

Nuove prospettive terapeutiche e preventive

Angela Walmar

In anni recenti rifaximina è stata oggetto di numerosi studi clinici grazie ai quali stanno emergendo dati molto interessanti su trattamento e prevenzione di numerose condizioni legate alle alterazioni del microbiota intestinale

Benché la storia di rifaximina abbia più di 20 anni, questa molecola è oggetto di numerose attenzioni, confermate dai molti studi che in anni recenti l'hanno portata alla ribalta. In occasione del XVII Congresso Nazionale delle Malattie Digestive (FISMAD, Torino 5-9 marzo 2011) si è svolta una sessione scientifica su "Microbiota intestinale e malattie dell'apparato digerente: nuovi dati per un antibiotico 'ben conosciuto', rifaximina- α ". Nel corso della sessione, moderata dal Prof. G.R. Corazza (Pavia) e dal Prof. C. Scarpignato (Parma), sono state presentate dal Prof. A. Gasbarrini (Roma), Prof. V. Stanghellini (Bologna), Prof. M. Koch (Roma) e dal Prof. C. Scarpignato stesso, le più recenti evidenze emerse negli studi clinici e le potenzialità applicative di questa molecola in diverse patologie gastroenteriche.

La colonizzazione dell'intestino da parte della popolazione microbica avviene al momento della nascita ed è essenziale all'intero organismo. Alterazioni del microbiota intestinale - o disbiosi - subordinate all'influenza di fattori endogeni o esogeni che ne alterano l'equilibrio si traducono in quadri patologici diversi (Sekirov I et al. *Physiol Rev* 2010; 90: 859).

Con l'introduzione di tecniche di indagine sempre più sofisticate che hanno fatto luce sul ruolo dei batteri in molte malattie gastrointestinali e la conseguente estensione dell'uso degli antibiotici (Li E, Stanley SL. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 613), sono state anche definite le caratteristiche di un antibiotico ideale, che devono comprendere: efficacia sul patogeno

responsabile, poca attività al di fuori dell'intestino, non assorbimento enterico (a garanzia dell'assenza di effetti sistemici e con biodisponibilità solo nel lume intestinale), sicuro e ben tollerato per consentirne l'uso anche in bambini, anziani, donne in gravidanza, assenza del rischio di induzione di resistenze batteriche.

■ Caratteristiche di rifaximina

Rifaximina è un antibiotico non sistemico dotato di un ampio spettro d'azione nei confronti di batteri Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi e anaerobi, che risponde a queste caratteristiche. Scarsamente assorbita a livello sistemico, la sua biodisponibilità nell'apparato gastrointestinale è molto elevata, con concentrazioni intraluminali e fecali che superano i valori di MIC osservati in vitro: circa il 97% della rifaximina somministrata è escreta con le feci come farmaco immodificato (Adachi JA, DuPont HL. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 541-47; Scarpignato C, Pelosini I. *Chemother* 2005; 51 (suppl 1): 36).

Rifaximina è una molecola dotata di polimorfismo: esistono 5 forme cristalline e quella cui si riferiscono i dati ad oggi disponibili è la forma alfa, dove la non-assorbibilità è la caratteristica che la differenzia dagli altri polimorfi e dalla forma amorfa (di conseguenza i risultati clinici ottenuti con la forma alfa non possono essere traslati alle altre forme che possono avere assorbimento sistemico e quindi produrre effetti differenti).

Negli anni più recenti le caratteristiche di rifaximina sono state indagate in numerosi studi clinici che ne

hanno approfondito le potenzialità terapeutiche. Sono oggi disponibili dati di grande interesse nel trattamento dell'encefalopatia epatica, della malattia infiammatoria cronica, delle malattie infettive intestinali, nella malattia diverticolare del colon, dell'eccessiva crescita batterica del piccolo intestino e nella sindrome dell'intestino irritabile.

■ Encefalopatia epatica

Negli USA l'FDA ha recentemente ampliato le indicazioni di rifaximina, approvandone l'uso anche per la riduzione del rischio di recidiva nell'encefalopatia epatica conclamata in pazienti con malattia epatica avanzata.

