

Infezioni gastroenteriche e patologie correlate

Focus on rifaximina

Diciotto anni dopo il lancio di una molecola di sintesi italiana, vengono ripercorse le caratteristiche microbiologiche e le tappe relative alle indicazioni cliniche della rifaximina, derivato non assorbibile della famiglia delle rifamicine. Dalla diarrea del viaggiatore alle enterocoliti non invasive, dalla terapia coadiuvante dell'encefalopatia porto-sistemica alla malattia diverticolare dell'intestino, dalle malattie infiammatorie croniche dell'intestino alle sindromi da sovracrescita batterica enterica, dalla prevenzione delle infezioni in corso di interventi chirurgici sul grosso intestino fino alle indicazioni ancora da validare o da esplorare, la rifaximina comincia la sua "maggiore età" con caratteristiche del tutto attuali. L'esperienza personale, unita ad una revisione approfondita della letteratura internazionale sono alla base di questa review che, fondandosi sui traguardi raggiunti, pone le basi sulle aspettative future di una molecola dotata di caratteristiche non comuni nell'attuale panorama.

Enteric infections and related diseases

Focus on rifaximin

Summary

Eighteen years after the release of an anti-microbial compound synthesized in Italy, the Author focuses the microbiological features and the progressive steps of the broad-spectrum clinical indications of rifaximin, a non-absorbable rifamicin derivative. From traveller's diarrhea to non-invasive gastroenteritis, from adjuvant treatment of hepatic encephalopathy to diverticular enteric disease, from the chronic bowel inflammatory syndromes to disturbances linked to enteric bacterial overgrowth, from the prevention of infection during extensive colonic surgery up to novel indications to be validated and explored, rifaximin "comes of age" with very attractive clinical features. The personal experience, linked to an extensive assessment of available international literature, are the basis of this short review which, starting from present indications, has its perspective on the future expectations coming from this molecule which carries unique characteristics in the present scenario.

Manfredi R. *Enteric infections and related diseases. Focus on rifaximin. Trends Med* 2005; 5(3):157-167.

© 2005 Pharma Project Group srl

Key words:

rifaximin
gastroenteric diseases
traveller's diarrhea
diverticular disease
hepatic encephalopathy
bowel inflammatory syndromes
bacterial overgrowth

La rifaximina è un agente antimicrobico semisintetico, a somministrazione orale, derivato della famiglia delle rifamicine (rifampicina quale capostipite), il cui meccanismo d'azione si basa sull'inibizione dei meccanismi di trascrizione del messaggio genetico da DNA a RNA messaggero attraverso il legame del farmaco con la subunità β della RNA-polimerasi batterica; l'aggiunta alla molecola-base delle rifamicine di un anello piridimidazolico ne blocca l'assorbimento intestinale, rendendo la rifaximina un composto non assorbibile (<1% della dose

somministrata). La rifaximina rappresenta una delle non frequenti molecole sintetizzate con successo a seguito di attività di ricerca condotta in Italia (ove è disponibile dal 1987), e successivamente approvata in numerosi altri Paesi, con uno spettro di indicazioni in progressivo ampliamento.

Il ridotto assorbimento attraverso il tratto intestinale mostrato dalla rifaximina condiziona la maggior parte delle sue caratteristiche e delle sue indicazioni, attuali e future. Dopo somministrazione orale, le elevate concentrazioni di rifaximina ottenu-



Roberto Manfredi

Malattie Infettive, Università di Bologna
 Policlinico "S. Orsola-Malpighi"

Via Massarenti, 11

40138 Bologna

Tel: 051-6363355 - Fax: 051-3543500

e-mail: manfredi@med.unibo.it

te nel lume intestinale e nelle feci consentono di esplicitare una potente attività battericida estesa su numerose specie microbiche Gram-positive e Gram-negative, aerobie ed anaerobie (ivi comprese *Clostridium difficile*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, ed *Helicobacter pylori*)^{1,2}, ricalcando quindi lo spettro di attività della molecola capostipite, la rifampicina. La rifaximina è quindi attiva nei confronti della stragrande maggioranza dei patogeni batterici enterici, con valori di concentrazioni minime inibenti il 90% dei patogeni sensibili (CMI₉₀) comprese tra 32 e 64 µg/mL. L'assorbimento intestinale pressoché nullo, contrapposto alle elevate concentrazioni raggiunte nel tubo intestinale (~8 mg/g di feci dopo tre giorni di somministrazione), consentono di concentrare l'attività antinfettiva sulle specie patogene a sede enterica, in assenza di rilevanti effetti antimicrobici, ma anche di tossicità ed interazioni farmacologiche a coinvolgimento sistemico¹.

Rifaximina è stata recentemente approvata anche dalla Food and Drug Administration (USA) per l'impiego nella diarrea del viaggiatore afebrile e non-dissenterica². In Italia ed altri Paesi europei rifaximina è stata approvata per le infezioni enteriche acute in adulti e bambini, nell'encefalopatia epatica da cirrosi epatica scompensata, nella malattia diverticolare del colon e nella prevenzione delle infezioni post-operatorie dopo interventi chirurgici sul tratto coloretale. Studi recenti ne hanno inoltre confermato l'efficacia in svariate sindromi che hanno in comune la sovracrescita batterica intestinale, nonché come adiuvante in alcune pato-

logie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa).

