

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Τοπική αντιμικροβιακή θεραπεία με ριφαξιμίνη Μια νέα προοπτική στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ) ανήκει σε μια ομάδα λειτουργικών διαταραχών του πεπτικού σωλήνα. Το κοιλιακό άλγος, ο μετεωρισμός και η εναλλαγή των συνηθειών του εντέρου αποτελούν τυπικά συμπτώματα. Νεότερα δεδομένα αναδεικνύουν την υπερανάπτυξη της βακτηριακής χλωρίδας του ανώτερου πεπτικού ως τον κύριο μηχανισμό παθογένειας του ΣΕΕ. Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να ερμηνεύσει και τη γένεση του μετεωρισμού. Η ριφαξιμίνη είναι ένα ημισυνθετικό προϊόν, από την τροποποίηση του βασικού μορίου της ριφαμυκίνης. Απορροφάται ελάχιστα και συσσωρεύεται δρώντας τοπικά στον εντερικό αυλό. Σε έξι κλινικές μελέτες, στις οποίες χορηγήθηκε ριφαξιμίνη σε ασθενείς με ΣΕΕ στην προσπάθεια αναστολής της υπερανάπτυξης της βακτηριακής χλωρίδας, διαπιστώθηκε σημαντική ανακούφιση συμπτωμάτων, όπως ο μετεωρισμός και η κοιλιακή διάταση. Το κλινικό όφελος διατηρήθηκε μετά από το πέρας της αγωγής. Οι αλλαγές της βακτηριακής χλωρίδας που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας υπέστρεψαν πλήρως στο αρχικό μετά το πέρας της αγωγής. Η χορήγηση 800 mg ημερησίως ριφαξιμίνης φαίνεται να βελτιώνει το μετεωρισμό και η κυκλική, ανά μήνα, χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να συντηρήσει το κλινικό αποτέλεσμα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ) ανήκει σε μια ομάδα λειτουργικών διαταραχών του πεπτικού σωλήνα, που επίσης περιλαμβάνουν τη λειτουργική δυσπεψία και το μη καρδιακής αιτιολογίας προκάρδιο άλγος.^{1,2} Το ΣΕΕ είναι μια συνήθης πάθηση των ενηλίκων, που πλήττει το 10–20% του γενικού πληθυσμού.³ Το 25–50% των ασθενών που απευθύνονται σε εξωτερικό γαστρεντερολογικό ιατρείο πάσχουν από ΣΕΕ, ενώ υπολογίζεται ότι 60–75% των ασθενών με συμπτωματολογία ΣΕΕ δεν προσφεύγουν σε ιατρική βοήθεια.⁴ Η σχέση γυναικών και ανδρών κυμαίνεται μεταξύ 1,1 και 2,6.⁵

Η ηλικία και η φυλή δεν φαίνεται να κατέχουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των συμπτωμάτων, ενώ κοινωνικοί παράγοντες όπως η διατροφή και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση φαίνεται να συμμετέχουν στην έξαρση της πάθησης.⁶ Το κοιλιακό άλγος, ο τυμπανισμός και η εναλλαγή των συνηθειών του εντέρου αποτελούν συνήθη συμπτώματα.⁷ Η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού και

προϋποθέτει την απουσία θετικών ευρημάτων από τις παρακλινικές εξετάσεις.⁸

Τα τροποποιημένα κριτήρια της Ρώμης III επιτρέπουν την ταξινόμηση των ασθενών. Σύμφωνα με αυτά,⁹ που αποτελούν τροποποίηση των κριτηρίων Ρώμης I και II,^{10,11} το ΣΕΕ ορίζεται ως η ύπαρξη υποτροπιάζοντος κοιλιακού άλγους ή δυσανεξίας επί τουλάχιστον 3 μήνες με αφετηρία των συμπτωμάτων τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες. Το άλγος θα πρέπει να συνοδεύεται με τουλάχιστον δύο από τα κάτωθι: (α) ύφεση με την αφόδευση, (β) έναρξη με αλλαγή της συχνότητας των κενώσεων και (γ) έναρξη με αλλαγή του σχήματος ή της σύστασης των κενώσεων.¹²

Σκοπός του παρόντος άρθρου ανασκόπησης είναι να αναδείξει τη σημασία της ριφαξιμίνης, ενός τοπικά δρώντος αντιμικροβιακού, στη θεραπευτική του ΣΕΕ. Μετά από μια βραχεία ανάλυση των νεότερων δεδομένων για την παθογένεια του ΣΕΕ περιγράφονται τα δεδομένα για τη θέση της ριφαξιμίνης στη νεότερη θεραπευτική του αντιμετώπιση.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(6):749-757
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(6):749-757

**Β. Κούσουλας,
Ε. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης**

Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Local antimicrobial therapy with
rifaximin: A novel perspective for
irritable bowel syndrome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Βακτηριακή υπερανάπτυξη
Ευερέθιστο έντερο
Ριφαξιμίνη
Τοπικά αντιμικροβιακά

Υποβλήθηκε 21.9.2007
Εγκρίθηκε 22.10.2007

2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ: ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η στοματική κοιλότητα και το παχύ έντερο είναι αποικισμένα από βακτήρια, η πυκνότητα των οποίων ξεπερνά τα 10^9 cfu/mL, ενώ η πυκνότητά τους στο στόμαχο και στο εγγύς λεπτό έντερο δεν υπερβαίνει, υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα 10^5 cfu/mL. Η πυκνότητα των βακτηρίων αυξάνεται κατά μήκος του ειλεού, ώστε να είναι τελικά μόλις 100 φορές μικρότερη από την πυκνότητα του τυφλού. Η υπερανάπτυξη των βακτηρίων αφορά στον παθολογικό βακτηριακό αποικισμό του λεπτού εντέρου.^{13,14}

