

# Rifaximina- $\alpha$ , un antibiotic cu efect eubiotic

RIFAXIMINA- $\alpha$ , AN ANTIBIOTIC WITH AN EUBIOTIC EFFECT

Dr. Irina-Emanuela Manoliu

Senior Product Manager, Alfa Wassermann

**MICROBIOTA – O PREZENȚĂ ACTUALĂ LA AL XXXV-LEA CONGRES NAȚIONAL DE GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE ȘI ENDOSCOPIE DIGESTIVĂ, IAȘI, 11-13 Iunie 2015**

Organizată în inima Moldovei, ediția din acest an a reușit să aducă în prim plan preocuparea pentru pacient, astfel încât temele dezbătute în cele cinci săli în care s-au ținut lucrări în paralel au fost extrem de interesante și de constructive, cuprinzând cele mai recente informații științifice din domeniul gastroenterologiei și hepatologiei. (1)

Microbiota, considerată al patrulea organ al sistemului digestiv, a fost unul dintre personajele principale ale acestui congres, o serie de prezentări ale liderilor de opinie în domeniu evidențiind rolul esențial în

numeroase patologii digestive, printre care: „Flora intestinală și cancerul digestiv” (Prof. Dr. Dan Dumitrașcu), „Microbiota intestinală în boala diverticulară” (Dr. Mihaela Laszlo), „Microbiota, prietenul sau dușmanul nostru?” (Prof. Dr. Paul Jurgen-Pörr), „Implicațiile microbiotei intestinale în sindromul de intestin iritabil” (Conf. Dr. Ciprian Brisc) (1)

Una dintre cele mai interesante lucrări pe această temă prezentate la această manifestare este cea care a abordat rolul crucial al microbiotei în diferite patologii, în cadrul prelegerii „The 4th Organ of the Digestive



System“, bazată pe lucrarea scrisă și publicată de Prof. Dr. Antonio Gasbarrini și susținută de Dr. Francesco Franceschi. (1)

Aceasta a adus în prim plan prezența în intestinul persoanelor sănătoase a două clase importante de bacterii: Firmicutes și Bacteroidetes (reprezentând 80-90% din microbiota umană), dieta putând influența dezvoltarea uneia sau a altei clase. Astfel, dieta deficitară poate influența dezvoltarea Bacteroidetes, asociată cu o speranță de viață redusă, iar dieta echilibrată stimulează creșterea Firmicutes, ceea ce crește speranța de viață. În plus, a fost evidențiat rolul microbiotei în diverse afecțiuni, trecerea din starea de eubioză în cea de disbioză realizându-se prin pierderea echilibrului la nivelul florei intestinale. (2-5)

Alterarea calitativă și cantitativă a microbiotei apare ca urmare a acțiunii anumitor factori care pot influența permeabilitatea intestinală: activitatea sportivă intensă, stresul, anumite alimente, o influență negativă având și consumul de alcoolul și de îndulcitori artificiali. (6-10)

Implicarea microbiotei în numeroase afecțiuni este certă, printre acestea numărându-se: gastroenterita acută, peritonita bacteriană, alergiile alimentare, boala celiacă, insuficiența renală, bolile autoimune, arsurile și traumatismele, boala diverticulară, encefalopatia hepatică, sindromul de intestin iritabil, suprapopularea bacteriană intestinală.

La marea majoritate a pacienților cu sindrom de intestin iritabil, suprapopularea bacteriană intestinală reprezintă factorul cauzal principal. În cazul distribuției normale a florei intestinale bacteriene, regiunea majoră de fermentație și producere de gaz este doar la nivelul colonului, pentru glucidele ușor digerabile realizându-se digestia și absorbția completă la nivelul intestinului subțire.

La pacienții cu suprapopulare bacteriană intestinală, flora saprofită care a migrat în amonte mărește considerabil regiunea majoră de fermentație și producere de gaz inclusiv în ileon și jejun, rezultând o cantitate mai mare de gaze la nivel intestinal responsabilă de simptome precum balonare, meteorism, flatulență, creșterea eliminărilor de hidrogen/metan în aerul expirat, alături de alte efecte precum producerea inflamației locale și a reacțiilor imunologice caracteristice care au drept consecință, pe de o parte, alterarea secreției intestinale de serotonină cu apariția tulburărilor de tranzit consecutive, iar pe de altă parte, creșterea secreției intestinale de substanță



P responsabilă de creșterea sensibilității intestinale și apariția durerilor abdominale. (11)

Astfel, la pacienții cu sindrom de intestin iritabil, folosirea unui antibiotic neabsorbabil intestinal cu spectru larg care să nu dezvolte rezistență specifică de durată reprezintă tratamentul etiologic ideal.