Peculiarità cinetiche e resistenze

Da un punto di vista teorico, lo sviluppo di resistenze alla rifaximina dipende, come per la rifampicina e molecole collegate, dall'insorgenza di una mutazione cromosomica puntiforme a livello del dominio che presiede al legame del farmaco alla subunità β della RNA-polimerasi batterica. Nella realtà clinica, le resistenze acquisite, facilmente evidenziabili nel caso della molecola capostipite, risultano invece estremamente rare e di breve durata per la rifaximina^{3,4}, come dimostrato negli oltre 15 anni di impiego clinico di questo farmaco su vasta scala, né sono da attendersi resistenze crociate con altri composti appartenenti alla stessa classe, per esempio rifampicina e rifabutina, molecole di largo utilizzo nella terapia di tubercolosi e micobatteriosi atipiche^{4,5}. Questo fenomeno del tutto singolare è da attribuire con buona probabilità a quattro diverse circostanze: 1) attività antimicrobica limitata al solo tratto intestinale, con ridottissime concentrazioni sieriche; 2) uso prevalente del farmaco su pazienti selezionati (es. soggetti affetti da diarrea del viaggiatore o in attesa di intervento chirurgico sul tratto intestinale); 3) trattamenti di durata contenuta (tre soli giorni nel caso della diarrea del viaggiatore); 4) modesta interferenza sulla flora microbica del colon, data la maggior attività espressa dal farmaco nell'intestino tenue, un meccanismo correlato al differente profilo di solubilità biliare^{1,2}. La conferma della mancata attività selettiva di

mutanti resistenti nell'ambito della flora intestinale aerobica, Gram-negativa e Gram-positiva in corso di trattamento con rifaximina, è stata ottenuta in un recente studio microbiologico effettuato contro placebo⁶.

Il farmaco è disponibile in Italia sotto forma di compresse da 200 mg e in preparato granulare per sospensione orale (2 g/100 mL); la molecola è anche presente in una formulazione per uso topico come pomata al 5%. La via orale è stata approvata per le seguenti indicazioni:

- patologie intestinali di natura batterica (flora Gram-positiva, Gram-negativa ed anaerobica), ad andamento acuto o cronico, e malattie diarroiche non invasive ad esse correlate;
- diarrea da dismicrobismo intestinale (principalmente diarrea del viaggiatore, diarreie estive, enterocoliti a verosimile origine batterica, ivi comprese la diarrea determinata da ceppi enterotossigeni di *Escherichia coli*);
- profilassi preoperatoria e postoperatoria delle complicanze infettive locali e sistemiche, in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici sul tratto intestinale;
- coadiuvante nella gestione dell'encefalopatia epatica e dell'iperammoniemia, in corso di cirrosi epatica scompensata.

Le posologie di rifaximina di volta in volta indicate variano ampiamente a seconda dell'ambito prescrittivo. Nel caso della terapia antidiarroica, le posologie sono le seguenti: 200 mg 4 volte al giorno nel paziente adulto, 100-200 mg 4 volte al giorno nelle età comprese tra 6 e 12 anni e 100 mg/die nei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni;

evidenze recenti confermano tuttavia una pari efficacia a seguito del ricorso a schemi di somministrazione più agevoli, per esempio 400 mg b.i.d. per tre giorni consecutivi⁷. Nel caso della profilassi pre- e postoperatoria, il dosaggio consigliato è di 400 mg b.i.d. nell'adulto, 200-400 mg b.i.d. nei bambini di 6-12 anni e 100-200 mg b.i.d. nei bambini di 2-6 anni. Come trattamento coadiuvante dell'encefalopatia epatica e dell'iperammoniemia, la posologia approvata è di 400 mg t.i.d. nell'adulto, 200-300 mg t.i.d. nell'intervallo di età 6-12 anni e di 100-200 mg t.i.d. nei bambini di 2-6 anni.

I potenziali limiti della rifaximina nel trattamento delle diarree invasive a verosimile eziologia batterica risiedono nelle peculiarità caratteristiche farmacodinamiche della molecola, che ne ostacolano l'efficacia nelle infezioni enteriche di tipo invasivo ed in quelle associate a batteriemia⁸. La rifaximina non è quindi indicata nel *management* delle enterocoliti che si associano a probabile interessamento invasivo e sistemico, come sospettabile dalla presenza di febbre elevata (>38,5°C) e di sangue visibile nelle feci. Speciali precauzioni e controindicazioni all'uso della rifaximina comprendono l'ipersensibilità nota alle rifamicine, l'isolamento o l'identificazione di patogeni intestinali che necessitino di un trattamento specifico e mirato, la presenza di ostruzione intestinale (anche parziale) o di gravi lesioni ulcerative del tratto enterico: queste ultime possono essere infatti responsabili di un maggior assorbimento sistemico del farmaco, seppure sempre inferiore all'1% della dose somministrata, e dei disturbi tipici della classe.

Indicazioni consolidate

Diarrea del viaggiatore

I disturbi dell'alvo ad eziologia batterica, derivanti per esempio da ingestione di alimenti o acqua contaminati, rappresentano le affezioni a maggior diffusione tra i viaggiatori provenienti da Paesi industrializzati e diretti verso regioni in via di sviluppo. Il progressivo incremento degli spostamenti a lungo raggio per vacanze o affari è facilitato dalla disponibilità di mezzi di trasporto sempre più rapidi ed a costi relativamente contenuti, cosicché l'esposizione a patogeni specifici ed endemici in aree lontane dal luogo di origine rappresenta un fenomeno in costante ascesa⁹⁻¹¹. Attualmente si stima che fino al 50% circa dei viaggiatori che si recano in aree ad elevato rischio (Paesi tropicali o subtropicali con condizioni igieniche precarie) possa contrarre una diarrea del viaggiatore, una percentuale molto maggiore rispetto al 7% stimato in occasione di viaggi compiuti in Paesi sviluppati¹¹. La diarrea del viaggiatore, lungi dal determinare conseguenze gravi, evolutive o potenzialmente pericolose per la vita nei soggetti immunocompetenti ed in buone condizioni generali, è in grado però di influenzare sensibilmente la qualità di vita del soggetto che ne è vittima, rendendosi responsabile di tangibili danni socio-economici a carico sia del viaggiatore e sia del Paese ospitante.

