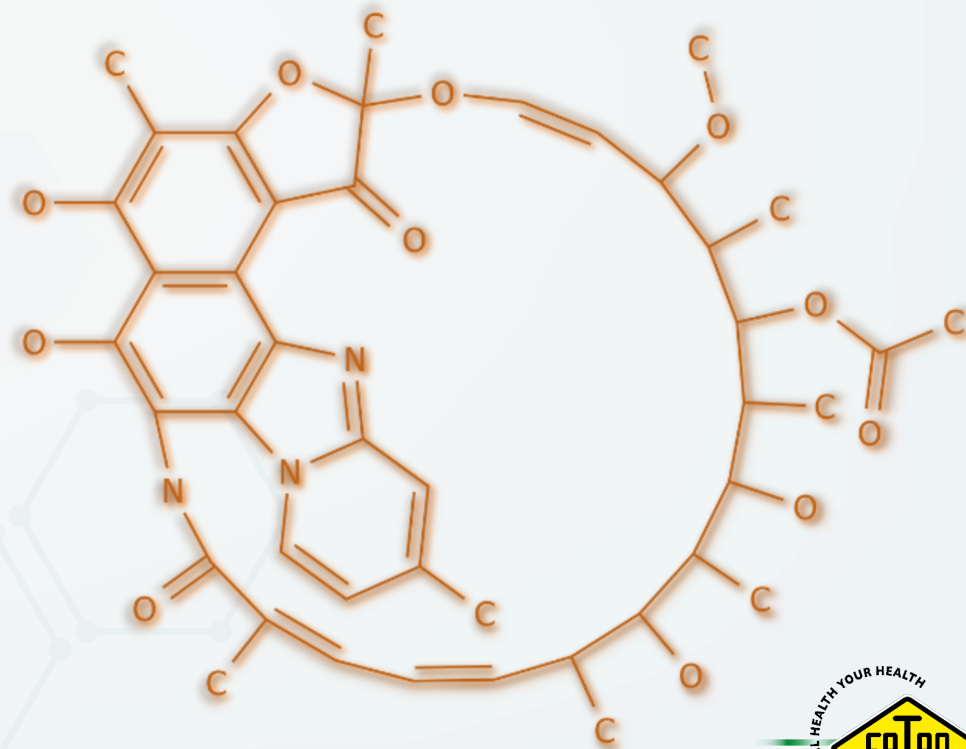
- **A jó gyulladás** a rövid távú válasz a sérülésre vagy fertőzésre, amely segíti a szervezet gyógyulását. Segít eltávolítani a káros anyagokat, leküzdeni a fertőzéseket és helyreállítani a sérült szöveteket.
- **A rossz gyulladás** túlzott, ellenőrizetlen gyulladás vagy hosszú távú, folyamatos válasz, amely károsíthatja a szöveteket és a szerveket, és a terápia sikertelenségével és számos egészségügyi problémával jár, beleértve a meddőséget és az anyagcserezavarokat.

A gyulladás szabályozása fontos lehet a hatékony antibiotikum-terápia szempontjából

Rifaximin

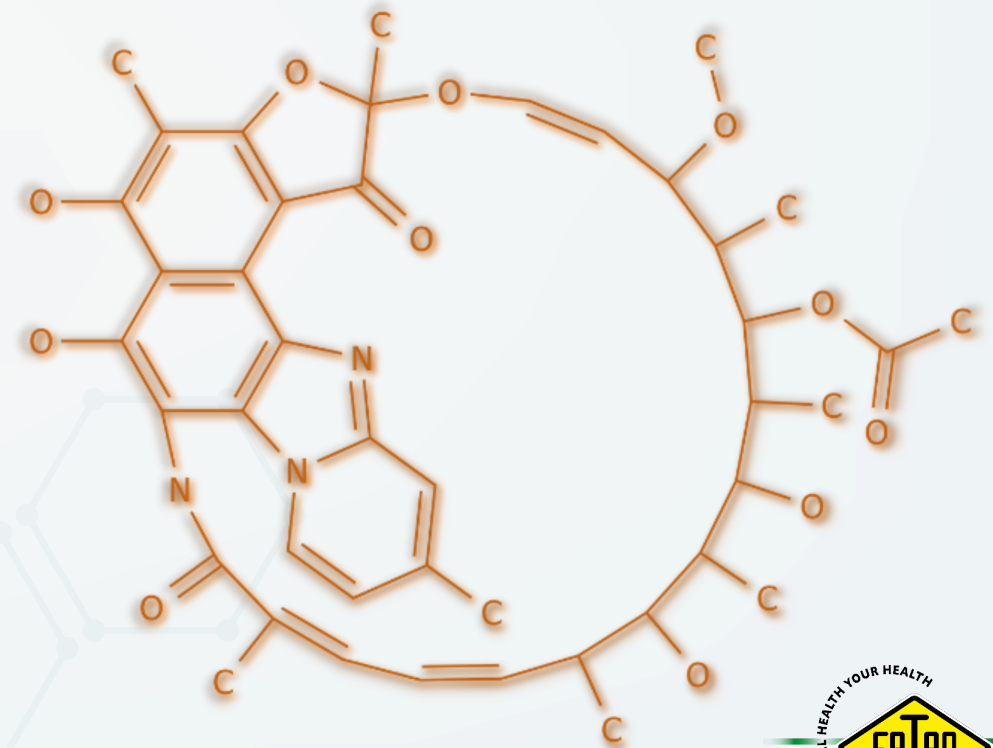
A rifamicinek olyan antibiotikumok, amelyeket a természetben az *Amycolatopsis rifamicinica* nevű baktérium termel.

- A rifamicinek az ansamycin antibiotikumok családjába tartoznak.
- Az elnevezés a latin ansa, hurok szóból ered, ami egyedi szerkezetükre utal.
- Ennek a térbeli szerkezetnek az antibiotikus hatás kialakulásában alapvető jelentősége van.
- A rifamicinek blokkolják a bakteriális fehérjeszintézist azáltal, hogy egy egyszerű un. szterikus (térbeli) elzárással megakadályozzák az oligonukleotidok összekapcsolódását.



Rifaximin

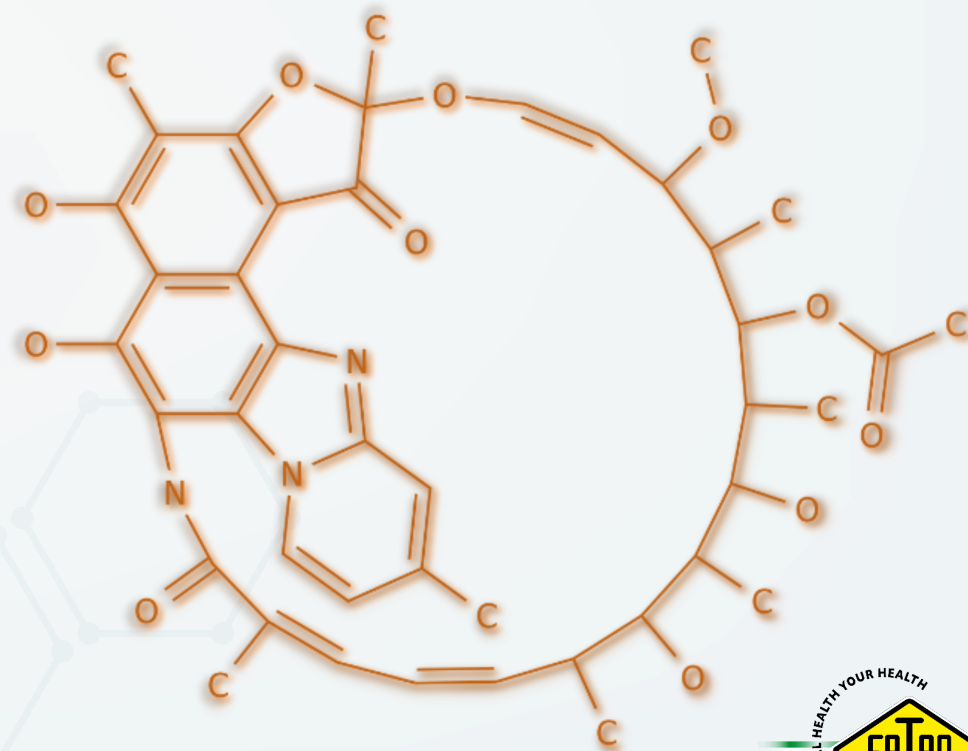
- A rifamicinek szelektíven csak a prokarióta sejtek fehérjeszintézisét gátolják.
- A rifamicinek nagyon nagyfokú affinitással bírnak a prokarióták RNS-polimeráz enzimjéhez, míg a magasabb rendű élőlények hasonló enzimjéhez gyakorlatilag nem kötődnek.
- Ez nem csak szelektív, hanem biztonságossá is teszi a molekulát.