L'encefalopatia epatica è una sindrome neuropsichiatrica con sintomi di deterioramento mentale: disfunzione psicomotoria, alterazioni della memoria, aumento del tempo di reazione, anomalie sensorie, scarsa concentrazione, disorientamento e, nelle forme più gravi, coma (Ferenci P et al. *Hepatology* 2002; 35: 716; Bass NM et al. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071).

Questi sintomi sono riferibili alla forma conclamata, facilmente diagnosticabile con una attenta valutazione neuropsichiatrica. Accanto a questa esiste anche la forma definita minima, di identificazione più difficoltosa, che colpisce il 70-75% dei pazienti cirrotici: priva di una caratterizzazione sintomatica evidente viene diagnosticata con test che valutano anomalie selettive dell'attenzione e delle funzioni motorie fini (Ferenci P et al. *Hepatology* 2002; 35: 716).

In condizioni di normalità il fegato - pur costantemente esposto a fatto-

ri di provenienza intestinale, inclusi batteri e componenti batterici - è in grado di proteggersi da essi, tuttavia la microflora intestinale, e specificatamente la popolazione Gram-negativa - può contribuire alla comparsa e alla progressione di fibrosi epatica; il processo di fibrogenesi può, dal canto suo, promuovere la crescita batterica e l'alterazione della funzione di barriera dell'intestino. E ancora, la fibrosi associata a una funzionalità epatica difettosa può essa stessa promuovere variazioni della popolazione batterica, della motilità intestinale, dell'assorbimento di nutrienti e della loro disponibilità (Son G et al. *Gastroenterol Res Pract* 2010; doi: 10.1155/2010/453563). La modulazione della microflora intestinale può quindi considerarsi una nuova strategia per il trattamento o la prevenzione di malattie epatiche come l'encefalopatia porto-sistemica.

Mantenimento della remissione clinica

Da uno studio recente è emerso che rifaximina - già dimostratasi efficace nel trattamento dell'encefalopatia epatica acuta - è in grado di mantenere i pazienti in remissione sintomatologica nel tempo (Bass NM et al. *New Engl J Med* 2010; 362: 1071). Lo studio ha arruolato 299 pazienti con almeno 2 episodi di

encefalopatia associati a cirrosi epatica nei 6 mesi precedenti, in remissione al momento dell'arruolamento, che sono stati randomizzati a rifaximina (550 mg bid) o a placebo (oltre il 90% dei pazienti riceveva anche lattulosio). Al termine dello studio si è verificato un nuovo episodio di encefalopatia (endpoint primario) nel 22.1% dei pazienti del gruppo rifaximina contro il 45.9% del gruppo placebo (pari a una riduzione del rischio del 58%, $p<0.001$) (figura 1); sono stati ospedalizzati per encefalopatia (endpoint secondario) il 13.6% dei pazienti del gruppo rifaximina e il 22.6% del gruppo placebo (pari a una riduzione del rischio del 50%, $p=0.01$).

La prevenzione degli episodi di encefalopatia portosistemica costituisce un obiettivo importante nel trattamento dei pazienti con epatopatia, in quanto i sintomi sono accompagnati da debilitazione e riduzione della capacità di prendersi cura di sé stessi, con conseguente nutrizione inadeguata, mancanza di compliance alla terapia, aumento della gravità dei sintomi, frequenti ospedalizzazioni e riduzione della qualità della vita. Il fatto che rifaximina sia considerata dalle autorità regolatorie americane una opzione di trattamento in più per i pazienti con malattie epatiche costituisce a buona ragione motivo di orgoglio per una molecola italiana che, sulla

base dei dati clinici ottenuti, si è guadagnata riconoscimenti di respiro internazionale nella gestione clinica di questi pazienti.

