

# RIFAXIMINA NELLA CONTAMINAZIONE BATTERICA ANOMALA DEL PICCOLO INTESTINO (SIBO)

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

## Introduzione

La contaminazione batterica anomala del piccolo intestino, indentificata più spesso con l'acronimo SIBO (dall'inglese *small intestine bacterial overgrowth*), è una **sindrome caratterizzata da un aumento nel numero e/o da una composizione alterata della flora batterica nell'intestino tenue** ed è una riconosciuta causa di maldigestione e malassorbimento [1]. *La recente scoperta di un'associazione tra SIBO e disturbi funzionali del tratto gastrointestinale, anche se controversa, ha rinnovato l'interesse per questo argomento.*

La SIBO rappresenta effettivamente un termine ampio, in cui possiamo ritrovare diverse condizioni funzionali (ad esempio, la sindrome dell'intestino irritabile o la stipsi cronica) o organiche (come le malattie infiammatorie croniche intestinali o la celiachia), poiché la proliferazione batterica e la conseguente infiammazione possono, almeno in parte, innescare i sintomi addominali tipici della SIBO [2]. Nonostante tali importanti implicazioni, la prevalenza generale della SIBO è sconosciuta, in particolare perché il più delle volte la stessa è sotto-diagnosticata a causa delle metodiche diagnostiche non standardizzate [3].

**Il trattamento della SIBO si basa sull'utilizzo di agenti antimicrobici**, i cui scopi non dovrebbero essere l'eradicazione dell'intera flora batterica, ma piuttosto la modifica della microecologia intestinale, al fine di migliorare i sintomi. Idealmente, la scelta degli antimicrobici dovrebbe riflettere i test di suscettibilità in vitro, ma questo è impraticabile perché le colture batteriche intestinali hanno bisogno di metodologie invasive per una raccolta sterile del campione. Pertanto, il test all'idrogeno (acronimo HBT, dall'inglese *Hydrogen Breath Test*) è ampiamente usato come metodica non invasiva per porre diagnosi di SIBO e, nella pratica clinica, il trattamento antibiotico, che dovrebbe coprire sia batteri aerobi che anaerobi, rimane prevalentemente empirico [4]. *Fino agli anni '90, gli agenti antimicrobici utilizzati, essendo di tipo sistemico, si accompagnavano a frequenti segnalazioni di eventi avversi, tra cui disturbi dispeptici o infezioni fungine opportunistiche, dovuti all'alterazione eccessiva della flora batterica residente [5].*

La **rifaximina** è un prodotto di sintesi, creato a partire dalla rifamicina, con l'obiettivo di ottenere un basso assorbimento gastrointestinale pur mantenendo una buona attività antibatterica [6]. In diversi studi clinici e di laboratorio, la rifaximina si è dimostrata attiva nei confronti di Gram positivi, Gram negativi, aerobi ed anaerobi, di fatto caratterizzandosi per la sua peculiare efficacia nel contrastare la sintomatologia indotta dalla SIBO [7, 8]. Una recente metanalisi italiana, pubblicata sulla rivista *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, ha tracciato il percorso della rifaximina per il trattamento della SIBO negli ultimi decenni, al fine di documentarne l'efficacia clinica e la sicurezza attraverso una revisione critica delle evidenze [9]. Dei