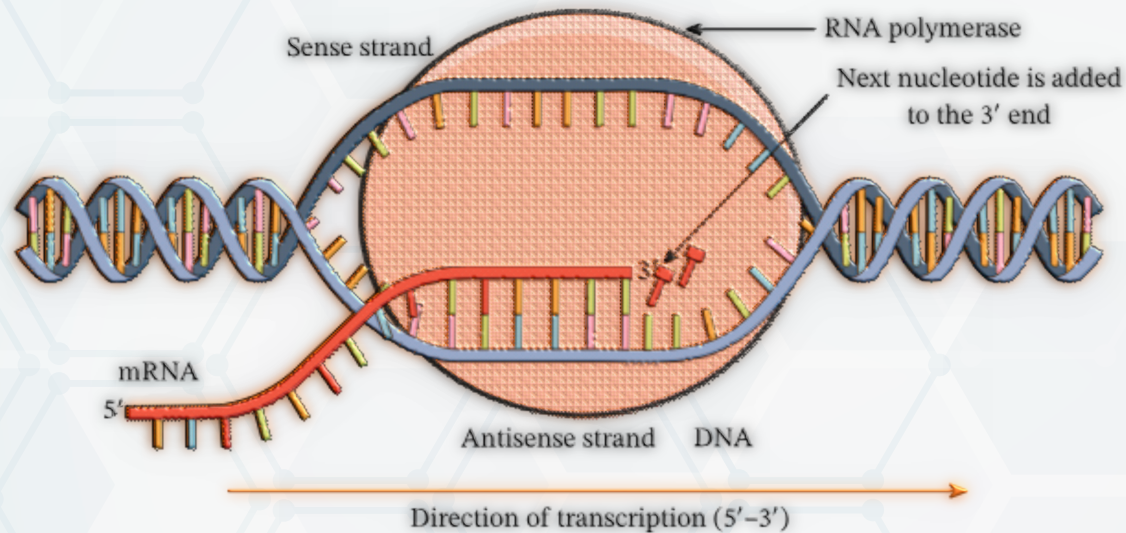
Rifaximin

A rifamicinek olyan antibiotikumok, amelyeket a természetben az *Amycolatopsis rifamicinica* nevű baktérium termel.

- A rifaximinnel szembeni rezisztencia nagyon ritka, az érzékenységi viszonyok igen jók és az utóbbi években sem romlottak.
- Nincsenek bizonyítékok keresztrezisztenciára sem más nem rifamicin osztályú antibiotikumokkal.
- Emellett a plazmidok közvetítette rezisztencia sem került még leírásra.



Hatásmechanizmus a mRNS szintézis gátlása



Baktericid → Igen gyors hatás

- Akut és perzisztens fertőzések esetén is
- Immunszupresszált állatoknál is hatékony

Hozzákötődik a β -alegységhez a prokarióták
DNS-dependens RNS- polimeráz enzimben

- **Megakadályozza a transzkripciót**
– a genetikai információ DNS-ből RNS-be másolásának folyamata
- **Akadályozza az RNS és a fehérjeszintézist**

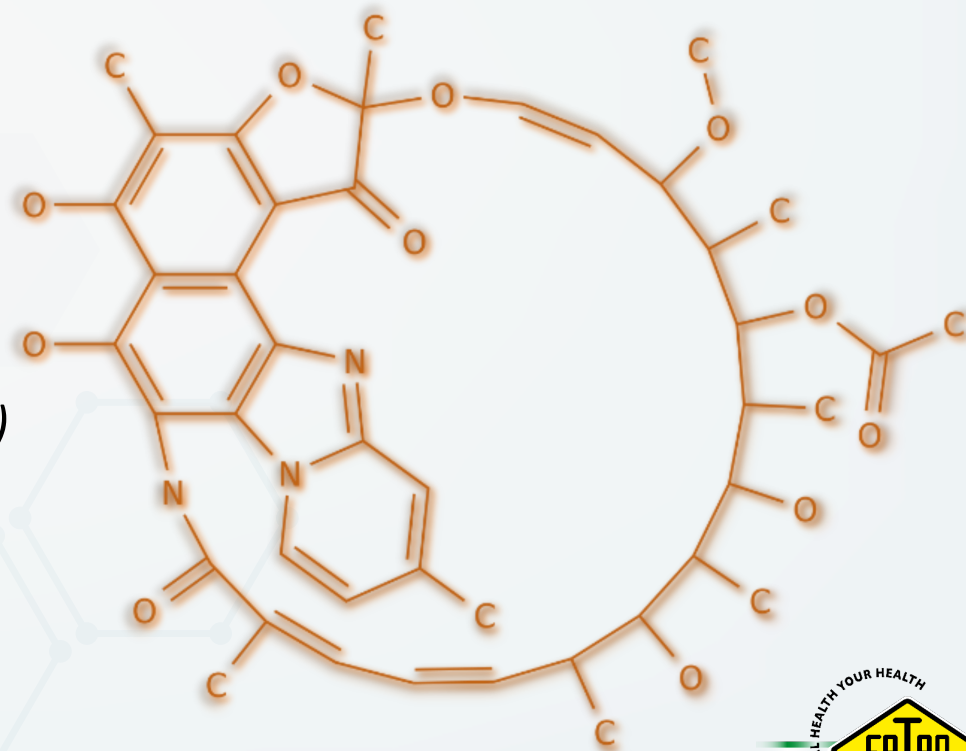
UNIQUE
MECHANISM OF ACTION

Nincs keresztrezisztencia

Rifaximin

A rifaximin egy lokálisan alkalmazott antibiotikum, amely nem szívódik fel.

- Széles spektrum:
 - Gram+ és Gram-
 - Aerobok és anaerobok ellen is hatékony
 - *Cryptosporidium*ok és a *Blastocystis* spp.
- Kiemelkedő hatékonyság:
 - *Staph. aureus* (ideértve a multi-rezisztens törzseket is)
 - $MIC_{90} = 0.03$ (Cattle Mastitis isolates – VetPath 5)
 - *Trueperella pyogenes* (Cattle Metritis isolates – VetPath 5)
 - $MIC_{90} \leq 0.004$



Rifaximin

- Használható lokálisan alkalmazott terápiákhoz
 - Bőr vagy nyálkahártya (méh, tőgymirigy, bőr, bélrendszer)
- Nagyfokú lokális biohasznosulás, lassú lebomlás
- Lokális célzott terápia lehetősége
- Nincs maradékanyag probléma
- A nemkívánatos mellékhatások előfordulása nagyon ritka

Scarpignato & Pelosini 2005.

**A rifaximin a tőgybe beadva a tőgyben marad;
a méhbe történő beadáskor a méhben marad.**

**NEM SZÍVÓDIK FEL
100% LOKÁLIS AKTIVITÁS**



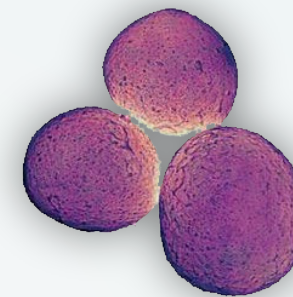
Rifaximin = több mint egy antibiotikum

- A rifaximin amellett, hogy a mikroorganizmusok ellen hat, jótékony hatással van az állati szövetekre, különösen a nyálkahártyákra
- **Gyulladáscsökkentő hatás**
- **Méregtelenítő hatás**
- **Erősíti az epiteliális gátat**
- **Elősegíti a szövetek helyreállítását**

Scarpignato 2005.