Sindrome dell'intestino irritabile (IBS)

L'IBS, una delle più comuni condizioni osservate nella pratica clinica è, al contempo, una condizione patologica contro cui si dispone di un limitato numero di farmaci e la definizione di innovazioni terapeutiche è ostacolata da una incompleta comprensione dei meccanismi della malattia, molto probabilmente eterogenei (Tack J. *N Engl J Med* 2011; 364: 81).

L'esistenza di anomale fermentazioni nel colon in pazienti con IBS e il fatto che i sintomi vengano alleviati dall'eradicazione della sovracrescita batterica mediante terapia antibiotica suggeriscono tuttavia la presenza di profonde modificazioni nella composizione del microbiota intestinale in queste patologie (Maukonen J et al. *J Med Microbiol* 2006; 55: 625).

Stanti queste premesse, è stato di recente valutato se la somministrazione di rifaximina sia in grado di controllare la sintomatologia dell'IBS. Si tratta di 2 studi dal medesimo disegno (TARGET 1 e TARGET 2) nei quali 1.260 pazienti con IBS senza stipsi sono stati randomizzati a ricevere rifaximina (550 mg tid) o placebo per 2 settimane e successivamente seguiti per ulteriori 10 settimane. Una percentuale significativamente maggiore di pazienti del gruppo rifaximina ha beneficiato di un adeguato sollievo dai sintomi globali (endpoint primario) durante le prime 4 settimane seguenti al trattamento (40.7% versus 31.7%, $p<0.001$) (figura 2); nel medesimo gruppo è stato anche osservato un più evidente sollievo dal sintomo gonfiore (40.2% versus 30.3%, $p<0.001$). Sulla base dei dati disponibili gli autori concludono affermando che i durevoli effetti di rifaximina suggeriscono che la molecola influenza un meccanismo dell'IBS legato all'alterazione del

Figura 1

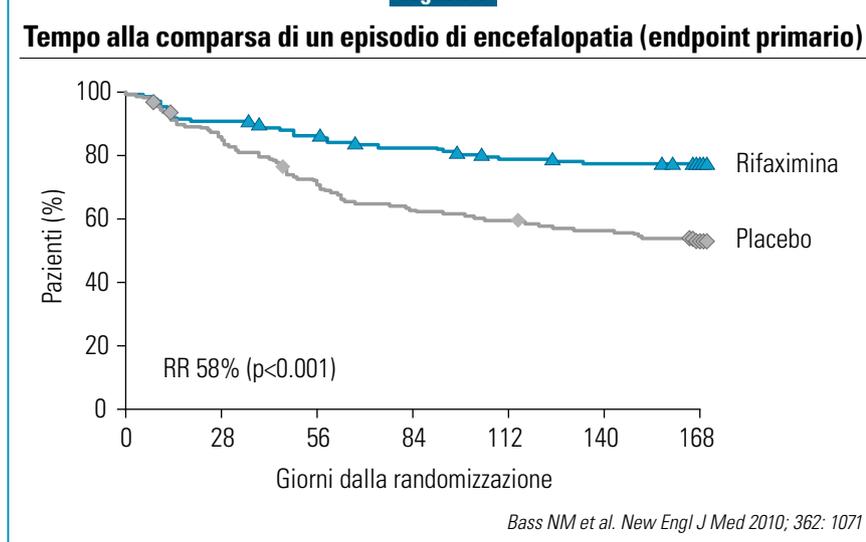
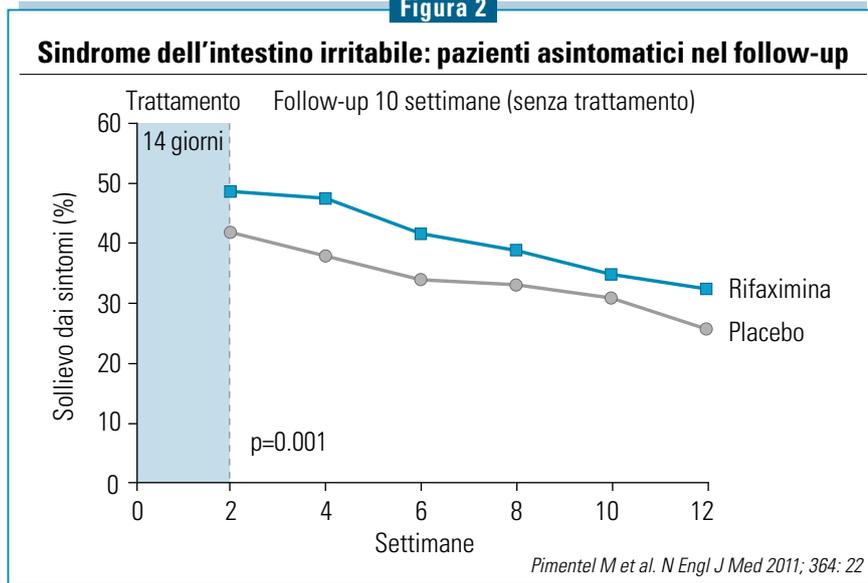