L'eziologia più frequente della diarrea del viaggiatore, diagnosticata dal rilievo di almeno tre scariche diarroiche al giorno in soggetti recatisi in Paesi endemici, è quella batterica: ceppi di *Escherichia coli* enterotossigeni o direttamente enteroaggressivi e le specie *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* e *Yersinia* sono in cau-

sa nel 50-80% dei casi, a seconda della regione visitata e dei mezzi di potenziale contagio⁹; un recente studio ha identificato un'eziologia virale (prevalentemente da Rotavirus) nel 9% dei pazienti colpiti da diarrea del viaggiatore⁹. Oltre alla fastidiosa fase acuta, sono ormai riconosciute alcune sequele della diarrea del viaggiatore che possono intervenire con frequenza apprezzabile e aggiungere postumi fastidiosi o addirittura invalidanti: da alterazioni dell'alvo persistenti in assenza di patogeni evidenziabili, all'instaurarsi di una vera e propria sindrome del colon irritabile¹², a rari casi di artrite reattiva o di sindrome di Guillain-Barré; questi ultimi sono generalmente associati a pregresse infezioni enteriche rispettivamente da *Salmonella* e *Campylobacter* spp. Si stima che queste complicazioni intervengano in percentuali variabili tra il 2 ed il 10% dei casi di diarrea del viaggiatore¹³⁻¹⁵.

Oltre alle norme igieniche ed alimentari ed all'immunoprofilassi attiva, in ragione dell'elevata incidenza del contagio e dell'elevata prevalenza di batteri enterotossigeni, ai soggetti che programmano spostamenti internazionali in regioni a rischio viene raccomandato l'impiego di farmaci antimicrobici per l'auto-somministrazione *in loco*, in

L'emergenza di specie di enteropatogeni resistenti agli antibiotici sistemici di uso più frequente, compresi fluorochinoloni e macrolidi di ultima generazione, costituisce uno degli aspetti più significativi di cui tener conto nella gestione del paziente con gastroenteriti batteriche.

modo da abbreviare la durata della malattia e ridurre l'intensità della sintomatologia e della disidratazione¹⁶. Purtroppo molteplici antibiotici sistemici a suo tempo consigliati hanno visto ridursi nel tempo il loro potenziale terapeutico nella diarrea del viaggiatore a seguito della diffusione di ceppi microbici divenuti farmaco-resistenti: dall'ampicillina alle penicilline protette, dagli inibitori delle β -lattamasi ed al cotrimoxazolo, fino alla ciprofloxacina e addirittura all'azitromicina^{17,18}. L'emergenza di stipti resistenti ai fluorochinoloni ed ai macrolidi, anche di ultima generazione, rappresenta un aspetto recente ed allarmante, con particolare riferimento ai patogeni intestinali appartenenti alla specie *Campylobacter*¹⁸⁻²⁰.

L'antibiotico "ideale"

Anche a seguito di questo progressivo incremento dei tassi di resistenza verso numerose classi di antimicrobici di comune impiego empirico, le caratteristiche dell'antibiotico "ideale" nella diarrea del viaggiatore, ma anche delle altre infezioni localizzate al tratto intestinale, dovrebbero essere le seguenti:

1. attività rivolta verso un ampio spettro di enteropatogeni Gram-positivi, Gram-negativi e possibilmente anche anaerobi;
2. ridotto assorbimento sistemico (che indirettamente limiti l'impiego di tale agente nel trattamento di comuni patologie infettive e riduca quindi il potenziale sviluppo di resistenze microbiche);
3. facilità di somministrazione;
4. tollerabilità locale e sistemica ed assenza di interazioni farmacologiche;
5. possibilità d'impiego anche in età pediatrica e, se stretta-

mente necessario, in gravidanza.

Tutte queste caratteristiche sono appannaggio non ancora superato della rifaximina, che risponde positivamente alla maggior parte delle prerogative sopra menzionate^{2,7}.

Trial recenti

Efficacia e sicurezza clinica della rifaximina sono state valutate nel quinquennio 1998-2003 nel corso di tre studi clinici condotti in doppio cieco su soggetti adulti colpiti da diarrea del viaggiatore nel corso di soggiorni in centro-America (Messico, Guatemala e Giamaica) o in Africa centro-orientale (Kenya)^{4,7,8}. La rifaximina è stata confrontata con il cotrimoxazolo in 73 pazienti⁷, con la ciprofloxacina in 187 pazienti⁴, e con un placebo in 379 soggetti⁸; tutti i pazienti sono stati trattati entro 72 ore dal rientro nel Paese di origine. L'*end-point* primario di questi studi era rappresentato dal tempo intercorso tra l'assunzione della prima dose di farmaco e l'ultima scarica, ovvero la riduzione della durata della diarrea. Venivano nel contempo valutati l'andamento delle scariche diarroidiche nel tempo e l'eradicazione microbiologica dei patogeni eventualmente isolati all'atto della diagnosi. Tutti e tre gli studi citati hanno evidenziato l'efficacia della rifaximina nell'abbreviare la durata della diarrea causata da ceppi enterotossigeni ed enteroinvasivi di *E. coli* e da *Shigella* spp., in assenza di differenze batteriologiche significative. Allo stato attuale delle conoscenze, sebbene i fluorochinoloni mantengano un indice di successo clinico prossimo al 90% in corso di diarrea del viaggiatore, l'incremento di ceppi resistenti^{4,20} ed il più esteso im-

piego di questi antibiotici nella terapia di infezioni sistemiche, suggerisce di restringerne l'uso alle infezioni respiratorie, urinarie e di altri siti, onde salvaguardare i derivati di più recente introduzione dal diffondersi di meccanismi di farmaco-resistenza.