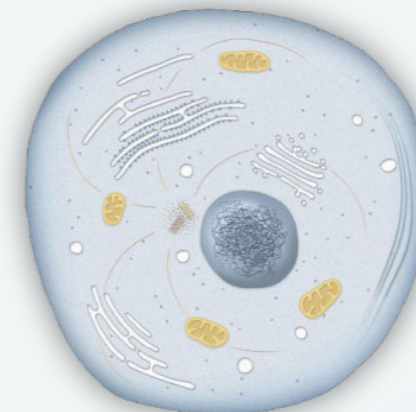


Baktériumok



Baktericid hatás

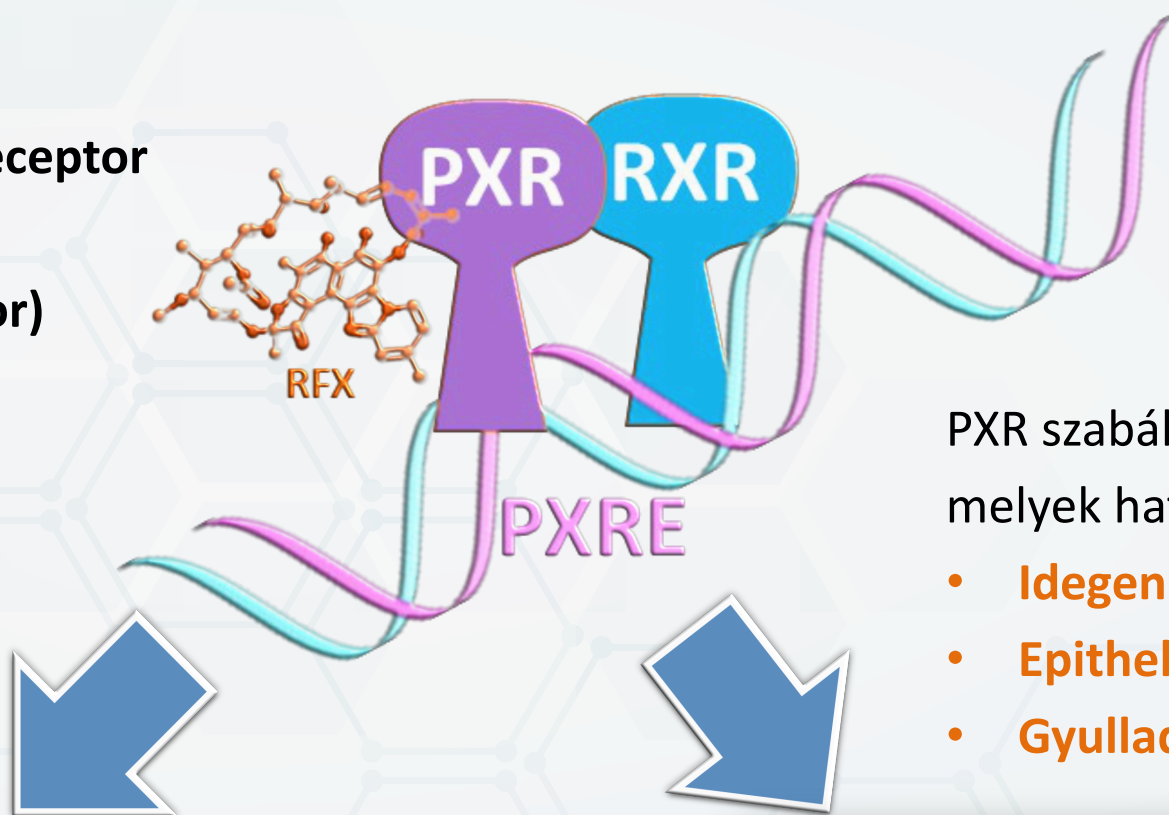
Testi sejtek



Támogatás

Hatásukmechanizmus = rifaximin specifikus agonistája a Pregnan X Receptor (PXR)-nak

PXR molekuláris **receptor**
(ligand-activated
transcription factor)



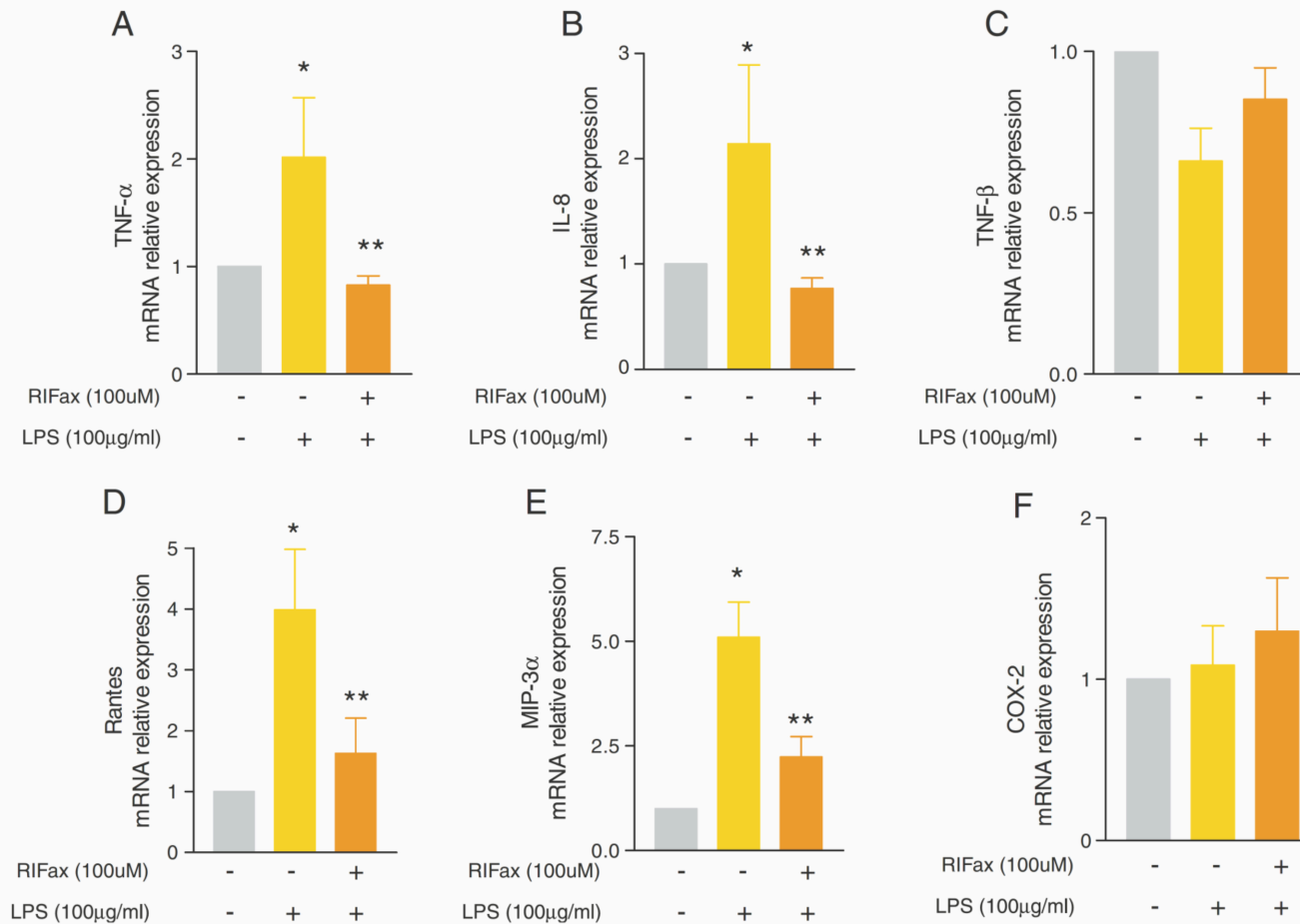
PXR szabályozza olyan gének expresszióját, melyek hatással vannak a következőkre:

- **Idegen anyagok méregtelenítése**
- **Epithel barrier integritása**
- **Gyulladásos folyamatok**