Ο αποικισμός των τμημάτων του πεπτικού σωλήνα διαφέρει και ως προς το είδος των βακτηρίων. Αναερόβια βακτήρια ανευρίσκονται στη στοματική κοιλότητα και στο παχύ έντερο, και μάλιστα αποτελούν την πλειοψηφία των βακτηριακών στελεχών στη χλωρίδα αυτών των περιοχών.^{15,16} Βακτήρια ενδογενή προς το ανώτερο αναπνευστικό, αλλά και αναερόβια από τη στοματική κοιλότητα, προωθούνται με την κατάποση του σιέλου στο ανώτερο πεπτικό, το οποίο και αποικίζουν σε πυκνότητα $<10^5$ cfu/mL. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η χλωρίδα του ανώτερου πεπτικού θεωρείται εξωγενής παρά ενδογενής. Τα αναερόβια στελέχη συνήθως περιορίζονται στο άπυ λεπτό και στο παχύ έντερο, με κυριότερο εκπρόσωπο το *Bacteroides fragilis*. Στελέχη *Prevotella disiens* και *P. divia* απαντώνται στο λεπτό έντερο.¹⁷

Όταν οι μηχανισμοί που περιορίζουν το βακτηριακό αποικισμό ανεπαρκούν, λόγω νόσου ή δυσλειτουργίας, τότε προκαλείται βακτηριακή υπερανάπτυξη. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη μπορεί να εκκινεί από το στόμαχο, το λεπτό έντερο ή και από τα δύο, ανάλογα με τον τύπο της δυσλειτουργίας. Οι επιπτώσεις για τον ξενιστή ποικίλλουν, από καμιά μέχρι δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές, που οφείλονται σε διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών.^{18,19}

2.1. Ορισμός βακτηριακής υπερανάπτυξης

Η βακτηριακή υπερανάπτυξη ορίζεται ποσοτικά ως συγκέντρωση βακτηρίων $>10^5$ cfu/mL στο εγγύς λεπτό έντερο.^{14,20-22} Συμπτώματα προκαλούνται όταν η βακτηριακή χλωρίδα του λεπτού εντέρου είναι παρόμοια με εκείνη του παχέος εντέρου.²³ Ο όρος σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης (ΣΥΒΕ) χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει την υπέρμετρη ανάπτυξη της φυσιολογικής χλωρίδας που οδηγεί σε κλινικές εκδηλώσεις, χωρίς να προσδιορίζεται ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της.

Με βάση το ανωτέρω ποσοτικό όριο των 10^5 cfu/mL

η βακτηριακή υπερανάπτυξη διακρίνεται σε δύο τύπους, με διαφορετική παθογένεια και κλινικές εκδηλώσεις: (α) βακτηριακή υπερανάπτυξη με χλωρίδα προερχόμενη από το ανώτερο αναπνευστικό και (β) βακτηριακή υπερανάπτυξη με χλωρίδα από Gram-αρνητικά βακτήρια αερόβια και αναερόβια.

2.2. Κύριοι αμυντικοί μηχανισμοί

Η βακτηριακή υπερανάπτυξη προκαλείται λόγω ανεπάρκειας των δύο βασικών αμυντικών μηχανισμών του ανώτερου πεπτικού σωλήνα: του φραγμού του γαστρικού οξέος και της κάθαρσης του λεπτού εντέρου. Σημαντικοί συμπαράγοντες είναι το βακτηριακό φορτίο της στοματικής κοιλότητας, η γενική κατάσταση του ξενιστή, η κακή διατροφή και οι ανοσολογικές διαταραχές.

Το γαστρικό οξύ ποσοτικά μπορεί να προσδιοριστεί από τη συγκέντρωση των ιόντων H^+ , στην οποία οφείλεται η οξύτητα του γαστρικού περιεχομένου. Η οξύτητα αποτελεί το ρυθμιστή της μικροβιακής ανάπτυξης.²³⁻²⁵ Η ποσότητα της χλωρίδας του στομάχου συσχετίζεται με το βασικό ρυθμό όξινης έκκρισης και όχι με το μέγιστο ρυθμό αυτής.^{26,27} Η ποσότητα των βακτηρίων της χλωρίδας του στομάχου είναι περιορισμένη, γιατί η ανάπτυξή τους αναστέλλεται στο φυσιολογικό pH, που είναι ενδοαυτικά <4 .²³ Σημαντικό ρόλο στην άρση του φραγμού του γαστρικού οξέος φαίνεται ότι κατέχει η λοίμωξη του γαστρικού βλεννογόνου από το *Helicobacter pylori*. Συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι το *H. pylori* προκαλεί χρόνια φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου, η οποία οδηγεί σε χρόνια γαστρίτιδα και πεπτικό έλκος. Η χρόνια λοίμωξη από το *H. pylori* οδηγεί, επίσης, σε σημαντικό βαθμό ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου, με συνακόλουθη μείωση της έκκρισης γαστρικού οξέος και αύξηση του γαστρικού pH >4 .²⁸⁻³⁰

Συνθήκες, με κλινική σημασία, για τη φυσιολογική κάθαρση του αυλού του λεπτού εντέρου από βακτήρια είναι (α) η φυσιολογική ανατομία του εντέρου και (β) η φυσιολογική εντερική κινητικότητα. Ανάλογης σημασίας είναι η εκκριτική ικανότητα του εντερικού βλεννογόνου για την ανοσοσφαιρίνη IgA και η λειτουργικότητα του συνδεόμενου με το έντερο λεμφικού ιστού (GALT, gut associated lymphoid tissue).³¹⁻³³

2.3. Από το σύνδρομο υπερανάπτυξης βακτηρίων του εντέρου στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

Κοινό σύμπτωμα στην πλειοψηφία των ασθενών με ΣΕΕ, που φθάνει το 92% αυτών, είναι ο μετεωρισμός. Οι περισσότεροι ασθενείς βαθμολογούν την ένταση του μετεωρισμού τους σε κλίμακα από 0-10 (με μέγιστη ένταση το

10) συνήθως >5.³⁴ Ο μετεωρισμός επιδεινώνεται με τη λήψη τροφής, χωρίς οι περισσότεροι ασθενείς να διακρίνουν ένα συγκεκριμένο είδος τροφής που τον εκλύει.³⁵ Ο μετεωρισμός, σε συνδυασμό με την κοιλιακή διάταση, συνδέεται με την αυξημένη παραγωγή αερίων στον εντερικό αυλό, όπως αναδεικνύεται με την απλή ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια θέση και την αξονική τομογραφία κοιλίας.³⁶ Ο πνευμοπληθυσμογραφικός έλεγχος αναδεικνύει αυξημένη ποσότητα αερίων στο τέλος της ημέρας, αλλά μειωμένη κατά τη διάρκεια της νύχτας, με τον ασθενή σε κατάσταση νηστείας.³⁷ Ο μετεωρισμός, κατά μερικούς ερευνητές, συνδέεται με αυξημένη παραγωγή αερίων, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.^{38,39} Η τελευταία καταγράφεται στο λεπτό και όχι στο παχύ έντερο.⁴⁰