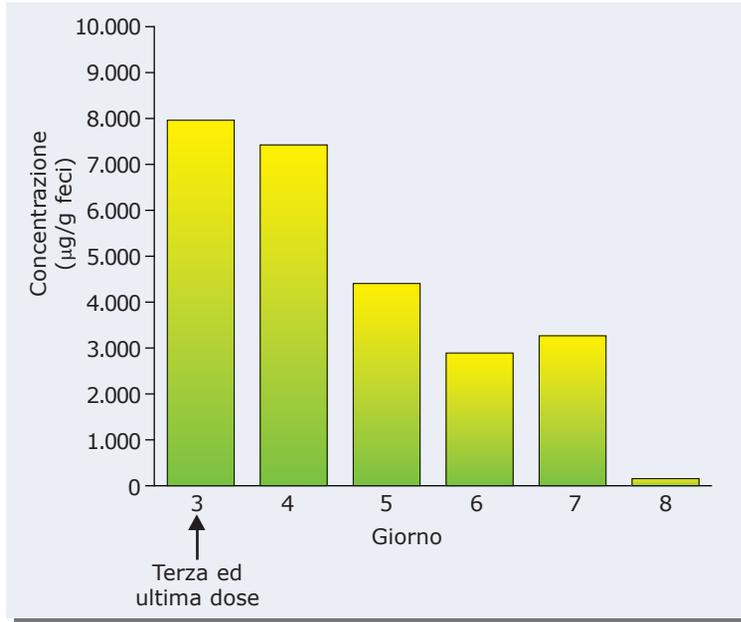
Nell'ambito dei numerosi studi effettuati nella diarrea del viaggiatore, la rifaximina è stata somministrata secondo schedule variabili: da 200 a 400 mg t.i.d. per 3-5 giorni a 400 mg b.i.d. per tre giorni. Data la sostanziale sovrapponibilità dei risultati ottenuti, si attende un'aderenza dei pazienti più favorevole al regime basato su un minor numero di somministrazioni (400 mg b.i.d. x 3 giorni). Dopo somministrazione del farmaco con questa schedula, sono state osservate concentrazioni fecali elevatissime sin dalla prima dose (7960 mg/grammo di feci), progressivamente decrescenti nei tre giorni dopo la sospensione del trattamento (figura 1). A concentrazioni così elevate nelle feci si contrappongono livelli plasmatici clinicamente irrilevanti (0.68-2.26 ng/mL).

Sul versante delle infezioni veicolate da alimenti o acque contaminate, è da segnalare il recente emergere di ceppi di *E. coli* O157:H7 e di *Salmonella* spp. (per lo più *S. enteritidis*) correlati con il consumo rispettivamente di hamburger e di uova, una circostanza di crescente riscontro anche nei Paesi sviluppati²¹.

Malattia diverticolare del colon

La malattia diverticolare (MD) rappresenta uno dei più comuni disordini gastrointestinali diagnosticati nei Paesi occidentali. L'avanzamento dell'età, il ridotto contenuto di fibre nella dieta e la sedentarietà sono fra le cau-

Figura 1. Concentrazioni fecali in pazienti trattati con rifaximina (400 mg b.i.d x 3 gg). Al giorno 3 è stato eseguito il primo dosaggio (~8 mg di rifaximina/g di feci); l'antibiotico era ancora rilevabile al giorno 8.



se che maggiormente sostengono l'eziologia, la progressione e l'emergere delle complicazioni tipiche della malattia: l'infezione e la conseguente infiammazione della sacca diverticolare^{22,23}. Trattandosi di condizione inizialmente asintomatica nel 70-80% dei casi, la MD è spesso sottodiagnosticata, almeno fino alla comparsa della sintomatologia di allarme²³. Come ricordato, la complessa e tuttora non ben definita eziopatogenesi della malattia diverticolare comprende le interazioni tra struttura del grosso intestino, dieta, *background* genetico, motilità e flora microbica intestinale, la cui sovracrescita potrebbe rendersi responsabile della stimolazione delle terminazioni nervose locali, similmente a quanto accade nella sindrome del colon irritabile²³. Studi recenti hanno dimostrato inoltre una crescente incidenza di malattia diverticolare acuta prima dei 50 anni, una fascia di età re-

lativamente indenne fino alla metà degli anni '60, quando la stragrande maggioranza delle diagnosi era posta dopo il sessantesimo anno di età: questa osservazione sembra confermare il ruolo cruciale di una dieta sempre più povera di fibre nella patogenesi della malattia²⁴. La multifattorialità dell'eziopatogenesi rende conto del fatto che gli interventi terapeutici sono ancora oggi spesso sintomatici e non sempre basati su chiare evidenze. La somministrazione di fibre (glucomannano) e di "fermenti lattici" (lattobacilli) è da sempre considerata la modalità elettiva per prevenire l'infiammazione sintomatica dei diverticoli, un evento che si verifica mediamente 1-3 volte l'anno nei soggetti che siano andati incontro ad un primo episodio di diverticolite^{23,24}. Il potenziale meccanismo d'azione della rifaximina nella malattia diverticolare potrebbe fondarsi sulla riduzione dell'attività