Gyulladáscsökkentő hatás

Nyálkahártya védelem,
detoxikáció és regeneráció

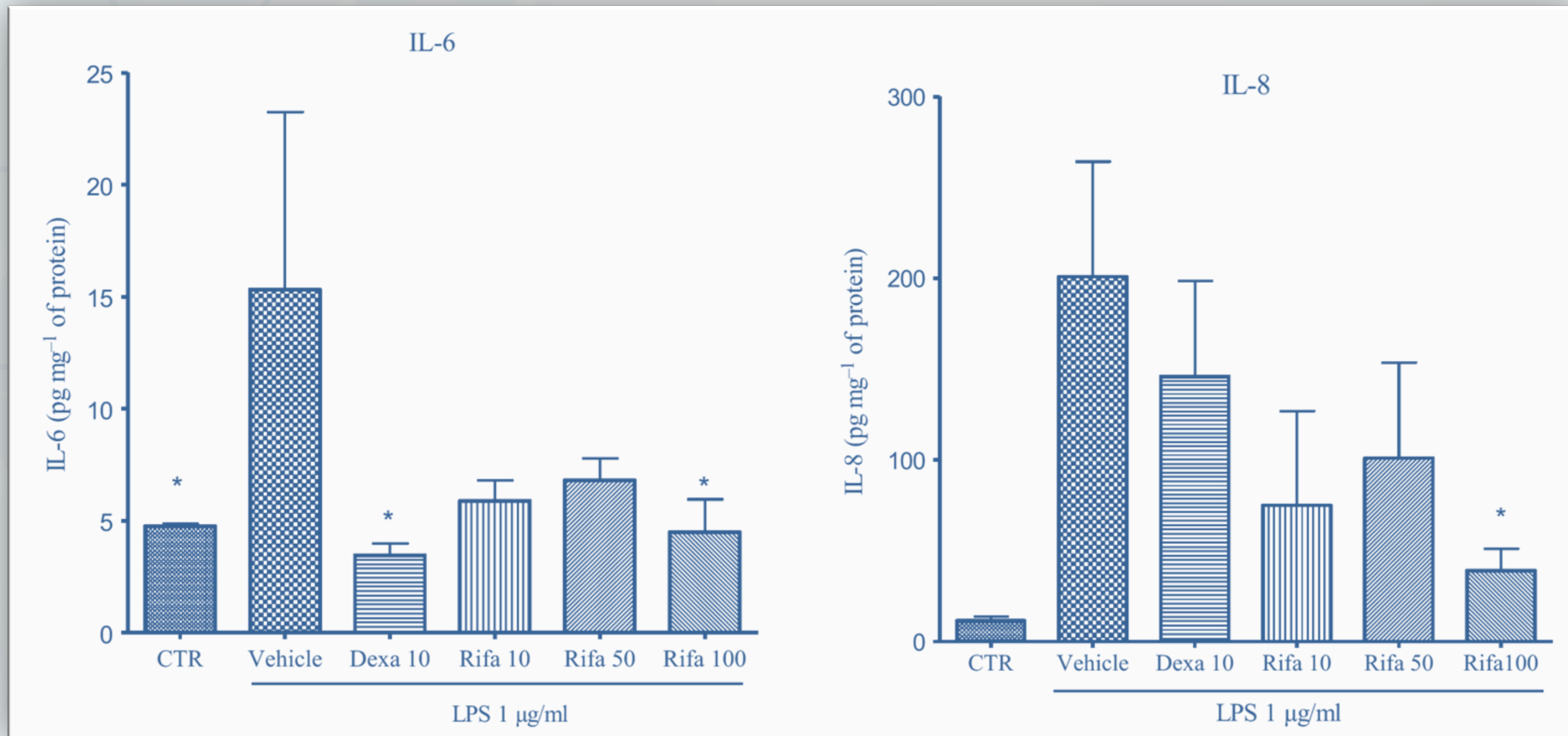
A rifaximin csökkenti a gyulladással kapcsolatos gének kifejezését az LPS által aktivált, gyulladásos epitel sejtekben



A rifaximin csökkenti az LPS (lipopoliszacharidok) által kiváltott gyulladás hatására képződő citokinek és kemokinek mennyiségét.

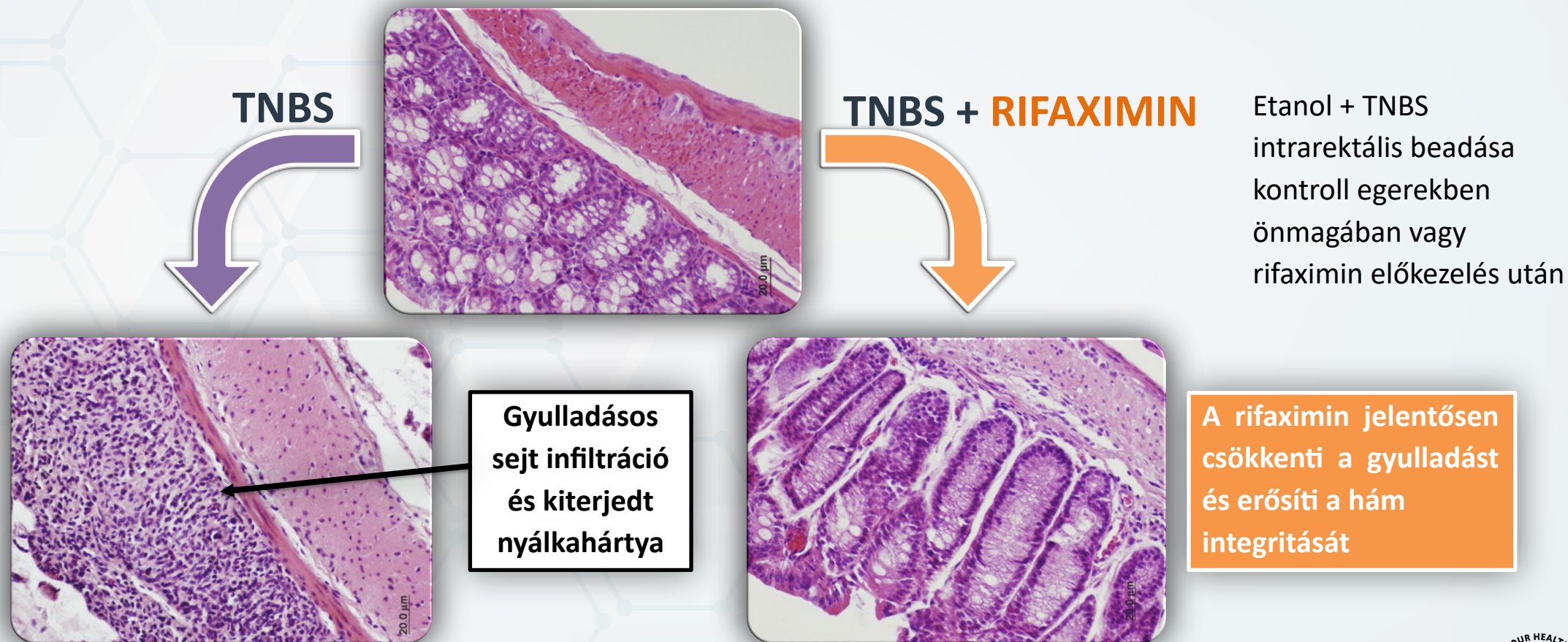
Mencarelli 2011.

Gyulladáscsökkentő hatás rifaximin adagolási tesztben bovin endometrium sejtekben



A rifaximin csökkenti az LPS (lipopoliszacharidok) által kiváltott gyulladás hatására képződő IL-6 és IL-8 mennyiségét az endometrium szövetében.