Antibioticele neabsorbabile (Rifaximina- $\alpha$ ) reprezintă cea mai bine cotate soluție terapeutică cauzală, cu un nivel înalt de evidență pentru un pacient cu sindrom de intestin iritabil, conform Colegiului American de Gastroenterologie. (12,13)

Foarte important, în prezentarea respectivă, Dr. Franceschi a subliniat faptul că Rifaximina- $\alpha$  este un modulator al microbiotei intestinale, care nu alterează compoziția acesteia, acționând printr-un efect metabolomic, reușind să stimuleze creșterea bacteriilor benefice, precum Lactobacillus, cu un efect pozitiv asupra pacienților cu sindrom de intestin iritabil. (14)

O altă lucrare extrem de interesantă și actuală a fost cea susținută de Dr. Arun Sanyal, important nume al gastroenterologiei americane și mondiale, care a punctat ultimele noutăți cu privire la clasificarea encefalopatiei hepatice, cele mai recente tendințe clasificând afecțiunea în două categorii mari (COVERT = compensată, OVERT = decompensată). De asemenea, a fost subliniată importanța problemei prin prisma unei scăderi dramatice a speranței de viață la acești pacienți netratați corespunzător (42% la 1 an și 23% la 3 ani), similară cu cea de la afecțiunile oncologice. (15)

A urmat o trecere în revistă a principiilor de diagnostic, noutatea fiind reprezentată de testul STROOP, cel mai la modă test folosit în prezent în anumite clinici de profil din SUA, reprezentat de o aplicație iPhone care măsoară timpul de reacție al pacientului, putându-se

pune astfel un diagnostic cert de encefalopatie hepatică și la pacienții fără manifestări clinice (encefalopatie hepatică minimă). (16)

Dar de ce este important să diagnosticăm și să tratăm acești pacienți? Deoarece pacienții cu encefalopatie hepatică minimă au un risc mare de a dezvolta encefalopatie hepatică manifestă, cu repercusiuni negative importante asupra ratei de supraviețuire și asupra calității vieții. Astfel, atât la pacienții cu encefalopatie hepatică de tip OVERT, cât și la cei cu encefalopatie hepatică de tip COVERT, diagnosticul și tratamentul sunt esențiale. (15,16)

Printre obiectivele tratamentului pacienților cu encefalopatie hepatică se află: trecerea de la OVERT la COVERT, păstrarea pentru cât mai mult timp a stării de COVERT, prevenirea recurențelor și creșterea calității vieții, toate acestea realizându-se prin scăderea amoniemiei, hiperamoniemia fiind cvasiprezentă la acești pacienți. Deoarece principala sursă de amoniac la acești pacienți este flora saprofită intestinală (speciile *Proteus* și *Klebsiella*), folosirea unui antibiotic specific intestinal neabsorbabil bactericid cu spectru larg, care nu dezvoltă rezistență specifică de durată este absolut necesară. (17)

Rifaximina- $\alpha$  este singura moleculă care a dovedit scăderea ratei de recurență la pacienții cu encefalopatie hepatică prin scăderea concentrației de amoniac din sânge, administrată în doză de minimum 1.100 mg/zi în trei prize în tratament continuu. Acest lucru este în conformitate cu ghidurile actuale de management al encefalopatiei hepatice, care prevăd antibioticele neabsorbabile (Rifaximina- $\alpha$ ) drept una din principalele măsuri terapeutice. (18)

În plus, într-un articol publicat recent în *Journal of Gastroenterology and Hepatology* se arată că, prin

reducerea producției de amoniac, Rifaximina- $\alpha$  reusește să scadă semnificativ și alte complicații precum hemoragia variceală, peritonita bacteriană spontană și sindromul hepatorenal la pacienții cu ciroză hepatică. Însă aceste rezultate se pot obține doar dacă administrarea de Rifaximina- $\alpha$  se face în mod continuu pe perioadă nedeterminată, riscul de recurență fiind de 5 ori mai mic la acești pacienți față de cei cu tratament ciclic. (19,20)

Nu în ultimul rând, una din cele mai puternice afirmații de la acest simpozion este că Rifaximina- $\alpha$  crește rata de supraviețuire cu aproape 50% dacă este administrată în doză de 1.200 mg/zi în tratament continuu timp de 5 ani! (19)