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη αναδεικνύει ότι στους ασθενείς με ΣΕΕ, μετά από τη χορήγηση λακτουλόζης, παρατηρήθηκε αυξημένη παραγωγή υδρογόνου (διάμεση τιμή 332 L έναντι 162 L στους μάρτυρες) και αυξημένος ρυθμός παραγωγής αερίων (2,4 mL/min έναντι 0,6 mL/min στους μάρτυρες) συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό.⁴¹ Με δεδομένο ότι η χορηγηθείσα ουσία ήταν η λακτουλόζη, τα παραπάνω ευρήματα δεν μπορούν να αποδοθούν σε δυσανεξία στους δισακχαρίτες. Συνεπώς, τίθεται σε σημαντική αμφισβήτηση αν θεωρίες, όπως η διαταραχή της κινητικότητας του εντέρου,⁴² η υπερευαισθησία των σπλαγγικών νευρώσεων,⁴³ η διαταραχή στον άξονα εγκεφάλου-εντέρου,⁴⁴ η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος⁴⁵ και η διέγερση του GALT,⁴⁶ μπορούν να ερμηνεύσουν την εμφάνιση του συμπτώματος του μετεωρισμού στους ασθενείς με ΣΕΕ. Αντίθετα, το ΣΥΒΕ μπορεί να θεωρηθεί η ενιαία παθογενετική βάση ερμηνείας των συμπτωμάτων στους ασθενείς με ΣΕΕ.

3. ΡΙΦΑΞΙΜΙΝΗ: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

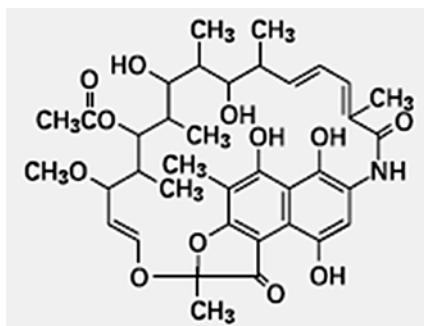
Η ριφαξιμίνη είναι ένα ημισυνθετικό προϊόν και παρά-

γεται από την τροποποίηση του μορίου της ριφαμυκίνης, με προσθήκη στο μόριο της ριφαμυκίνης ενός δακτυλίου πυριδοϊμιδαζόλης (εικ. 1).⁴⁷ Ο μηχανισμός δράσης της ριφαξιμίνης είναι παρόμοιος με αυτόν της ριφαμυκίνης, δηλαδή αναστέλλει τη σύνθεση του αγγελιοφόρου RNA, δεσμεύοντας τη β-υπομονάδα της DNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης.⁴⁸

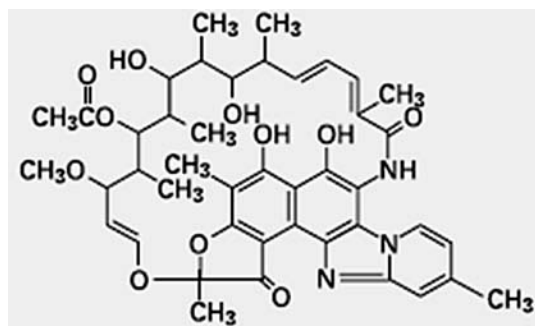
Η ριφαξιμίνη εμφανίζει *in vitro* δραστικότητα έναντι ενός ευρέος φάσματος εντεροπαθογόνων. Συγκεκριμένα, εμφανίζει δραστικότητα έναντι των Gram-θετικών βακτηρίων *Staphylococcus aureus* και *Clostridium difficile*. Επίσης, εμφανίζει δραστικότητα έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων, όπως *Escherichia coli*, *Aeromonas spp*, *Plesiomonas spp*, *Providencia spp* και *Campylobacter spp*, αλλά και αναερόβιων στελεχών, όπως *Bacteroides fragilis*, *P. biviaus*, *P. disiens*. Η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (ΕΑΠ) για το 90% των ανωτέρω παθογόνων είναι 16–50 μg/mL.⁴⁹ Μετά από τη χορήγηση δόσης ίσης με 400 mg δύο φορές την ημέρα από του στόματος, η ενδοαυλική συγκέντρωση της ριφαξιμίνης είναι 4000–8000 μg/g κοπράνων, δηλαδή σημαντικά μεγαλύτερη της ΕΑΠ.⁴⁹ Κλινικές μελέτες, αλλά και μελέτες σε ζωικά πρότυπα, αναδεικνύουν ότι η ριφαξιμίνη εμφανίζει εξαιρετικά περιορισμένη απορρόφηση από το έντερο, με αποτέλεσμα η συγκέντρωσή της στα ούρα και στον ορό να είναι μη ανιχνεύσιμη.⁴⁸ Συνεπώς, πιθανολογείται ότι, όταν χορηγείται από το στόμα, δρα τοπικά στο έντερο.^{50–52}

4. ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΣΗΜΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΡΙΦΑΞΙΜΙΝΗΣ

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια παρουσιάζεται κλινικά ως συνδυασμός νευροψυχιατρικών διαταραχών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μεταβολές στο επίπεδο συνείδησης, στην προσωπικότητα και σε διάφορες νοητικές λειτουργίες, καθώς και από διαταραχές στη νευρομυϊκή δραστηριότητα. Η παραγωγή αμμωνίας (NH₃) από τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου φαίνεται να κατέχει κεντρικό ρόλο



Ριφαμυκίνη



Ριφαξιμίνη

Εικόνα 1. Ο μοριακός τύπος της ριφαμυκίνης και η τροποποίησή του που οδηγεί στο μόριο της ριφαξιμίνης.