Rifaximin gyulladáscsökkentő hatása indukált colitis modellben



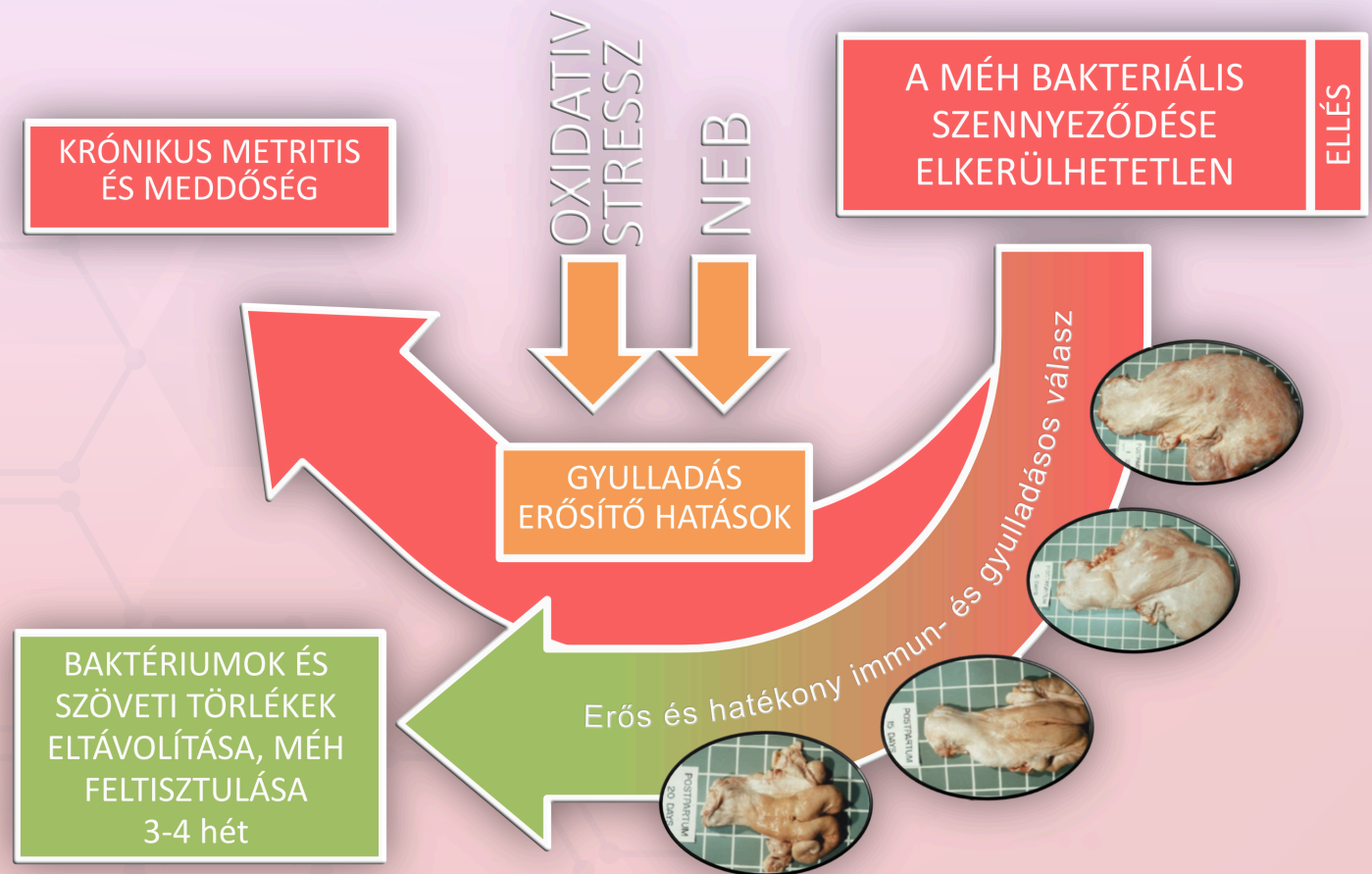
TNBS: 2,4,6-Trinitrobenzenesulfonic acid

H&E-stained colon sections *Cheng 2010.*

A gyulladásos folyamatok a méhfertőzések esetén

A NEB és az oxidatív stressz elősegíti a krónikus gyulladásos állapotot, ami endometritishez vezet.

Bár a vizsgálatok azt mutatják, hogy az endometritis intrauterin antimikrobiális kezelése jótékony hatással van a termékenységre, az endometritisz sok esetben tartós steril gyulladás.



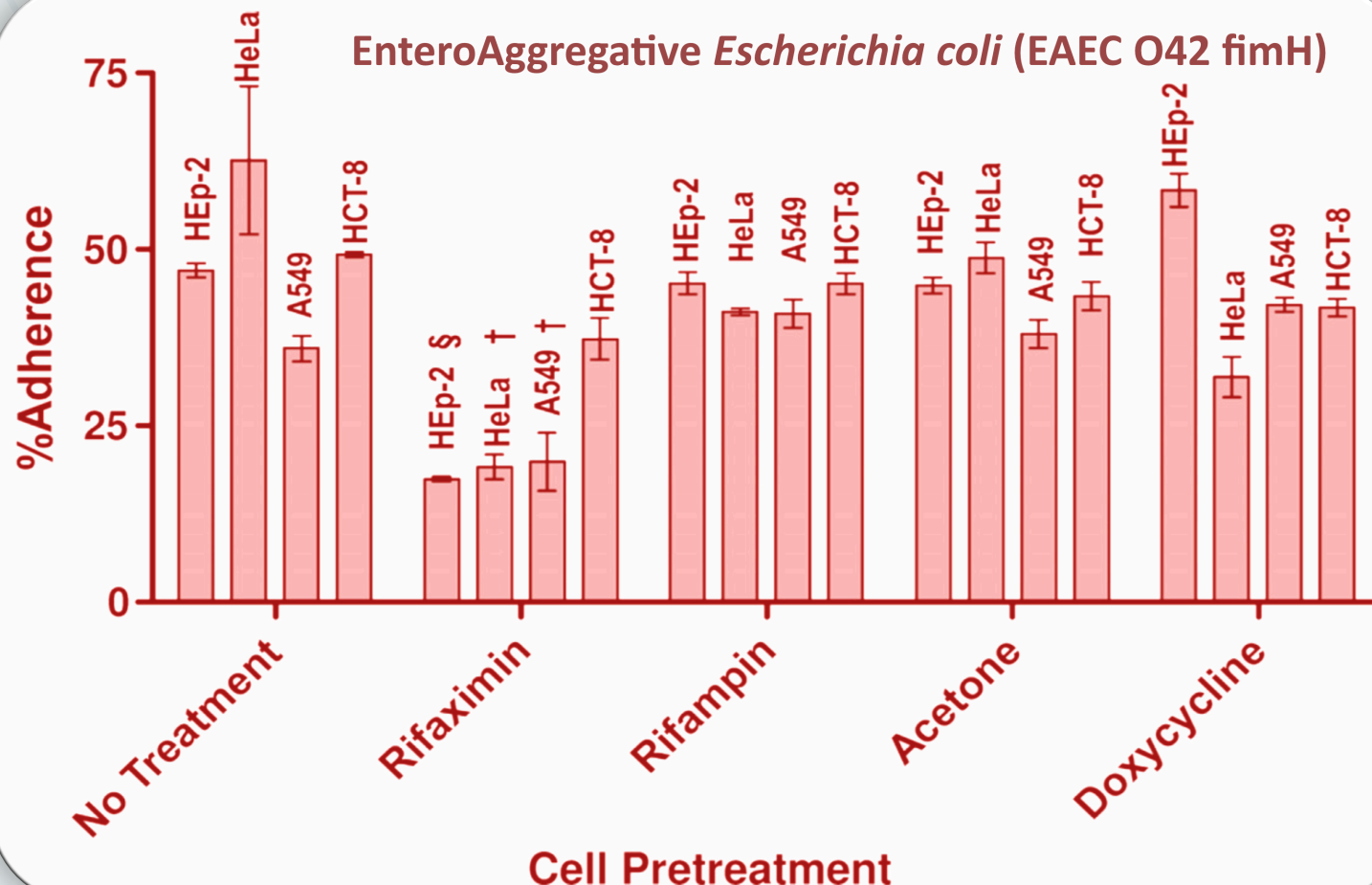
A gyulladásos folyamatok lefolyása méhfertőzések esetén

A tehenek méhnyálkahártya-gyulladása könnyen krónikus gyulladásá válhat, amely jelentősen befolyásolja a szaporodási teljesítményt

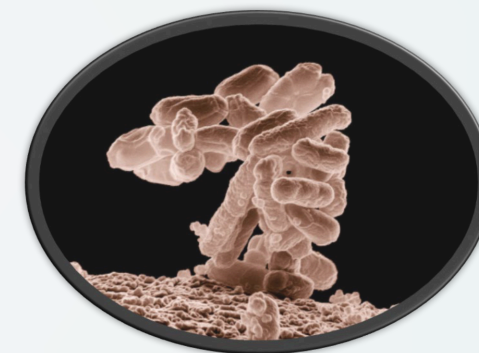
- A szubklinikai endometritis olyan tartós, tünetmentes gyulladást foglal magában, amely befolyásolja az immunválaszhoz, a szövetek átalakulásához és a méh fogékonyságához kapcsolódó génexpressziót. *(Pereira et al., 2022).*
- A krónikus méhnyálkahártya-gyulladás a méh szerkezeti elváltozásaival jár, ami befolyásolja a termékenységet azáltal, hogy befolyásolja a méhnyálkahártya mirigy funkcióit és megváltoztatja a méh környezetét. *(Bretzlaff, 1987).*
- A tartós méhnyálkahártya-gyulladás a reprodukív teljesítmény romlásához vezet, beleértve az alacsonyabb vemhesülési arányt és a hosszabb két ellés közötti időt. *(Gilbert et al., 2005).*