metabolica delle flora microbica enterica, della degradazione delle fibre introdotte con la dieta e della conseguente produzione locale di gas^{23,25}. I primi due studi che hanno chiaramente dimostrato l'utilità del trattamento antibiotico, indipendentemente dalla somministrazione di lattobacilli e fibre, risalgono alla prima metà degli anni '90^{26,27}. Nel primo di questi studi, rifaximina (400 mg b.i.d. per sette giorni al mese), associata a fermenti lattici (lattobacilli), è stata valutata per 12 mesi consecutivi in un gruppo di 79 pazienti affetti da malattia diverticolare già complicata da stenosi coliche: lo studio dimostrò per la prima volta che rifaximina era efficace nel controllo e nella prevenzione delle riacutizzazioni della diverticolosi e delle diverse complicanze ad essa correlate²⁶. Risultati analoghi furono successivamente ottenuti da Papi *et al* in pazienti in cui rifaximina era stata somministrata congiuntamente alla supplementazione dietetica con glucomannano²⁷. Entrambi gli studi hanno dimostrato in modo inequivocabile che i maggiori benefici del trattamento, in termini di tasso di recidive e sintomatologia, erano associati alla somministrazione di rifaximina. Questi risultati sono stati confermati più recentemente da altri gruppi in studi clinici controllati di più ampie dimensioni. In uno studio multicentrico controllato contro placebo, rifaximina (400 mg b.i.d. per i primi sette giorni di ciascun mese per 12 mesi consecutivi) più supplementi dietetici di fibre (glucomannano 2 g b.i.d) è stata somministrata a 558 pazienti; i risultati ottenuti in questo braccio sono stati comparati con quelli ottenuti in 346 soggetti di controllo (trattati con solo gluco-

Gli studi più recenti effettuati in pazienti con malattia diverticolare acuta non complicata dimostrano, in modo inequivocabile, l'efficacia di rifaximina sia nella prevenzione a lungo termine delle recidive (>1 anno) sia nella riduzione della sintomatologia acuta.

mammano). Al termine del follow-up, un effetto sintomatico più rilevante su sintomi e segni quali dolori addominali, diarrea, meteorismo, tenesmo e resistenza della parete addominale è stato registrato nel 56.5% dei pazienti trattati con rifaximina contro il 29% dei trattati con solo glucomannano; inoltre, in confronto con i pazienti-controllo, quelli trattati con rifaximina presentavano un'inferiore incidenza di recidiva della diverticolite e di sanguinamento ret-

tale (1.3% *versus* 3.2%)²⁵. I risultati di questo studio sono sintetizzati in figura 2. È interessante notare che il numero di pazienti da trattare (NNT), un parametro che rispecchia la riduzione assoluta del rischio di un certo evento, è risultato particolarmente basso (NNT=3.7), una prova della grande efficacia del trattamento.

Recentemente rifaximina è stata usata con successo in combinazione con mesalazina nel portare a remissione *long-term* pazienti con malattia diverticolare sintomatica non complicata²⁹. In conclusione, dagli studi clinici precedentemente menzionati e schematicamente riassunti in tabella 1, sembrerebbe che la somministrazione ciclica di rifaximina, contenendo la sovracrescita batterica di un ampio spettro di microrganismi, ivi compresi gli agenti anaerobi, possa indurre effetti positivi sulla flogosi locale e sulle sue conseguenze acute e croniche, a loro

volta coinvolte nel perpetuarsi della sintomatologia e nella progressione verso le complicanze a lungo termine della malattia²³. L'identificazione dei pazienti con diverticolosi complicata da esagerata sovracrescita batterica potrebbe quindi costituire un sottogruppo nel quale la somministrazione di rifaximina agirebbe in modo etiologico.

Iperammoniemia in corso di cirrosi epatica scompensata

Nella cirrosi epatica scompensata si verifica un circolo vizioso tra affezione epatica, sovracrescita batterica intestinale, stipsi, riassorbimento dal canale digestivo, mancata funzione di "filtro" a livello epatico, iperammoniemia e sintomatologia propria dell'encefalopatia epatica. L'efficacia della rifaximina nel trattamento coadiuvante dell'encefalopatia porto-sistemica secondaria a grave insufficienza epatica è stata esaminata in diversi studi clinici controllati, di cui due più recenti ed effettuati in doppio-cieco^{29,30}.

Nel primo studio, svolto su 49 pazienti, rifaximina alla dose di 400 mg t.i.d. è stata confrontata con neomicina alla dose di 1 g t.i.d.; entrambi gli antibiotici sono stati somministrati per i primi 14 giorni di ciascun mese per sei mesi consecutivi²⁹. In entrambi i bracci dello studio, si è osservato un miglioramento dei segni e sintomi neuropsichici dell'encefalopatia epatica ed una riduzione dei livelli di ammoniemia. Il secondo studio clinico, che ha coinvolto 54 pazienti affetti da cirrosi epatica ed encefalopatia epatica di grado 1-3, ha invece paragonato diversi dosaggi di rifaximina: 200, 400 e 800 mg tre volte al giorno per cicli di sette giorni. Sebbene la significatività statistica non sia stata raggiunta, la somministrazione

Figura 2. Prevenzione delle riacutizzazioni diverticolari dopo trattamento ciclico (1 settimana/mese x 12 mesi) con rifaximina (400 mg b.i.d. x 7 gg).