στην εκδήλωση του συνδρόμου.⁵¹⁻⁵⁷ Σειρά 15 διπλών-τυφλών μελετών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, αναδεικνύουν ότι η χορήγηση ριφαξιμίνης εμφανίζει ίση αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τα άλλα χορηγούμενα αντιμικροβιακά, αλλά με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και, επιπλέον, αυξημένη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τους μη απορροφήσιμους δισακχαρίτες. Συνεπώς, η ριφαξιμίνη έχει ένδειξη χορήγησης από του στόματος στους ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε δόση 400 mg τρεις φορές την ημέρα για 14 ημέρες.⁵⁸⁻⁶⁰

Ποσοστό 20-50% των ατόμων που ταξιδεύουν από αναπτυγμένες σε αναπτυσσόμενες χώρες προσβάλλονται από τη διάρροια των ταξιδιωτών.⁶¹⁻⁶⁴ Κυριότερα παθογόνα είναι τα εντεροτοξινογόνα (ETEC) και τα εντεροδεδισδυτικά στελέχη *Escherichia coli* (EAEC). Η Αμερικανική Εταιρεία Λοιμώξεων, στις κατευθυντήριες οδηγίες της, συστήνει τη χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής στη διάρροια των ταξιδιωτών.⁶⁵⁻⁷¹ Η ριφαξιμίνη παρουσιάζεται ως ένα αποτελεσματικό αντιμικροβιακό στην αντιμετώπιση της διάρροιας των ταξιδιωτών.⁷²⁻⁷⁷ Σε σειρά τυχαιοποιημένων, διπλών-τυφλών μελετών, αποδεικνύεται η υπεροχή της ριφαξιμίνης στην ασφάλεια χορήγησης, με παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα άλλα αντιμικροβιακά. Συνεπώς, η ριφαξιμίνη μπορεί να θεωρηθεί ένα πολύ αποτελεσματικό αντιμικροβιακό στην αντιμετώπιση της διάρροιας των ταξιδιωτών.

5. Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΤΗΣ ΡΙΦΑΞΙΜΙΝΗΣ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η ερευνητική ιδέα για τη χορήγηση της ριφαξιμίνης σε ασθενείς με ΣΕΕ γεννήθηκε από την ανωτέρω αναλυθείσα συσχέτιση της παθογένειας του ΣΕΕ με το ΣΥΒΕ. Η ριφαξιμίνη, που αποτελεί ένα τοπικά δρών αντιμικροβιακό, θα μπορούσε να αναστείλει την υπερανάπτυξη της βακτηριακής χλωρίδας του λεπτού εντέρου και κατά συνέπεια να διακόψει την αλυσίδα της παθογένειας του ΣΕΕ. Μέχρι σήμερα, έχουν ολοκληρωθεί συνολικά 6 κλινικές μελέτες για την εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της χορήγησης ριφαξιμίνης στο ΣΕΕ. Η σύνοψη αυτών των μελετών δίνεται στον πίνακα 1.⁷⁸⁻⁸³

Η αποτελεσματικότητα χορήγησης της ριφαξιμίνης μετράται, συνήθως, με την καταγραφή της βελτίωσης των συμπτωμάτων που αποδίδονται στο ΣΕΕ. Η καταγραφή αυτή επιτυγχάνεται με τη χρήση πρότυπων βαθμολογημένων ερωτηματολογίων καταγραφής της ποιότητας ζωής (functional bowel diseases and symptoms questionnaire for quality of life). Συνοπτικά, στις πέντε από τις έξι μελέτες, όπου η αποτελεσματικότητα της ριφαξιμίνης συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο, διαπιστώθηκε ότι η ριφαξιμίνη είναι περισσότερο αποτελεσματική. Συγκεκριμένα, η χορήγησή της οδηγεί στη στατιστικά σημαντική βελτίωση του κύριου συμπτώματος στο ΣΕΕ, του τυμπανισμού, μετά από χορήγηση 800-1200 mg για 7-10 ημέρες. Παράλληλα, από το σύνολο

Πίνακας 1. Σύνοψη των κύριων χαρακτηριστικών 6 μελετών χορήγησης της ριφαξιμίνης σε σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου.

Βιβλιογραφία	Είδος μελέτης	Φάρμακο σύγκρισης	Ασθενείς (n)	Δόση ριφαξιμίνης	Διάρκεια χορήγησης	Κλινική αποτελεσματικότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Pimentel et al ⁸⁰	Ανοικτή, τυχαιοποιημένη	Εικονικό φάρμακο	87	400 mg × 3 ημερησίως	10 ημέρες	Βελτίωση μετεωρισμού και διάτασης για 10 εβδομάδες (P=0,020)	Καμιά
Sharara et al ⁸¹	Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη	Εικονικό φάρμακο	124	400 mg × 2 την ημέρα	10 ημέρες	Βελτίωση μετεωρισμού (41,3% έναντι 23,8%, P=0,030)	Καμιά
George et al ⁸²	Ανοικτή, τυχαιοποιημένη	Εικονικό φάρμακο	34	400 mg × 3 την ημέρα	14 ημέρες	Βελτίωση μετεωρισμού και δυσκοιλιότητας (41,3% έναντι 21,4%, P=0,021 και 26,1% έναντι 9,8%, αντίστοιχα)	Καμιά
Frissora et al ⁸³	Ανοικτή, τυχαιοποιημένη	Βανκομυκίνη	13	400 mg × 3 την ημέρα	10 ημέρες	Βελτίωση διάρροιας (33,8% έναντι 31,3%, P=NS)	Κεφαλαλγία σε δύο ασθενείς
Scarpellini et al ⁸⁴	Ανοικτή, τυχαιοποιημένη	Ριφαξιμίνη 1600 mg έναντι ριφαξιμίνης 1200 mg	88	1600 mg/1200 mg	7 ημέρες	Βελτίωση μετεωρισμού στο σκέλος των 1600 mg (82% έναντι 61%, P<0,05)	Δυσκοιλιότητα σε έναν ασθενή, κεφαλαλγία σε έναν ασθενή
Cuoco et al ⁸⁵	Αναδρομική	-	90	400 mg-1200 mg	7-10 ημέρες	Βελτίωση μετεωρισμού, κοιλιακής διάτασης και άλγους	Κεφαλαλγία στο 5% των ασθενών