**A rifaximin modulálja a méhgyulladást
és így javítja a termékenységet.**

Rifaximin kezelés csökkenti az *E. coli* kötődését a különböző epithel sejtekhez



Első lépéseként sok patogén baktériumnak kötődnie kell a gazdaszervezet sejtjéhez

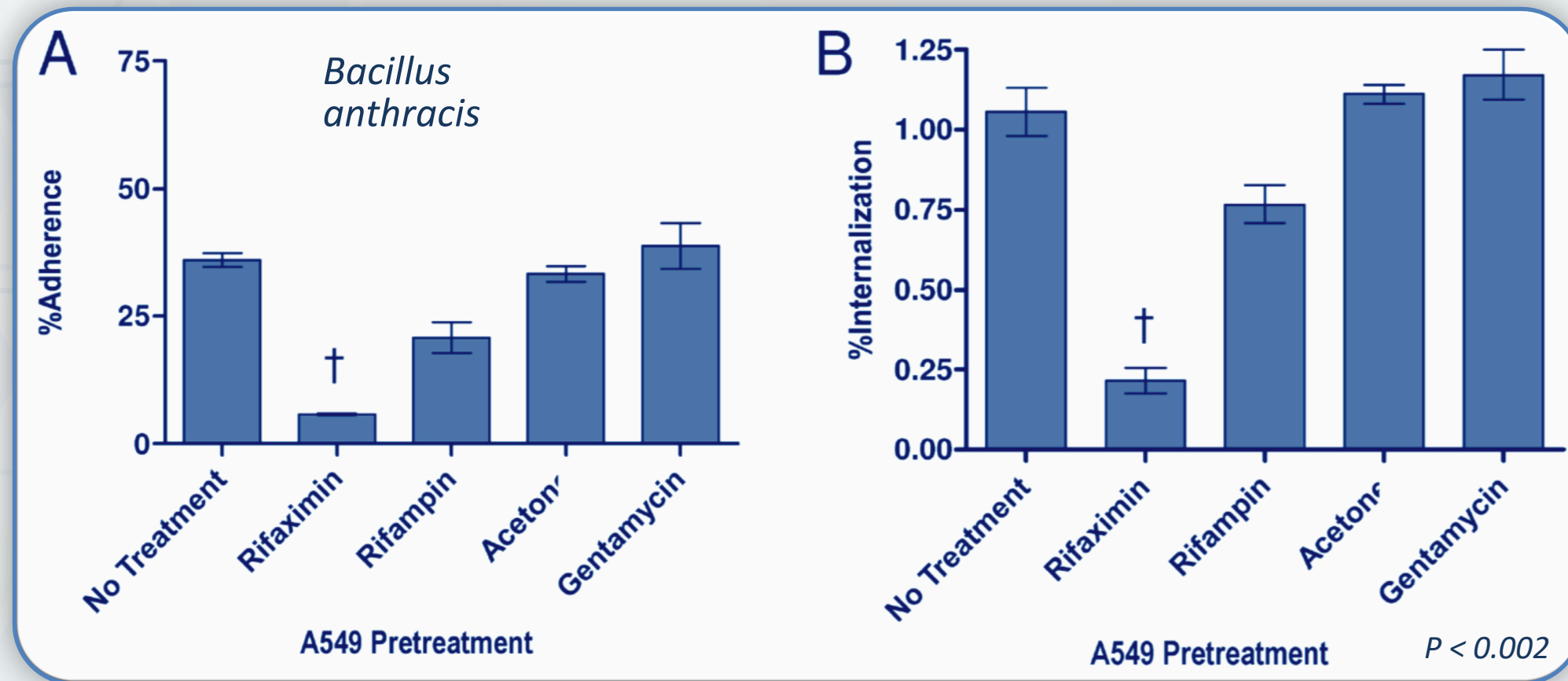


HEp-2: laryngeal
HeLa: cervical
A549: lung
HCT-8: ileocecal

Brown, E., Xue, Q., & Jiang, Z. (2010)

$p < 0.0001$ (†) and < 0.03 (§)

Rifaxamin csökkenti a baktériumok kötődését és a behatolást a hámsejtekbe



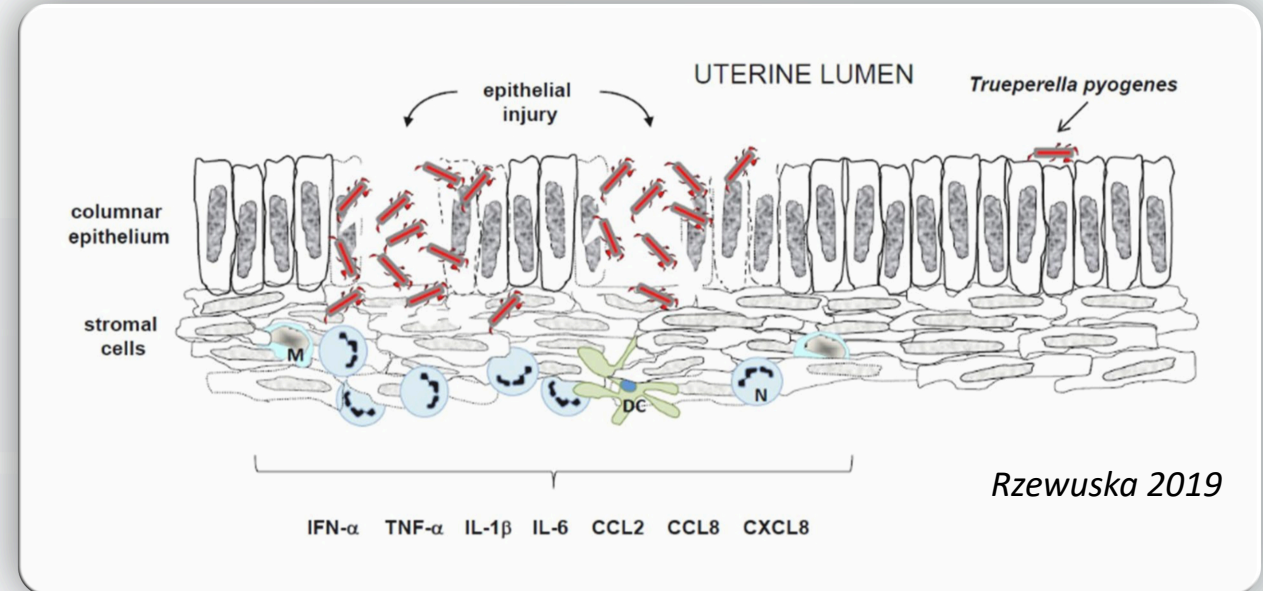
A549 lung epithelial cells Brown, E., Xue, Q., & Jiang, Z. (2010).

Az adatokat az összes hozzáadott sejt átlagos százalékában fejezzük ki, amely tapadt vagy internalizálódott.

Trueperella pyogenes okozta méhgyulladás

- A *Trueperella pyogenes* fontos Gram+ kórokozó a méhbetegségekben, különösen a PVD-ben (klinikai endometritisz).
- A legtöbb károsodást a toxinja, a piolizin okozza, de ez csekély hatással van az ép méhnyálkahártyára. Ha azonban az endometrium epitéliumát gyulladás károsítja, a toxin hatására jelentős sejtkárosodás lép fel.
- Tehát az epiteliális gát erősítése és regenerációja, a piolizin méregtelenítése és a gyulladáscsökkentő hatás révén jelentősen javulhat a terápiás eredmény.