292 studi identificati in letteratura, attraverso una serie di parole chiave mirate, 227 venivano esclusi perché risultavano non appropriati allo scopo della metanalisi. Dei restanti 65 studi, 33 erano successivamente esclusi poiché carenti in alcuni aspetti necessari all'analisi dei dati, portando così a 32 il numero degli studi eleggibili per l'analisi finale, per un totale di 1331 pazienti. Il 75% di questi studi era stato condotto in Italia, il dosaggio di rifaximina era compreso tra 600 mg/die e 1600 mg/die, la durata del trattamento andava da 5 a 28 giorni. *La risoluzione della sintomatologia legata alla SIBO si otteneva nel 70% dei casi, ed era particolarmente legata alla dose più elevata di farmaco impiegata, ma anche alla concomitante supplementazione con fibre e probiotici.* Gli eventi avversi venivano riportati in 17 studi, condotti su un totale di 815 pazienti, trattati esclusivamente con rifaximina. La percentuale di eventi avversi era del 4.6%, e solo in uno studio si era resa necessaria la sospensione del farmaco nello 0.47% dei partecipanti. Un singolo caso di infezione da C. difficile si era verificato a fine trattamento, con un dosaggio di 1200 mg/die per 4 settimane. **I risultati della metanalisi depongono, pertanto, per una provata efficacia della rifaximina nell'eradicazione della SIBO,** pur nell'eterogeneità degli studi esaminati, principalmente costituita dal brand utilizzato, dalla dose e dalla durata del trattamento, nonché dall'associazione di rifaximina e altri agenti quali fibre o probiotici. Circa la sicurezza del farmaco quando usato nella SIBO, dalla letteratura si evince che i più comuni effetti collaterali, presenti fino al 6% dei casi, sono rappresentati da cefalea, nausea, infezioni del tratto respiratorio superiore, dolori addominali e diarrea [10]. In un ampio trial controllato con placebo (studio TARGET), pubblicato nel 2012, le percentuali di eventi avversi seri erano simili nei due gruppi (1.6% nei pazienti trattati con rifaximina vs 2.4% nei pazienti che assumevano placebo) [11]. Un risultato sovrapponibile era stato ottenuto nel 2016 mediante uno studio di fase 3 che aveva coinvolto ben 1258 soggetti, dimostrando la tollerabilità del farmaco anche per un utilizzo ciclico [12]. **Da sottolineare, che la rifaximina ha scarse interazioni metaboliche e l'interferenza con il metabolismo di altri farmaci, nei pazienti con normale funzionalità epatica, è da ritenersi un evento raro [13].** Alcune considerazioni circa l'uso di rifaximina in condizioni che aumentano la permeabilità intestinale, come la diminuzione della funzionalità epatica, pongono l'attenzione sul fatto che l'esposizione sistemica al farmaco è aumentata, in tali casi, fino a 20 volte in corso di pazienti cirrotici. In tali evenienze, anche se non è necessario un aggiustamento della dose, è consigliabile un attento monitoraggio da parte dei medici [14]. Rilevante è la buona tollerabilità della rifaximina anche nelle fasce di età più avanzata, come dimostrato su un sottogruppo di pazienti con età > 65 anni nel corso di uno studio controllato con placebo condotto su un totale di 299 soggetti arruolati [15].

Infine, un commento va speso sulla questione della rifaximina generica, ed in particolare relativamente alla sua efficacia. Infatti, la rifaximina può esistere in diverse forme cristalline e amorfe, e le formulazioni a marchio registrato contengono il polimorfo rifaximin- $\alpha$ , la cui biodisponibilità sistemica è molto limitata, con concentrazioni urinarie trascurabili dopo assunzione per via orale [16]. Uno studio italiano condotto su volontari sani nel 2014 ha comparato la farmacocinetica del prodotto generico con quella della rifaximina- $\alpha$ , dimostrando che sussiste una diversa biodisponibilità sistemica tra le due formulazioni. Di conseguenza, i

risultati terapeutici ottenuti con rifaximin- $\alpha$  non possono essere estesi in maniera assoluta alle formulazioni generiche, che non contengono solo rifaximin- $\alpha$  e mostrano un assorbimento sistemico significativamente più elevato [17].

**In conclusione, possiamo quindi affermare che il trattamento della SIBO con rifaximina è da ritenersi efficace e sicuro. Tuttavia, sono auspicabili trials clinici di più grandi dimensioni, e che pongano l'accento su criteri ben definiti per valutare la presenza di SIBO ed i sintomi prima e dopo la terapia, al fine di stabilire il regime terapeutico ottimale.**

#### TAKE HOME MESSAGES

- ✿ La rifaximina rappresenta il miglior approccio terapeutico per il trattamento della SIBO in quanto:
  - ✓ è attiva contro un ampio spettro di batteri presenti nell'intestino
  - ✓ non porta ad antibiotico-resistenza
  - ✓ l'efficacia continua fino a 6 settimane dalla fine del ciclo
  - ✓ non viene assorbita a livello sistemico (<1%)
  - ✓ presenta minimi effetti avversi ( $\leq$ placebo)
  
- ✿ Due sono i fattori che ne aumentano l'efficacia: la dose massima e la concomitante assunzione di fibre e/o probiotici

## Bibliografia

1. Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30:141–6.
2. Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24:943–59.
3. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1443–54.
4. Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, Ghoshal U. A proof-of-concept study showing antibiotics to be more effective in irritable bowel syndrome with than without small-intestinal bacterial overgrowth: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28:281-289.
5. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101–14.
6. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51(Suppl. 1):36–66.
7. Jiang ZD, Dupont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity-a review. *Chemotherapy* 2005; 51(Suppl. 1): 67–72.
8. Adachi JA, Dupont HL. Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 541–7.
9. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45: 604–616.
10. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:28–35.
11. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364:22–32.
12. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Repeat Treatment with Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151:1113-1121.
13. Ponziani FR, Pecere S, Lopetuso L, Scaldaferri F, Cammarota G, Gasbarrini A. Rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome - a drug safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15:983-91.
14. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol* 2017; 23:4491-4499.
15. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362:1071-81.
16. Blandizzi C, Viscomi GC, Scarpignato C. Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin, an antibiotic acting locally in the gastrointestinal tract, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther* 2014; 9:1-11.
17. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 2014; 85:39–44.