των ασθενών που εντάχθηκαν στις παραπάνω μελέτες και έλαβαν ριφαξιμίνη, μόνο σε έναν ασθενή διακόπηκε η χορήγησή της λόγω εμφάνισης κεφαλαλγίας.⁸²

Από τις 6 αυτές κλινικές μελέτες (πίν. 1), σε δύο, που αφορούσαν σε 87 και 124 ασθενείς αντίστοιχα, διαπιστώθηκε ότι η κλινική αποτελεσματικότητα της ριφαξιμίνης διατηρείται ως και ένα μήνα από τη διακοπή της χορήγησής της.^{78,79} Ο μηχανισμός δράσης της ριφαξιμίνης φαίνεται να αφορά στη μείωση της ποσότητας της βακτηριακής χλωρίδας του λεπτού εντέρου, με τη συνακόλουθη μείωση της παραγωγής αερίων, όπως το υδρογόνο και το μεθάνιο, που οδηγεί στη βελτίωση του τυμπανισμού, του μετεωρισμού, της κοιλιακής διάτασης και του κοιλιακού άλγους. Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη, 34 ασθενείς με ΣΕΕ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ριφαξιμίνη, είτε ενεργό άνθρακα. Η ομάδα που έλαβε ριφαξιμίνη παρουσίασε μείωση της παραγωγής υδρογόνου, σε συνδυασμό με τη βελτίωση των κοιλιακών συμπτωμάτων.⁸⁴ Η ριφαξιμίνη μπορεί επίσης να βοηθήσει στη βελτίωση της δευτερογενούς δυσαπορρόφησης που οφείλεται στη βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου, λόγω δύο ιδιοτήτων του φαρμάκου, (α) της μη απορρόφησης του από το έντερο και (β) της διαλυτότητας του στα χολικά άλατα. Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη, 10 ασθενείς έλαβαν ριφαξιμίνη σε δόση 400 mg τρεις φορές ημερησίως και 11 ασθενείς έλαβαν χλωροτετρακυκλίνη σε δόση 333 mg τρεις φορές ημερησίως, με τη συνολική διάρκεια θεραπείας και για τις δύο ομάδες να είναι 7 ημέρες. Η βακτηριακή ανάπτυξη μεταβλήθηκε στην αρχική στο 70% των ασθενών που έλαβαν ριφαξιμίνη, έναντι του 27% των ασθενών που έλαβαν χλωροτετρακυκλίνη (P=0,01).⁸⁵

6. ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗ ΡΙΦΑΞΙΜΙΝΗ

Δύο σημαντικοί προβληματισμοί δημιουργούνται από τη χορήγηση ενός αντιμικροβιακού με τοπική δράση, αφενός ο κίνδυνος καταστροφής της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας και αφετέρου η πιθανότητα επαγωγής βακτηριακής αντοχής. Πιστεύεται ότι η βραχεία χορήγηση προκαλεί ελάχιστη βλαπτική δράση. Σε μια πρώιμη μελέτη, 17 υγιείς εθελοντές έλαβαν για 5 ημέρες δόση ίση με 800 mg δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκε μείωση της ποσότητας της φυσιολογικής βακτηριακής χλωρίδας του παχέος εντέρου, μετά από 5 ημέρες χορήγησης. Η μείωση αυτή υπέστρεψε και οι ποσότητες της βακτηριακής χλωρίδας επανήλθαν στο αρχικό εντός 1–2 εβδομάδων.⁸⁸

Σε δύο άλλες μελέτες, μετά από τη χορήγηση δόσης 800 mg ημερησίως για 5 ημέρες τα στελέχη της εντερικής χλωρίδας έγιναν ανθεκτικά στη ριφαξιμίνη, μετά το πέρας της θεραπείας, σε ποσοστό 42,7% και 48,9%, αντίστοιχα.^{89,90}

Εντός 1–2 εβδομάδων μετά από τη διακοπή, το ποσοστό αντοχής των στελεχών της εντερικής χλωρίδας μειώθηκε στο 20% και στις δύο μελέτες. Πρόσφατη μελέτη επικέντρωσε το ενδιαφέρον της στην ανάλυση του μηχανισμού αντοχής στη ριφαξιμίνη στο *Bifidobacterium* spp. Η μελέτη αφορούσε σε ανάλυση των μοριακών μηχανισμών ανάπτυξης αντοχής και απέδειξε ότι η εμφανιζόμενη αντοχή είναι περιοριζόμενη και αίρεται μετά από τη διακοπή χορήγησης της ριφαξιμίνης. Είναι σημαντικό επίσης ότι η χορήγηση ριφαξιμίνης δεν μειώνει τη δράση του *Bifidobacterium* spp ως προβιοτικού στο ΣΕΕ.⁹¹

Σε πρόσφατη μελέτη, 27 ασθενείς έλαβαν είτε εφάπαξ ημερήσιες δόσεις των 400 mg, είτε 200 mg δύο φορές ημερησίως για 3 συνεχείς ημέρες. Η μελέτη αφορούσε σε ασθενείς με ιστορικό ΣΕΕ, στους οποίους είχε απομονωθεί *Enterococcus* spp στα κόπρανα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι στους ασθενείς αυτούς δεν παρατηρήθηκε επαγωγή αντοχής έναντι του *Enterococcus* spp.⁸⁹

Η μοναδική μελέτη στην οποία εκτιμήθηκε η επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης της ριφαξιμίνης αφορούσε σε 12 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα μετά από χορήγηση συνολικής δόσης 1800 mg ημερησίως, σε τρεις μηνιαίους θεραπευτικούς κύκλους των 10 ημερών η καθεμιά, που ακολουθούνταν από περίοδο 25 ημερών απόσυρσης του φαρμάκου. Έγινε συλλογή δειγμάτων κοπράνων πριν από τη χορήγηση και στο τέλος της περιόδου χορήγησης. Η μελέτη επικεντρώθηκε στις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στην ευαισθησία των *Enterococcus* spp, *E. coli*, *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp, *Bacteroides* spp και *Clostridium perfringens*. Σε όλες τις ενδιάμεσες χρονικές περιόδους, όπου η ριφαξιμίνη δεν χορηγείτο στους ασθενείς, οι ποσότητες των βακτηριακών πληθυσμών που εξετάστηκαν επέστρεψαν στις αρχικές 5 ημέρες μετά από το πέρας της χορήγησης.⁹⁰