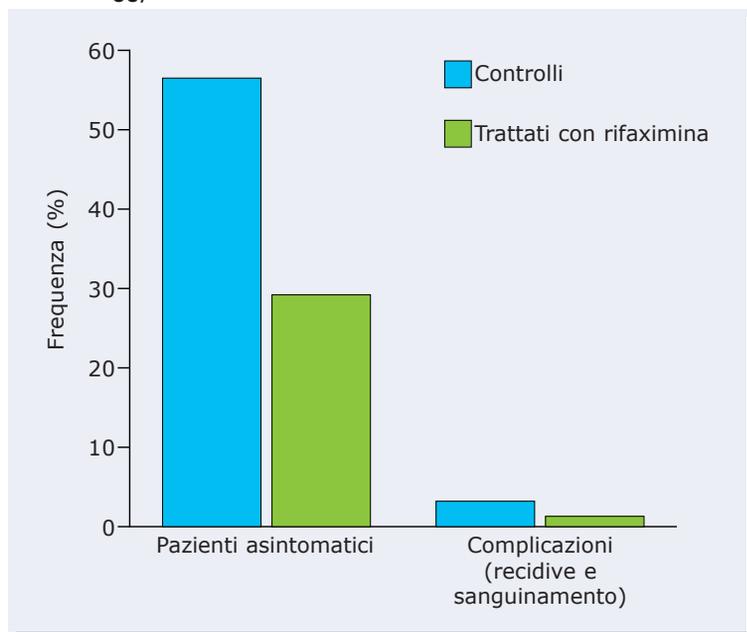


Tabella 1. Effetti del trattamento clinico con rifaximina nella malattia diverticolare sintomatica: la terapia ciclica si dimostra indispensabile per ridurre la sintomatologia acuta e la frequenza delle recidive.

Autore	Pazienti n°	Trattamento	Controllo	End-point
Giacconi S et al 1993 ²⁶	T=79 C=0	R (400 mg b.i.d. x 7 gg/mese) seguita da ricostituzione della flora con L (2 capsule/die x 7 gg) per 12 mesi continuativi	—	Miglioramento delle stenosi post-flogistiche nel 50%; liberi da recidiva 88%
Papi C et al 1995 ²⁷	T=107 C=110	R (400 mg b.i.d. x 7 gg/mese x 12 mesi) + G (2 g b.i.d.)	G (2 g b.i.d.)	End-point composito costituito da 8 variabili cliniche (frequenza dolore, etc.): T=-63.9% C=-47.6% p<0.01
Latella G et al 2003 ²⁵	T=558 C=346	R (400 mg b.i.d.) + G (4 g/die) x 7 gg/mese x 12 mesi	G (4 g/die)	Pazienti asintomatici T=56.5% C=29.2% (p <0.001) Nuovi episodi di diverticolite e/o sanguinamento rettale T=1.3% C=3.2% (p <0.05)

Legenda: T=trattamento; C=controllo; R=rifaximina; G=glucomannano; L=lattobacilli.

dei dosaggi più elevati di rifaximina (800 mg t.i.d.) ha evidenziato una tendenza verso un più incisivo miglioramento dell'encefalopatia e dei livelli di ammoniemia³⁰. Le favorevoli caratteristiche di spettro d'azione e farmacodinamiche della rifaximina ne consigliano inoltre l'impiego come regime di decontaminazione intestinale in soggetti affetti da cirrosi epatica scompensata ed encefalopatia epatica.

Diarree infettive in età pediatrica

I dati sull'impiego della rifaximina in età pediatrica sono più

Nelle diarreie infettive del bambino rifaximina si è dimostrata più efficace e meglio tollerata degli antibiotici "locali" convenzionali.

limitati e frammentari, concentrandosi sulle diarreie infettive da *Salmonella* spp. ed *E. coli* più che sulla diarrea da alimenti contaminati. Le evidenze disponibili confermano il favorevole profilo di attività e sicurezza della rifaximina sospensione orale al 2% nelle diarreie infantili: in questo setting rifaximina ha dimostrato migliore maneggevolezza rispetto ad altri antibiotici non assorbibili, quali la combinazione bacitracina-neomicina³¹ o la paromomicina³², ambedue gravate da indici di guarigione clinica e microbiologica inferiori rispetto a quelli ottenuti con rifaximina. Per questi motivi, rifaximina è da tempo registrata per l'impiego clinico nelle diarreie pediatriche non invasive. Non sono inoltre da sottovalutare le epidemie di infezioni enteriche in piccole comunità dovute a contaminazione di alimenti o bevande: in questi casi

l'impiego di rifaximina, riduce la carica microbica enterica e previene ulteriori complicazioni.

Chirurgia del tratto gastrointestinale

Profilassi in chirurgia coloretale

Sono attualmente in corso una serie di studi preliminari volti a valutare il potenziale offerto dalla rifaximina in diverse procedure chirurgiche a carico dell'apparato digerente, sia in termini di profilassi sia in termini di trattamento di infezioni in atto^{33,34}. In fase di preparazione ad estesi interventi sul grosso intestino, rifaximina potrebbe rappresentare il presidio ideale nella prevenzione delle più comuni infezioni batteriche a partenza dal tubo digerente³⁴. Anche in questo caso, è largamente auspicabile l'effettuazione di studi controllati e di ampia dimensio-

ne, onde disporre di dati clinici che permettano di consolidare la schedula di somministrazione ottimale della rifaximina.

Complicanze infettive post-chirurgiche e antibiotico-terapia di salvataggio

La combinazione di rifaximina ad alte dosi (1 g b.i.d. per 15 giorni) associata a ciprofloxacina (500 mg b.i.d. per 15 giorni) ha dimostrato esito favorevole in uno studio pilota su 18 pazienti ad alto rischio sottoposti a confezionamento chirurgico di un *pouch* post-operatorio, procedura successivamente gravata da infezione acuta non responsiva ad altri trattamenti. I pazienti trattati con i due antibiotici secondo lo schema prima descritto, hanno evidenziato un miglioramento della sintomatologia (56%) o la completa *restitutio ad integrum* (33%)³⁵. Una recentissima esperienza ha dimostrato

l'efficacia della combinazione rifaximina-ciprofloxacina nel controllo delle infiammazioni croniche refrattarie dei *pouch* ileo-rettali, contribuendo al "salvataggio" di delicate anastomosi ricostruttive ad elevato rischio di deiscenza per lo stato di flogosi cronica³⁶.