Figura 2



microbiota intestinale (Pimentel M et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 22). I due studi offrono spunti interessanti: il primo è senz'altro il beneficio che, dopo un trattamento di sole 2 settimane, si mantiene nel tempo; inoltre gli effetti favorevoli di rifaximina sono evidenti anche sul gonfiore, una vera e propria sfida per la terapia; infine, il fatto che i due studi abbiano avuto risultati simili conferma la riproducibilità dell'effetto terapeutico di rifaximina (Tack J. *N Engl J Med* 2011; 364: 81).

Malattia diverticolare del colon sintomatica

Di sempre maggiore osservazione, anche nella popolazione giovane, la malattia diverticolare si suddivide in forma asintomatica o diverticolosi (nell'80% dei casi) e in forme sintomatiche, suddivise a loro volta in non complicate (con un singolo episodio oppure ricorrenti) e in forme complicate (diverticolite acuta, emorragia diverticolare, colite diverticolare). Sono obiettivi del trattamento della malattia diverticolare sintomatica non complicata il sollievo e la scomparsa dei sintomi nonché la prevenzione delle ricorrenze e delle complicanze. Nel novero delle possibilità terapeutiche la somministrazione di

fibre con la dieta e l'impiego di antibiotici dispongono di evidenze consistenti (Colecchia A et al. *Gastroenterol* 2007; 13: 264) e rappresentano trattamenti utili per la malattia diverticolare non complicata (figura 3) e per la prevenzione delle complicanze. Per quanto riguarda l'uso degli antibiotici la non assorbibilità, peculiarità di rifaximina-alfa, rappresenta un aspetto essenziale a garanzia di un'efficacia circoscritta all'ambito intestinale, senza la possibilità che l'assorbimento sistemico possa indurre fenomeni di tossicità extra-intestinale e, soprattutto, senza il rischio di induzione di resistenze batteriche.

Gli studi clinici

I primi studi con rifaximina nel trattamento della malattia diverticolare dimostrarono che la somministrazione intermittente di questo antibiotico poteva, in associazione alla somministrazione di fibre, alleviare la sintomatologia (Papi C et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 33). Più recentemente una metanalisi che ha incluso 1.660 pazienti con malattia diverticolare sintomatica non complicata ha confermato l'efficacia di un trattamento con rifaximina più fibra alimentare rispetto alla sola fibra alimentare (Bianchi M et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x). Il 64% dei pazienti che hanno ricevuto rifaximina era senza sintomi al termine del follow-up rispetto al solo 34.9% di quelli trattati con sole fibre ($p<0.0001$; NNT=3) e con una riduzione del tasso di complicanze (in particolare diverticoliti) dal 3.2% nei pazienti trattati con sole fibre all'1.5% nei pazienti trattati con rifaximina. La terapia ciclica a lungo termine con rifaximina associata alle fibre aumenta la probabilità di regressione completa dei sintomi ed è in grado di prevenire le complicanze a un anno; su queste basi, sarà interessante valutare l'efficacia nella prevenzione della diverticolite in pazienti ad alto rischio di recidiva dopo un primo episodio acuto.

Figura 3