Παρόλα αυτά, απαιτείται συνεχής παρακολούθηση της βακτηριακής αντοχής στη ριφαξιμίνη, η οποία θα βοηθήσει ώστε να διευκρινιστεί πλήρως η κλινική της σημασία. Ένας προβληματισμός που εγείρεται είναι ότι δεν έχει μελετηθεί το ενδεχόμενο η χορήγηση ριφαξιμίνης να προκαλεί διασταυρούμενη αντοχή, δηλαδή να επάγει την αντοχή βακτηριακών στελεχών έναντι άλλων αντιμικροβιακών.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η χορήγηση τοπικής αντιμικροβιακής αγωγής στο ΣΕΕ φαίνεται να αποτελεί τη μόνη θεραπευτική αγωγή, της οποίας η ένδειξη έχει σαφή παθογενετική βάση. Η επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού οφείλει να διέπεται από τους εξής κανόνες: (α) Να έχει ένα ευρύ αντιβακτηριακό φάσμα,

συμπεριλαμβανομένων των αναερόβιων βακτηρίων, (β) να εμφανίζει τη μικρότερη δυνατή απορρόφηση από τον εντερικό σωλήνα, ιδιότητα που περιορίζει την πιθανότητα εκδήλωσης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, (γ) να εμφανίζει το μικρότερο ποσοστό επαγωγής της ανοχής και (δ) να διαταράσσει στο μικρότερο δυνατό βαθμό και για το μικρότερο δυνατό χρόνο τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα.⁹² Η χορήγηση της ριφαξιμίνης, με βάση τα στοιχεία που αναλύθηκαν, προσεγγίζει τα ανωτέρω χαρακτηριστικά.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η ριφαξιμίνη σε δόση 400 mg τρεις φορές ημερησίως για 10 ημέρες οδηγεί σε

βελτίωση των συμπτωμάτων του ΣΕΕ στο 75% των ασθενών. Εξάλλου, φαίνεται ότι στους ασθενείς με σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων, ιδίως του μετεωρισμού, η ριφαξιμίνη πρέπει να χορηγείται κυκλικά τις πρώτες 10 ημέρες κάθε μήνα, επί 4 μήνες. Αυτό το δοσολογικό σχήμα περιορίζει σημαντικά την πιθανότητα επαγωγής ανοχής, ενώ συνοδεύεται με τη μέγιστη δυνατή συντήρηση της κλινικής ωφέλειας.⁹³ Είναι πάντως αναγκαίο να συνεχιστούν οι τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, ώστε να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα για το ρόλο της ριφαξιμίνης στο ΣΕΕ.

ABSTRACT

Local antimicrobial therapy with rifaximin: A novel perspective for irritable bowel syndrome

V. KOUSSOULAS, E. GIAMARELLOS-BOURBOULIS

4th Department of Internal Medicine, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(6):749–757

Irritable bowel syndrome (IBS) belongs to a unified group of functional diseases of gastrointestinal tract. Typical symptoms are abdominal pain, bloating and alterations of bowel habits. Recent data reveal that bacterial overgrowth of the microflora of upper gastrointestinal tract is the main pathogenetic mechanism leading to IBS. This mechanism could explain the symptom of bloating. Rifaximin is a semi-synthetic derivative, produced by modification of the molecule of rifamycin. It is a poorly absorbable antimicrobial with localized action at the intestinal level. Six clinical trials have been conducted in patients with IBS where rifaximin was administered in an effort to inhibit bacterial overgrowth. Clinical benefit was observed, consisting of significant and persistent relief of symptoms, mainly bloating and abdominal distention which was sustained on cessation of treatment. Alterations of bacterial gut flora observed during therapy fully returned to normal on cessation of treatment. The administration of 800 mg of rifaximin daily relieves bloating; monthly periodic treatment leads to sustained clinical benefit.

Key words: Bacterial overgrowth, Irritable bowel syndrome, Local antimicrobials, Rifaximin

Βιβλιογραφία

1. SPILLER R. Clinical update: Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2007, 369:1586–1588
2. HENNINGSEN P, ZIPFEL S, HERZOG W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007, 369:946–955
3. FUKUDO S. Sex and gender in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2006, 41:608–610
4. OUTLAW WM, KOCH KL. Dyspepsia and its overlap with irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2006, 8:266–272
5. HUSEBYE E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 2005, 51:1–22
6. QUIGLEY EM, BYTZER P, JONES R, MEARIN F. Irritable bowel syndrome: The burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis* 2006, 38:717–723
7. SPINELLI A. Irritable bowel syndrome. *Clin Drug Invest* 2007, 27:15–33
8. QUIGLEY EM. Current concepts of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2003, 38(Suppl 237):1–8
9. CORAZZIARI E, BYTZER P, DELVAUX M, HOLTSMANN G, MALAGELEADA JR, MORRIS J ET AL. Clinical trial guidelines for pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18:569–580
10. LONGSTRETH GF, DROSSMAN DA. New developments in the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2002, 4:427–434
11. DROSSMAN DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006, 130:1377–1390
12. TURSI A, BRANDIMARTE G, GIORGETTI GM, ELISEI W. Assessment of small intestinal bacterial overgrowth in uncomplicated diverticulitis of the colon. *World J Gastroenterol* 2005, 11:2773–2776
13. RIORDAN SM, KIM R. Bacterial overgrowth as a cause of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006, 22:669–673
14. LEE HR, PIMENTEL M. Bacteria and irritable bowel syndrome: The evidence for small intestinal bacterial overgrowth. *Curr*