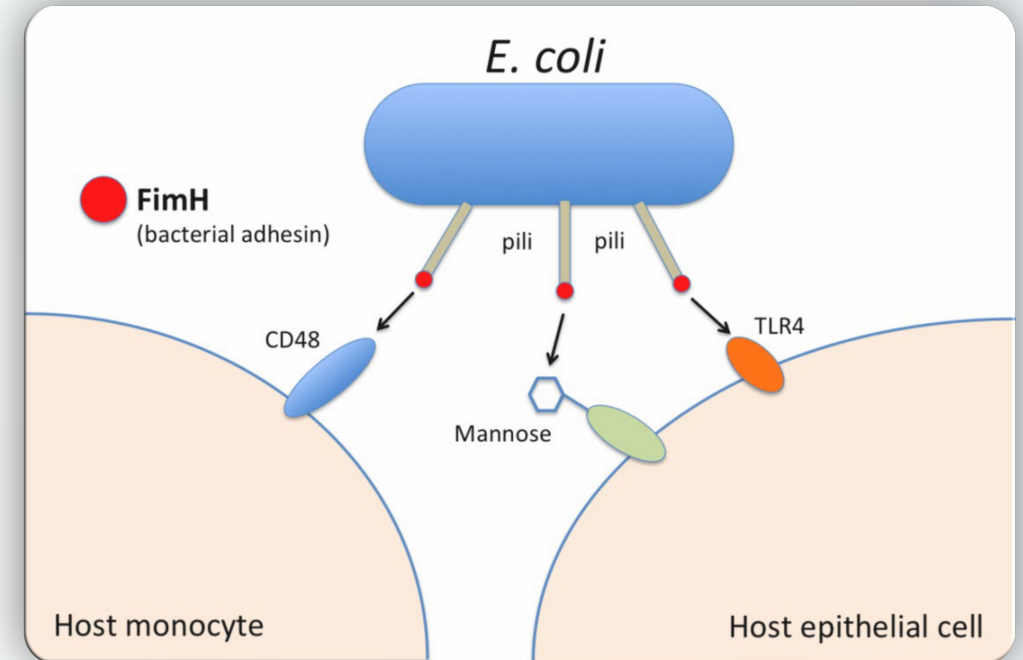
Amos 2014.



A *Trueperella pyogenes* a bőr és a nyálkahártyák mikrobiomjának a része, de opportunista kórokozó is. Különbféle gennyes fertőzéseket okoz, például metritist, tőgygyulladást, tüdőgyulladást és tályogokat.

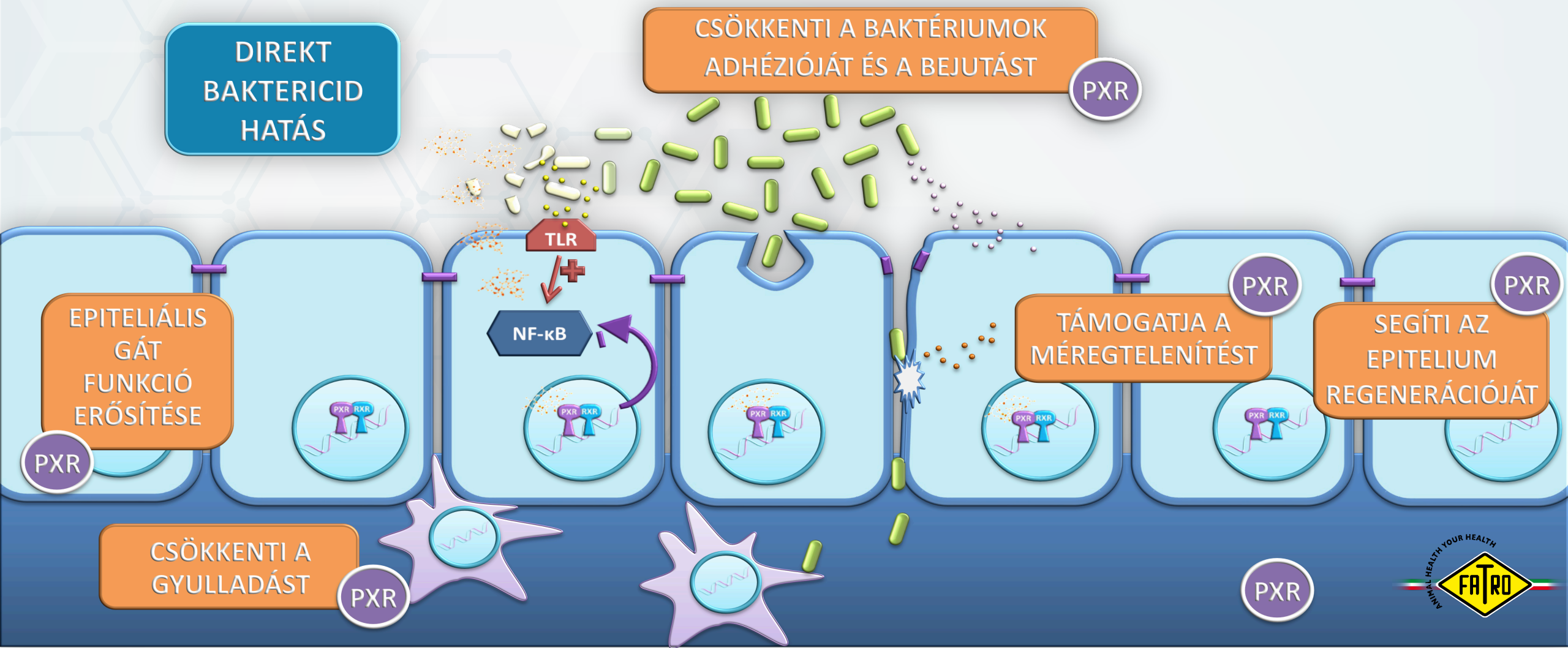
E. coli okozta méhgyulladás

- Az adhézió a bakteriális patogenezis és a fertőzés alapvető lépése, amely szükséges a kolonizációhoz.
- A méhfertőzésben szenvedő tehenekből származó *E. coli* törzsek gyakran expresszálják a fimH virulencia faktort, ami miatt invazívabbak és jobban tapadnak az endometrium sejtjeihez. (Sheldon et al., 2010)
- A fimH-ra pozitív teheneknél fokozott a metritis és az endometritis kockázata. (Bicalho et al., 2012)
- A rifaximin képessége az *E. coli* baktériumok hámsejtekhez való tapadásának csökkentésére javíthatja az antimikrobiális terápiát.

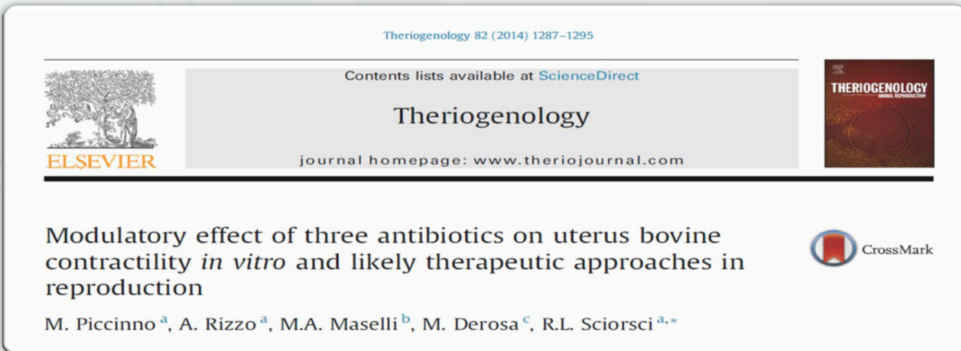


A fimH az *E. coli* által termelt virulenciafaktor, amely segít a baktériumoknak a méh sejtjeihez való kötődésében és behatolásban.