Prospettive future

Sindromi da sovracrescita batterica intestinale

Numerosi disturbi, variamente connessi all'elevato tasso di crescita della flora batterica del piccolo intestino, potrebbero rappresentare *target* ideali per il trattamento locale con rifaximina^{33,37-39} (tabella 2). Un'esagerata crescita batterica in questa sede può essere favorita da stati di infiammazione o di stasi intestinale, da pregresse terapie antimicrobiche o da disordini della motilità del piccolo intestino.

Esperienze preliminari suggeriscono che nei pazienti con colite ulcerosa la somministrazione di rifaximina può consentire un risparmio di corticosteroidi.

Esiste inoltre il grande capitolo delle diarree nei reparti di lungodegenza, un evento spesso epidemico e nel quale attualmente si instaura la sola terapia palliativa e di reidratazione; in questi pazienti vi è tuttavia un elevato rischio di contagio interpersonale e di diffusione dell'infezione ad altre sedi, e per via dell'età avanzata e per via delle comorbilità presenti.

Malattie infiammatorie croniche intestinali

E' ormai ben noto che la flora microbica gioca un ruolo patogenetico nelle malattie infiamma-

Tabella 2. Indicazioni cliniche attuali e potenziali della rifaximina.

Indicazioni attuali	<ol style="list-style-type: none"> 1) Diarrea del viaggiatore; 2) Gastroenteriti da patogeni batterici non invasivi (in età adulta e nell'infanzia); 3) Diarrea da dismicrobismo intestinale; 4) Trattamento coadiuvante dell'encefalopatia epatica e dell'iperammoniemia in corso di cirrosi epatica scompensata; 5) Malattia diverticolare del grosso intestino; 6) Profilassi pre- e postoperatoria nella chirurgia del digerente.
Indicazioni da validare	<ol style="list-style-type: none"> 1) Sindromi da sovracrescita batterica intestinale a varia eziopatogenesi; 2) Malattie croniche infiammatorie intestinali (rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn); 3) Infiammazione del <i>pouch</i> ileo-rettale ("pouchite"); 4) Prevenzione e trattamento delle coliti da <i>Clostridium difficile</i>.
Indicazioni da esplorare	<ol style="list-style-type: none"> 1) Prevenzione delle infezioni intestinali e sistemiche in pazienti con elevata colonizzazione del tenue con positività al <i>breath test</i>; 2) Prevenzione di eventi epidemici di infezioni enteriche di comunità (a seguito di contaminazione di acqua o alimenti); 3) Prevenzione e trattamento delle diarree non-enteroinvasive nei reparti di lungo-degenza e nei pazienti istituzionalizzati.

torie croniche intestinali (morbo di Chron e colite ulcerosa). Da qui il potenziale impiego di agenti antibatterici quali coadiuvanti^{2,40}. Purtroppo i dati ottenuti con metronidazolo e/o con ciprofloxacina rimangono non conclusivi e frammentari e, allo stato attuale, l'impiego di composti non riassorbibili, quali la rifaximina, rimane ancora da testare con studi di adeguate dimensioni. In uno studio in doppio-cieco contro placebo, la somministrazione di rifaximina è risultata efficace nella gestione di pazienti con colite ulcerosa di grado moderato-severo e refrattaria al trattamento steroideo⁴¹. Sulla base di questi promettenti risultati preliminari, il dismicrobismo locale che accompagna tutte le malattie infiammatorie croniche intestinali, sia in corso di rettocolite ulcerosa che ancor più nel controllo della malattia di Crohn, potrebbe costituire un interessante banco di prova per ulteriori studi con rifaximina^{35,36,40-42}.

Colite da *Clostridium difficile*

Al centro dell'attenzione per il disegno di futuri studi si collocano anche i protocolli di prevenzione delle infezioni enteriche da *Clostridium difficile* in pa-

zienti istituzionalizzati. Questa infezione è per lo più promossa da precedenti e protratti trattamenti antibiotici ad ampio spettro, più spesso con derivati β -lattamici e/o clindamicina e, seppure con minor frequenza, con molti altri antibiotici sistemici. La sua incidenza globale è quasi certamente sotto-stimata, ma si valuta che negli USA sia responsabile di 300 mila -3 milioni di casi di diarrea per anno³⁹. Il decorso della malattia, talora silente o paucisintomatico, può essere talvolta severo ed associarsi a febbre elevata, dolori addominali, ileo paralitico e megacolon, fino alla perforazione intestinale, con tassi di mortalità non significativi. Gli attuali regimi di trattamento, che si fondano sull'impiego di vancomicina, teicoplanina o di metronidazolo per 10-14 giorni per via orale, non sono esenti da successive recidive di malattia, con possibile sviluppo di resistenza batterica, evento di rilevanza clinica soprattutto nei confronti dei glicopeptidi³⁹. Il potenziale ruolo della rifaximina, antimicrobico attivo su *C. difficile* in ambito locale e a bassa induzione di resistenze batteriche, merita la massima attenzione ed ulteriori studi sono auspicabili.

