

**RIFAXIMINA E MALATTIA DIVERTICOLARE:
POSITION PAPER DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI GASTROENTEROLOGIA (SIGE)**

Rosario Cuomo ¹, Giovanni Barbara ², Bruno Annibale ³

¹Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University, Napoli, Italy

²Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

³Medical-Surgical and Translational Medicine Department, Sapienza University, Rome, Italy

Il trattamento della malattia diverticolare (MD) è significativamente migliorato nel corso degli ultimi anni, anche se molti aspetti rimangono ancora da chiarire. Il trattamento di questa condizione rappresenta una parte importante della pratica clinica del gastroenterologo come sottolineato nelle ultime linee guida nazionali ed internazionali. Generalmente, in questa condizione il trattamento antibiotico si pone come obiettivo il miglioramento dei sintomi e la prevenzione delle complicanze. In Italia l'antibiotico non assorbibile rifaximina, è uno dei farmaci più frequentemente usati in questa condizione e rappresenta un punto di riferimento nel trattamento della MD sintomatica. Questo *position paper* si pone come obiettivo di illustrare le evidenze disponibili riguardo l'uso dell'antibiotico non assorbibile rifaximina della MD.

Scenari clinici della malattia diverticolare

La MD rappresenta la quinta più importante patologia gastrointestinale in termini di costi nei paesi occidentali. La MD può interessare pazienti di tutte le età, la sua prevalenza aumenta con l'età ma si può presentare nella forma complicata in pazienti più giovani.

Nella maggior parte dei casi i diverticoli colici rimangono asintomatici (diverticolosi) mentre il 20% dei pazienti sviluppa sintomi incluso dolore addominale ricorrente, gonfiore e alterazione dell'alvo (malattia diverticolare sintomatica). Circa il 4% dei pazienti sviluppa una diverticolite acuta.

E' possibile classificare la MD in quattro stadi clinici: stadio I, caratterizzato dal progressivo sviluppo dei diverticoli; stadio II, il paziente con diverticoli rimane asintomatico (diverticolosi); stadio III, il 20% degli individui con diverticoli sviluppa sintomi incluso il dolore addominale e alterazione dell'alvo (malattia diverticolare sintomatica non complicata –SUDD), spesso indistinguibili dalla sindrome dell'intestino irritabile; stadio IV, il 4% dei pazienti sviluppa la malattia diverticolare complicata, inclusa la diverticolite. La figura 1 mostra i possibili scenari

clinici in pazienti con MD illustrando la possibile storia naturale e stimando la prevalenza di ogni stadio. E' importante ricordare che questa classificazione non implica una obbligatoria progressione per il paziente da uno stadio e l'altro.

In considerazione dell'importante impatto della MD e in particolare degli episodi acuti, vengono impiegate strategie terapeutiche finalizzate alla prevenzione del primo episodio di diverticolite (prevenzione primaria) e della sua recidiva (prevenzione secondaria). Tuttavia l'efficacia a lungo termine di questa strategia terapeutica rimane da determinare.

Rifaximina

La rifaximina è stata autorizzata in Italia nel 1985 per il trattamento di diverse malattie gastrointestinali, in particolare la diarrea acuta batterica e l'encefalopatia epatica. L'ampio spettro di attività antimicrobica, il mancato assorbimento sistemico, e le alte concentrazioni fecali hanno orientato l'attività di questo farmaco verso il tratto gastrointestinale. La rifaximina è definita come antibiotico non-aminoglicosidico semisintetico derivato dalla rifamicina ed esercita i suoi effetti antibiotici attraverso l'inibizione della sintesi di RNA batterico tramite il legame irreversibile alla subunità α del DNA batterico RNA polimerasi dipendente. La rifaximina esercita la propria attività attraverso una serie di meccanismi che vanno oltre l'attività antimicrobica tipica degli antibiotici, ovvero: a) l'inibizione della crescita batterica nel piccolo intestino con concentrazioni minime inibenti (MIC moderate) e nel colon con un bassa MIC b) aumento della resistenza alle infezioni batteriche; c) effetto modulatore su alcune specie di batteri considerate benefiche nell'intestino, compresa la crescita dei lattobacilli e bifidobatteri (*effetto eubiotico*); d) la modulazione del metabolismo batterico, incluso un incremento degli acidi grassi saturi e insaturi ed un aumento dei prodotti finali del metabolismo dei carboidrati; e) attività anti-infiammatoria, esercitata principalmente attraverso l'attivazione del recettore PXR.

In quest'ambito un ruolo importante è determinato dall'effetto eubiotico della rifaximina che rappresenta un valore aggiunto interessante per la sua attività antibiotica. E' stato dimostrato che, nonostante la composizione complessiva della flora intestinale non sia influenzata dalla rifaximina, tuttavia è stata riscontrata la crescita di batteri benefici, come bifidobatteri e lattobacilli.

Queste caratteristiche fanno sì che la rifaximina sia impiegata in diverse condizioni cliniche come: le infezioni enteriche di tenue e del colon, nella sindrome da sovracrescita batterica del tenue, nella sindrome dell'intestino irritabile e nella encefalopatia epatica.