Rifaximin: a hagyományos antibiotikum hatásán túl

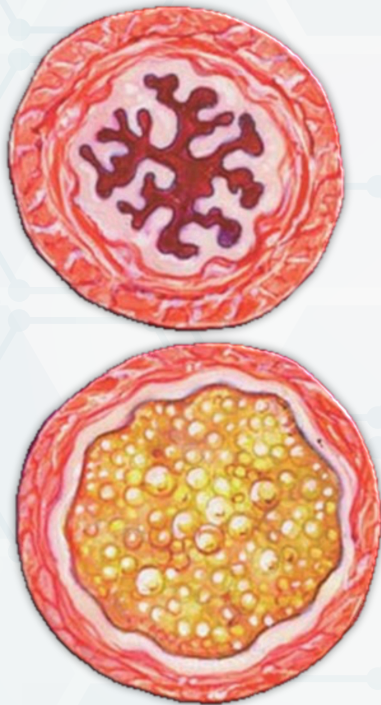


Rifaximin stimulálja a méhmozgásokat

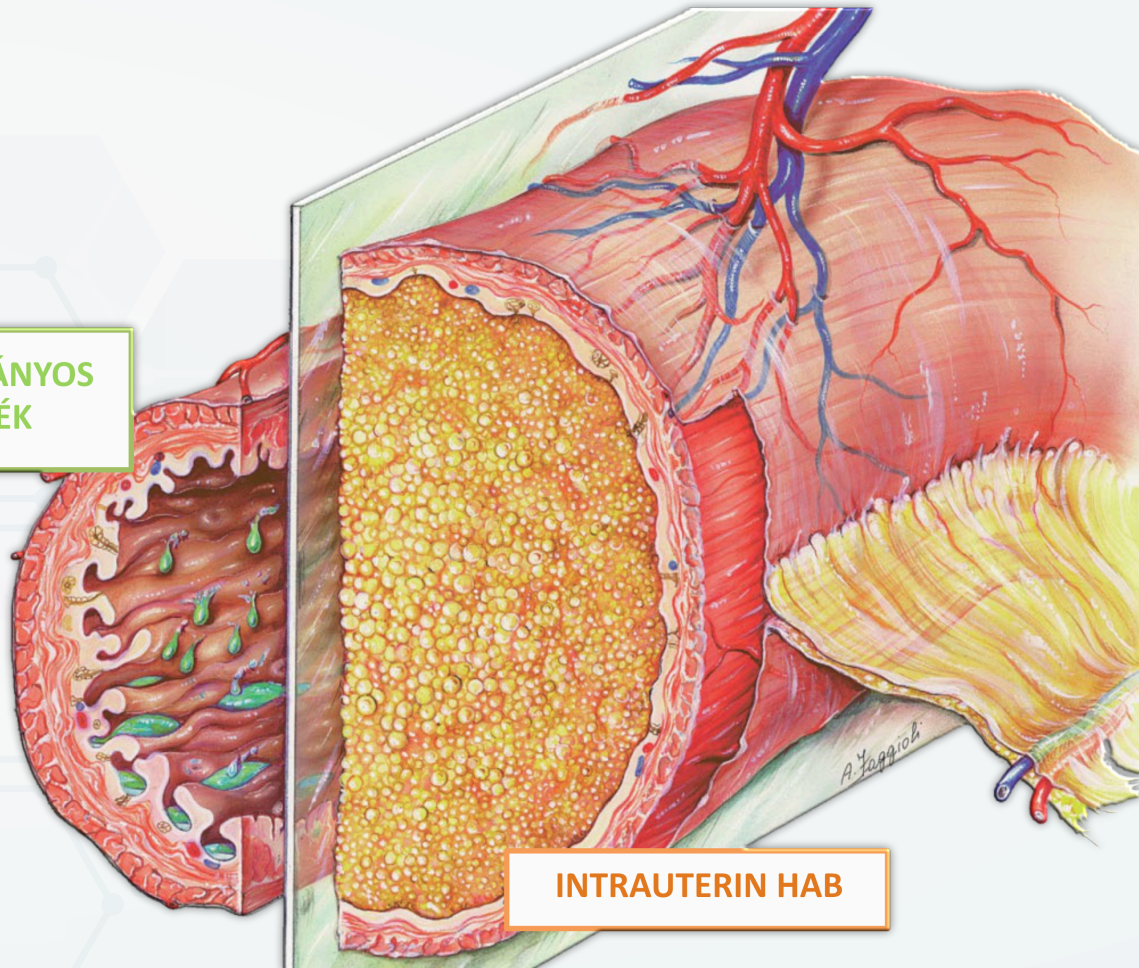


- A rifaximinről kimutatták, hogy jelentősen serkenti a méh összehúzódását.
- Ez a megnövekedett kontraktilis aktivitás fokozza a méh involúcióját és a törmelék kilökődését, ezáltal hozzájárul a méh gyógyulásához.

Az UI hab az egész méhnyálkahártyán, az egész méhben szétterjed,
beleértve a testet, a méhszarvakat és az endometrium redőit.

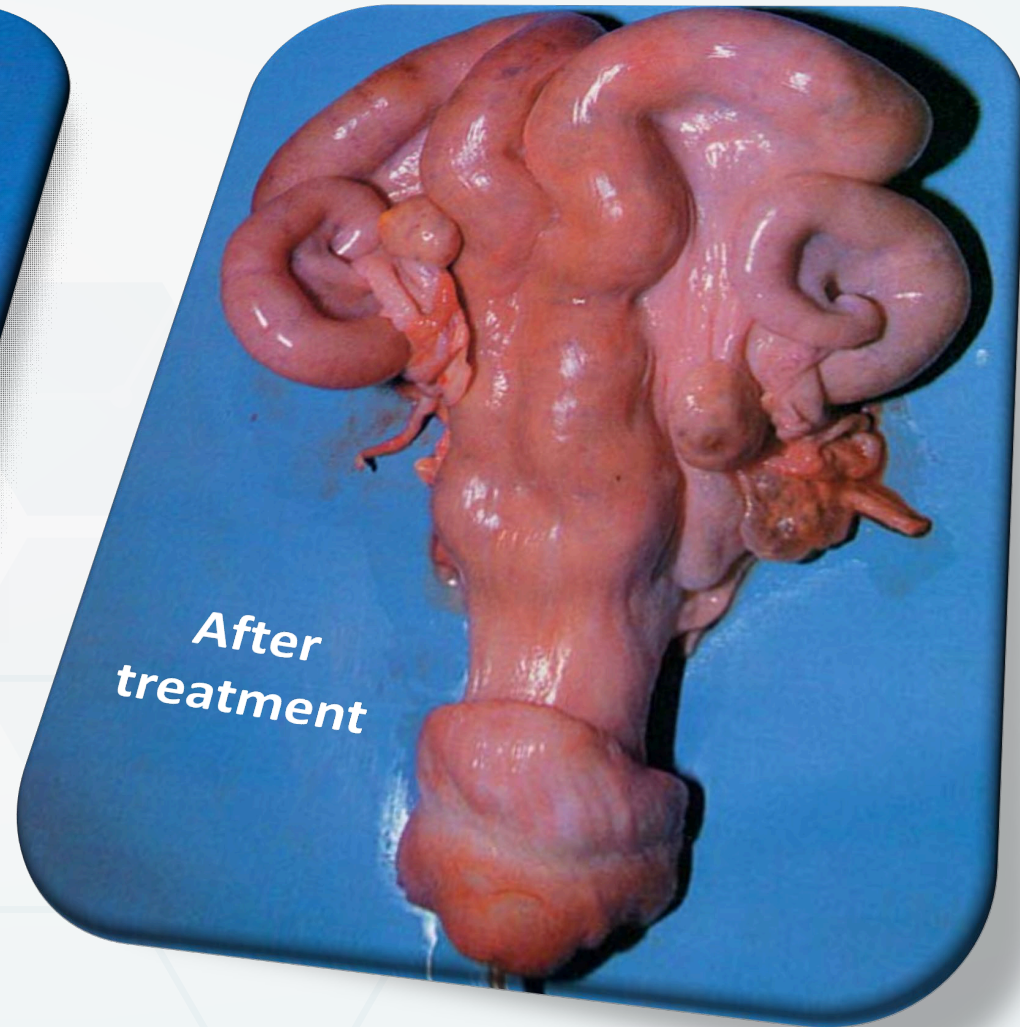


HAGYOMÁNYOS
TERMÉK



INTRAUTERIN HAB

A tehén méhe a kezelés előtt és után



A rifaximin használatának előnyei a tehenek reprodukciós betegségeinek kezelésében

- A rifaximin nem szívódik fel, így hosszabb ideig és teljesen aktív marad a méhben
- A rifaximin koncentrációja többszöröse a gyakori méhkórokozók MIC értékének
- Nincs maradékanyag a tejben és a húsbán
- Nincs keresztrezisztencia más antibiotikumokkal
- Bizonyított gyulladáscsökkentő hatás



KÖSZÖNJÜK A FIGYELMET!

www.dunavet.hu

www.fatro.com