Și pentru că Rifaximina- $\alpha$  a dovedit că aduce atâtea beneficii pacienților din toată lumea, aceasta a primit în Germania în 2013 echivalentul Premiului Nobel în domeniul farmaceutic, și anume **Premiul Galenus**. Acesta reprezintă recunoașterea supremă în domeniul cercetării și dezvoltării și atestă valoarea terapeutică în encefalopatia hepatică. De asemenea, în 2014 NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) recomandă pentru prima dată în ultimii 30 de ani un produs pentru tratamentul encefalopatiei hepatice: Rifaximina- $\alpha$ . (21,22)

Astfel, precum afirma Scarpignato într-un studiu, „**Rifaximina- $\alpha$**  are aproape toate caracteristicile antibioticului «ideal» pentru tractul gastrointestinal. Toate aceste cercetări în curs de desfășurare indică în mod clar faptul că pentru acest antibiotic interesant nu a fost scris încă ultimul capitol; putem concluziona în acest moment cu toții că **Rifaximina- $\alpha$**  este o moleculă versatilă cu reale beneficii pentru pacienții cu sindrom de intestin iritabil, encefalopatie hepatică, cu perspective importante și în alte patologii, fiind un **antibiotic cu efect eubiotic**.

## BIBLIOGRAFIE

1. Al XXXIV-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. Carte de Program 2015.
2. Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007 449:811-818.
3. Ley R.E., Hamady M., Lozupone C., Turnbaugh P.J. Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. *Science* 20 June 2008; Vol. 320 no. 5883 pp. 1647-1651.
4. Tap J., Mondot S., Levenez F. et al. Towards the Human Intestinal Microbiota Phylogenetic Core. *Environ. Microbiol.* 2009; 11:2574-84.
5. Ottman N., Smidt H., de Vos W. M., Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front. Cell. Inf. Microbio.* 2:104 10.3389/fcimb.2012.00104.
6. Lambert, G. P. Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. *J. Anim. Sci.* 2009. 87 (E. Suppl.): E101.–E108.
7. Farhadi A., Banan A., Fields J., Keshavarzian A. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003, 18, 479–497.
8. Shimizu K., Sato M., Zhang Y., Kouguchi T. Molecular size of collagen peptide reverses the permeability of Caco-2 cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74, 1123-1125.
9. Szabo G., Bala S., Petrasek J., Gattu A. Gut-Liver Axis and Sensing Microbes. *Dig Dis.* 2011 Apr; 28(6): 737-744.
10. Suez J et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut

- microbiota. *Nature*. 18 Sept. 2014. doi:10.1038/nature13793.
- 11. Lin H.C. et al.** Small Intestinal Bacterial Overgrowth A Framework for Understanding Irritable Bowel Syndrome. *JAMA*, August 18, 2004, Vol. 292, No. 7 (Reprinted).
- 12. American College of Gastroenterology.** Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:S2-S26.
- 13. Weinberg D. et al.** American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147:1146-1148.
- 14. Franceschi F. et al.** Gut-Liver interaction in the development of gastrointestinal and liver diseases (studiu în desfășurare).
- 15. Bustamante J., Rimola A., Ventura P.J.** Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999; 30:890-895.
- 16. Bajaj J.S.** Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31, 537-547.
- 17. Riordan S.M., Williams R.** Gut Flora and Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis, *N Engl J Med*, 2010, 362; 12.
- 18. Sanyal A.J. et. al.** Rifaximin- $\alpha$  Decreases Venous Ammonemia Concentrations and Time-Weight Average Ammonemia Concentrations Correlate with Overt Hepatic Encephalopathy as Assessed by Conn Score in a 6-Month Study. *J Hepatol* 2010; 52:S84.
- 19. Vlachogiannakos et al.** Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis, *J Gastroenterol Hepatol* 28, 2013,450-455.
- 20. Smira G., Gheorghe L. et al.** Chronic administration of Rifaximin- $\alpha$  for the Maintenance of Remission of Hepatic Enecephalopathy in a 6 Month Study. *Gut* 2010; 59 Sup.III: A55-A56.
- 21.** <http://www.prixgalien.com/en/>.
- 22.** <https://www.nice.org.uk>.
- 23. Scarpignato C. et al.** Rifaximin, a Poorly Absorbed Antibiotic: Pharmacology and Clinical Potential. *Chemotherapy* 2005; 51(suppl 1):36-66.