Pazienti lungodegenti

Fenomeni di sovracrescita batterica intestinale sono osservati in circa il 15% dei soggetti anziani istituzionalizzati in strutture di lungodegenza, sebbene spesso occulti e misconosciuti. L'eccessiva crescita microbica intestinale è responsabile di malassorbimento, malnutrizione, calo ponderale e decadimento delle condizioni cliniche generali³⁸. In presenza di evidente malnutrizione, suffragata dalla positività di un *breath test* che indichi elevati indici di colonizzazione batterica dell'intestino tenue, il trattamento con antimicrobici localmente attivi può risultare utile³⁸. Nell'anziano inoltre, non deve essere sottovalutato il rischio che un'infezione inizialmente localizzata a livello intestinale, grazie alla presenza di fattori predisponenti (trattamenti antibiotici, nutrizione entrale o parenterale, manovre diagnostiche invasive, etc.), raggiunga altri organi, con complicanze anche severe e potenzialmente fatali: in queste circostanze l'impiego di un antimicrobico ad ampio spettro, non riassorbibile e a basso potenziale di induzione di resistenze, appare di grande interesse. **TiM**

Bibliografia

1. Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, et al. *In vitro* activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2205-2206.
2. Baker DE. Rifaximin: a nonabsorbed oral antibiotic. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5:19-30.
3. DeLeo C, Dfitimiadi C, Schito GC. Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. *Drugs Exp Clin Res* 1986; 12:979-981.
4. DuPont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1807-1815.
5. Soro O, Pesce A, Raggi M, et al. Selection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* does not occur in the presence of low concentrations of rifaximin. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3:147-151.
6. DuPont HL, Jiang ZD. Influence of rifaximin treatment on the susceptibility of intestinal Gram-negative flora and enterococci. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:1009-1011.
7. DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al. Rifaximin: a nonadsorbed antimicrobial in the therapy of traveler's diarrhea. *Digestion* 1998; 59:708-714.
8. Steffen R, Sack DA, Riopel L, et al. Therapy of traveler's diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1073-1078.
9. Jiang ZD, Lowe B, Verenkar MP, et al. Prevalence of enteric

- pathogens among international travelers with diarrhea acquired in Kenya (Mombasa), India (Goa), or Jamaica (Montego Bay). *J Infect Dis* 2002; 185:497-502.
10. **Von Sonnenburg F, Tornieporth N, Waiyaki P, et al.** Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. *Lancet* 2000; 356:133-134.
 11. **Ericsson CD.** Traveller's diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:116-124.
 12. **Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, et al.** Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1774-1778.
 13. **Adachi JA, Ostrosky-Zeichner L, DuPont HL, et al.** Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1079-1083.
 14. **Ilynyckj A, Balachandra B, Elliott L, et al.** Post-traveler's diarrhea irritable bowel syndrome: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:596-599.
 15. **Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, et al.** Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by *Salmonella enteritidis*. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1010-1014.
 16. **Guerrant RL, Van Gilder R, Steiner TS, et al.** Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32:331-351.
 17. **Gomi H, Jiang ZD, Adachi JA, et al.** *In vitro* antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:212-216.
 18. **Hoge CW, Gambel JM, Srijan A, et al.** Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. *Clin Infect Dis* 1998; 26:341-345.
 19. **Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, et al.** Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis* 1995; 21:536-541.
 20. **Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, et al.** Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Engl J Med* 1999; 340:1525-1532.
 21. **Oldfield EC.** Emerging foodborne pathogens: keeping your patients and your families safe. *Rev Gastroenterol Disorders* 2001; 1:177-186.
 22. **Bassotti G, Chistolini F, Morelli A.** Pathophysiological aspects of diverticular disease of colon and role of large bowel motility. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2140-2142.
 23. **Colecchia A, Sandri L, Capodicasa S, et al.** Diverticular disease of the colon: new perspectives in symptom development and treatment. *World J Gastroenterol* 2003; 9:1385-1389.
 24. **Biondo S, Parés D, Martí Ragué J, et al.** Acute colonic diverticulitis in patients under 50 years of age. *Br J Surg* 2002; 89:1137-1141.
 25. **Latella G, Pimpo MT, Sottili S, et al.** Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:55-62.
 26. **Giacconi S, Tronci S, Falconieri M, et al.** Long-term treatment with rifaximin and lactobacilli in post-diverticular stenoses of the colon. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1993; 15:29-34.
 27. **Papi C, Ciaco A, Koch M, et al.** Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicenter double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:33-39.
 28. **Brandimarte G, Tursi A.** Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Med Sci Monit* 2004; 10:70-73.
 29. **Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, et al.** Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. *Curr Med Res Opin* 1997; 13:593-601.
 30. **Williams R, James OF, Warnes TW, et al.** Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:203-208.
 31. **Beseghi U, De' Angelis GL.** Comparison of two non-absorbable antibiotics for treatment of bacterial enteritis in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998; 2:131-136.
 32. **Frisari L, Viggiano V, Pelegalli M.** An open, controlled study of two non-absorbable antibiotics for the oral treatment of paediatric infectious diarrhoea. *Curr Res Med Opin* 1997; 14:39-45.
 33. **Corazza GR, Ventrucci M, Strocchi A, et al.** Treatment of small intestine bacterial overgrowth with rifaximin, a non-absorbable rifamycin. *J Int Med Res* 1988; 16:312-316.
 34. **Gruttadauria G, LA Barbera F, Cutaia G, et al.** Prevention of infection in colonic surgery by rifaximin. A controlled, prospective, randomized trial. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1987; 9:101-105.
 35. **Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al.** Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:713-718.
 36. **Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, et al.** Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis* 2005; 7:182-186.
 37. **Cuoco L, Montalto M, Jorizzo RA, et al.** Eradication of small intestinal bacterial overgrowth and oro-cecal transit in diabetics. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1582-1586.
 38. **Lewis SJ, Potts LF, Malhotra R, et al.** Small bowel bacterial overgrowth in subjects living in residential care homes. *Age Ageing* 1999; 28:181-185.
 39. **Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB.** *Clostridium difficile*-associated diarrhea. A review. *Arch Intern Med* 2001; 161:525-533.
 40. **Guslandi M.** Antibiotics for in-

flammatory bowel disease: do they work? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:145-147.

41. **Gionchetti P, Rizzello F, Ferreri A, et al.** Rifaximin in patien-

ts with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1220-1221.

42. **Srinivasan R, Lichtenstein GR.** Recent developments in the pharmacological treatment of Chron's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13:373-391.