- Gastroenterol Rep* 2006, 8:305–311
15. QUIGLEY EM, QUERA R. Small intestinal bacterial overgrowth: Roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology* 2006, 130(Suppl 1):S78–S90
 16. DIBASE JK, YOUNG RJ, VANDERHOOF JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006, 4:11–20
 17. FANIGLIULO L, COMPARATO G, ARAGONA G, CAVALLARO L, IORIV, MAINO M ET AL. Role of gut microflora and probiotic effects in the irritable bowel syndrome. *Acta Biomed* 2006, 77:85–89
 18. POSSERUD I, STOTZER PO, BJORNSSON ES, ABRAHANSSON H, SIMREN M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007, 56:802–808
 19. NUCERA G, GABRIELLI M, LUPASCU A, LAURITANO EC, SANTOLIVUO A, CREMONINI F ET AL. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 2:1391–1395
 20. KING T. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004, 292:2213–2214
 21. LIN HC. Small intestinal bacterial overgrowth: A framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004, 292:852–858
 22. TEO M, CHUNG S, CHITTI L, TRAN C, KRITAS S, BUTLER R ET AL. Small bowel bacterial overgrowth is a common cause of chronic diarrhoea. *J Gastroenterol Hepatol* 2004, 19:904–909
 23. O'MAY GA, REYNOLDS N, MCFARLANE GT. Effect of pH on an *in vitro* model of gastric microbiota in enteral nutrition patients. *Appl Environ Microbiol* 2005, 71:4777–4783
 24. BI LC, KAUNITZ JD. Gastroduodenal mucosal defense: An integrated protective response. *Curr Opin Gastroenterol* 2003, 19:526–532
 25. MARTINSEN TC, BERGH K, WALDUM HL. Gastric juice: A barrier against infectious diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005, 96:94–102
 26. ALLEN A, FLEMSTROM G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: Protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005, 288:C1–C19
 27. FOOKS LJ, GIBSON GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr* 2002, 88(Suppl 1):S39–S49
 28. GASBARRINI A, LAURITANO EC, NISTA EC, CANDELLI M, GABRIELLI M, SANTORO M ET AL. Rifaximin-based regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: A pilot study. *Dig Dis* 2006, 24:195–200
 29. GASBARRINI A, GASBARRINI G, PELOSINI I, SCARPIGNATO C. Eradication of *Helicobacter pylori*: Are rifaximin-based regimens effective? *Digestion* 2006, 73(Suppl 1):129–135
 30. KOUNTOURAS J, CHATZOPOULOS D, ZAVOS C, BOURA P, VENISELOS J, KALIS A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2002, 49:193–197
 31. FEDWICK JP, LAPOINTE TK, MEDDINGS JB, SHERMAN PM, BURET AG. *Helicobacter pylori* activates myosin light-chain kinase to disrupt claudin-4 and claudin-5 and increase epithelial permeability. *Infect Immun* 2005, 73:7844–7852
 32. BRATTEN JR, JONES MP. Small intestinal motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2007, 23:127–133
 33. SPILLER R. Role of motility in chronic diarrhoea. *Neurogastroenterol Motil* 2006, 18:1045–1055
 34. QUIGLEY EM. Germs, gas and the gut; the evolving role of the enteric flora in IBS. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:334–335
 35. BARBARA G, STANGHELLINI V, BRANDI G, CREMON C, Di NARDO G, De GIORGIO R ET AL. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:2560–2568
 36. MORKEN MH, BERSTAD AE, NYSAETER G, BERSTAD A. Intestinal gas in plain abdominal radiographs does not correlate with symptoms after lactulose challenge. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007, 19:589–593
 37. PARISI G, LEANDRO G, BOTTONA E, CARRARA M, CARDIN F, FAEDO A ET AL. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:2572–2574
 38. Di STEFANO M, MICELI E, MISSANELLI A, MAZZOCCHI S, TANA P, CORAZZA CR. Role of colonic fermentation in the perception of colonic distention in irritable bowel syndrome and functional bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006, 4:1242–1247
 39. CAIN KC, HEADSTROM P, JARRETT ME, MOTZER SA, PARK H, BURRILL ET AL. Abdominal pain impacts quality of life in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:124–132
 40. ASPIROZ F, MALAGELADA JR. The pathogenesis of bloating and visible distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2005, 34:257–269
 41. PIMENTEL M, KONG Y, PARK S. Breath testing to evaluate lactose intolerance in irritable bowel syndrome correlates with lactulose testing and may not reflect true lactose malabsorption. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:2700–2704
 42. KHAN WI, COLLINS SM. Gut motor function: Immunological control in enteric infection and inflammation. *Clin Exp Immunol* 2006, 143:389–397
 43. CROWELL MD, WESSINGER SB. 5-HT and the brain-gut axis: Opportunities for pharmacologic intervention. *Expert Opin Investig Drugs* 2007, 16:761–765
 44. OHMAN L, SIMREN M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2007, 39:201–215
 45. GERSHON MD, TACK J. The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007, 132:397–414
 46. LIEBGERTS T, ADAM B, BREDACK C, ROTH A, HEINZEL S, LESTER S ET AL. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007, 132:913–920
 47. SCARPIGNATO C, PELOSINI I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: Pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005, 51(Suppl 1):36–66
 48. JIANG ZD, KE S, PALAZZINI E, RIOPEL L, DUPONT HL. *In vitro* activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:2205–2206
 49. ADACHI JA, DUPONT HL. Rifaximin: A novel non-absorbed rifamycin for gastrointestinal disorders. *Clin Infect Dis* 2006, 42:541–547
 50. ARYA SC, AGARWAL N. Rifaximin – the promising anti-microbial for enteric infections. *J Infect* 2005, 51:262
 51. GERARD L, GAREY KW, DUPONT HL. Rifaximin: A non-absorbable rifamycin antibiotic for use in non-systemic gastrointestinal

- infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005, 3:201–211
52. 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
 53. BLEI AT. Portal hypertension and its complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2007, 23:275–282
 54. WRIGHT G, JALAN R. Ammonia and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: Pandora's box? *Hepatology* 2007, 46:291–294
 55. SHAWCROSS DL, WRIGHT G, OLDE DAMICK SW, JALAN R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007, 22:125–138
 56. BASS NM. Review article: The current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25(Suppl 1):23–31
 57. SHAH VH, KAMATH P. Management of portal hypertension. *Postgrad Med* 2006, 119:14–18
 58. DBOUK K, MCGUIRE BM. Hepatic encephalopathy: A review of its pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006, 9:464–474
 59. PRASAD S, DHIMAN RK, DUSEJA A, CHAWLA YK, SHARMA A, AGARWAL R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007, 45:549–559
 60. LEEVY CB, PHILIPS JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007, 52:737–741
 61. ZENEROLI ML, AVALLONE R, CORSI L, VENTURINI I, BARALDI C, BARALDI M. Management of hepatic encephalopathy: Role of rifaximin. *Chemotherapy* 2005, 51(Suppl 1):90–95
 62. WILLIAMS R, BASS N. Rifaximin, a non-absorbed oral antibiotic, in the treatment of hepatic encephalopathy: Antimicrobial activity, efficacy, and safety. *Rev Gastroenterol Disord* 2005, 5(Suppl 1):S10–S18
 63. GASCON J. Epidemiology, etiology and pathophysiology of traveller's diarrhoea. *Digestion* 2006, 73(Suppl 1):102–108
 64. DIEMERT DJ. Prevention and self-treatment of traveller's diarrhoea. *Clin Microbiol Rev* 2006, 19:583–594
 65. NATARO J. Enteroaggregative *Escherichia coli* pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005, 21:4–8
 66. CASBUM-JONES AC, FARTHING MJ. Travellers' diarrhoea. *J Gastroenterol Hepatol* 2004, 19:610–618
 67. SHLIM DR. Update in travellers' diarrhoea. *Infect Dis Clin North Am* 2005, 19:137–149
 68. STERMER E, LUBEZKY A, POTASMAN I, PASTER E, LAVY A. Is travellers' diarrhoea a significant risk factor for the development of irritable bowel syndrome? A prospective study. *Clin Infect Dis* 2006, 43:898–901
 69. GENTON B, D'ACREMONTE V. Evidence of efficacy is not enough to develop recommendations: Antibiotics for treatment of travellers' diarrhoea. *Clin Infect Dis* 2007, 44:1520–1522
 70. NAVIA MM, GASCON J, VILA J. Analysis of the mechanisms of resistance to several antimicrobial agents in *Shigella* spp causing travellers' diarrhoea. *Clin Microbiol Infect* 2005, 11:1044–1047
 71. GAUDREAU C, GIROUARD Y, RINGUETTE L, TSIMIKLIS C. Comparison of disk diffusion and agar dilution methods for erythromycin and ciprofloxacin susceptibility testing of *Campylobacter jejuni* subsp *jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:1524–1526
 72. DUPONT HL. Azithromycin for the self-treatment of traveller's diarrhoea. *Clin Infect Dis* 2007, 44:347–349
 73. TRIBBLE DR, SANDERS JW, PANG LW, MASON C, PITARANGSI C, BAQAR S ET AL. Traveller's diarrhoea in Thailand: Randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis* 2007, 44:338–346
 74. KEENUM AJ, STOCKTON MD. Rifaximin for traveller's diarrhoea. *Am Fam Physician* 2005, 72:2525–2526
 75. DUPONT HL, JIANG ZD, OKHUYSEN PC, ERICSSON CD, De LA CABADA FJ, KE S ET AL. Antibacterial chemoprophylaxis in the prevention of traveller's diarrhoea: Evaluation of poorly absorbed oral rifaximin. *Clin Infect Dis* 2005, 41(Suppl 8):S571–S576
 76. TAYLOR DN. Poorly absorbed antibiotics for the treatment of traveller's diarrhoea. *Clin Infect Dis* 2005, 41(Suppl 8):S564–S570
 77. DUPONT HL, HAAKE R, TAYLOR DN, ERICSSON CD, JIANG ZD, OKHUYSEN PC. Rifaximin treatment of pathogen-negative travellers' diarrhoea. *J Travel Med* 2007, 14:16–19
 78. DUPONT HL, JIANG ZD, ERICSSON CD, ADACHI JA, MATHEWSON JJ, DUPONT MW ET AL. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveller's diarrhoea: A randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1807–1815
 79. JOHNSON S, SCHRIEVER C, GALANG M, KELLY CP, GERDING DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007, 44:846–848
 80. PIMENTEL M, PARK S, MIROCHA J, KANE SV, KONG Y. The effect of a non-absorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006, 145:557–563
 81. SHARARA AI, AOUN E, ABDUL-BAKI H, MOUNZER R, SIDANI S, ELHAJJ I. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:326–333
 82. GEORGE G, HUNT M, KORNBLUTH A, LEGNANI P. An open-label pilot trial of high dose rifaximin the treatment of patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006, 130(Suppl 3):A-515
 83. FRISSORA CL, CASH BD. Review article: The role of antibiotics vs conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25:1271–1281
 84. SCARPELLINI E, GABRIELLI M, LAURITANO CE, LUPASCU A, MERRA G, CAMMAROTA G ET AL. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25:781–786
 85. CUOCO L, SALVAGNINI M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: A retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006, 52:89–95
 86. MAJEWSKI M, REDDYMASU SC, SOSTARICH S, FORAN P, MCCALLUM RW. Efficacy of rifaximin, a non-absorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Am J*

- Med Sci* 2007, 333:266–270
87. Di STEFANO M, MALSERVISI S, VENETO G, FERRIERI A, CORAZZA GR. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14:551–556
88. JONES R. An integrated approach to the management of IBS. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007, 4:354–355
89. Di STEFANO M, CORAZZA GR. Treatment of small intestine bacterial overgrowth and related symptoms by rifaximin. *Chemotherapy* 2005, 51(Suppl 1):103–109
90. BRIGIDI P, SWENNEN E, RIZZELLO F, BOZZOLASCO M, MATEUZZI D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Chemother* 2002, 14:290–295
91. VITALI B, TURRONI S, DAL PIAZ F, CANDELA M, WASINGER V, BRIGIDI V. Genetic and proteomic characterization of rifaximin resistance in *Bifidobacterium infantis* BI07. *Res Microbiol* 2007 (in press)
92. WEINSTOCK LB. Treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Am Fam Physician* 2007, 75:31

Corresponding author:

V. Koussoulas, 4th Department of Internal Medicine, "Attikon" General University Hospital, 1 Rimini street, GR-154 26 Haidari, Greece
e-mail: kous73@yahoo.gr

.....