Dosaggio, modalità d'uso e sicurezza.

Negli studi disponibili riguardanti il trattamento della MD, la rifaximina è impiegata in modalità differenti: dosaggi diversi (ad esempio tra 400 mg a 800 mg), somministrazione continua o ciclica (7-10 giorni al mese), da sola o in associazione con altri trattamenti (più comunemente fibra). L'uso della terapia ciclica è supportato da lavori precedenti che mostrano come in volontari sani, dopo 5 giorni di trattamento ad una dose di 800 mg/die, l'inibizione di microbiota fecale è limitata alle prime due settimane dopo il trattamento e successivamente recupera gradualmente.

L'efficacia della somministrazione ciclica a lungo termine della rifaximina nella SUD è stata valutata in diversi lavori a lungo termine (12-24 mesi), tuttavia ulteriori studi per determinare i dosaggi e la durata dei cicli di trattamento sono necessari.

Da non sottovalutare è la considerazione del profilo di sicurezza, soprattutto alla luce del fatto che la rifaximina è un antibiotico che può teoricamente aumentare il rischio di resistenza antibiotica. Diversi studi hanno dimostrato che la rifaximina ha un elevato profilo di sicurezza in virtù di: a) un assorbimento sistemico trascurabile; b) rara mutazione cromosomica batterica; c) rapida scomparsa di ceppi batterici resistenti entro 12 settimane dopo la sua sospensione.

Tenendo conto dei meccanismi farmacologici, i significativi risultati clinici in diverse patologie gastrointestinali, e il profilo di sicurezza della molecola, la rifaximina è un farmaco ampiamente utilizzato nella gestione della MD.

1. *La diverticolosi colica dovrebbe essere trattata con la rifaximina?*

La diverticolosi colica è determinata dalla mera presenza di diverticoli in assenza di sintomatologia gastrointestinale, in particolare la presenza di dolore addominale. Generalmente il riscontro di diverticoli avviene in corso di indagini strumentali, come la coloscopia o la TC, eseguite per altre indicazioni, come in corso di screening del cancro del colon-retto. In pazienti con diverticolosi colica non esiste al momento un'indicazione all'utilizzo di farmaci, inclusa la rifaximina, né per la prevenzione dei sintomi né per la primaria della diverticolite. Infatti: a) non sono disponibili studi randomizzati controllati, né studi aperti, che valutano l'efficacia della rifaximina in questi contesti; b) studi epidemiologici mostrano che non più del 4% dei pazienti con diverticolosi sviluppa una diverticolite. Sorprendentemente, una survey italiana di medici di medicina generale, mostra che circa il 51% dei pazienti con diverticolosi sia in terapia ciclica con rifaximina per la prevenzione primaria della diverticolite acuta. Questo sottolinea il divario importante tra medicina basata sull'evidenza e quanto accade nella pratica clinica nel nostro paese.

2. *La rifaximina è efficace nel ridurre i sintomi in pazienti affetti da SUDD?*

Due revisioni sistematiche della letteratura, una delle quali con meta-analisi, supportano l'utilità della rifaximina nel trattamento della SUDD, tuttavia ulteriori studi randomizzati controllati verso placebo sono necessari. Nella meta-analisi disponibile si evince che il regime terapeutico utilizzato sia determinato dall'uso di rifaximina a cicli (400 mg bid per 7 giorni al mese) con l'aggiunta di fibre dietetiche (20gr/die) o supplementate (glucomannano 2-4 mg/die). E' stato dimostrato che la rifaximina, insieme alle fibre, è più efficace rispetto alle sole fibre nell'ottenere un miglioramento sintomatologico, sia dopo 12 che dopo 24 mesi. Inoltre, il 64% dei pazienti trattati con rifaximina e fibre sono asintomatici dopo un anno di terapia, rispetto al 34.9% di pazienti trattati con la sola fibra. La differenza del tasso stimato per il miglioramento dei sintomi è del 29% (rifaximina vs controllo; 95% CI:24.5-33.6; $p < 0.0001$; NNT=3). Estendendo la ricerca bibliografica fino a settembre 2016, dopo la pubblicazione della sopracitate revisioni sistematiche, è stato pubblicato un solo studio. Questo è uno studio osservazionale eseguito su pazienti ambulatoriali, che ha valutato 1003 pazienti trattati con cicli di rifaximina (400 mg bid per 7-10 giorni al mese) nel corso di un follow-up limitato a solo 3 mesi. Questo studio conferma gli effetti positivi della rifaximina sui sintomi gastrointestinali, con un buon profilo di sicurezza farmacologica.

In accordo con la Consensus e le Linee guida italiane è stato suggerito, con un grado accettabile di evidenza (2B) e un sufficiente grado di raccomandazione (2B), che cicli di rifaximina e fibre possano essere utilizzati nel trattamento della SUDD fino a due anni.

Comunque la superiorità della rifaximina rispetto alle fibre dietetiche o alla supplementazione con fibre dovrebbe essere ulteriormente verificata, al fine di rafforzare il grado di evidenza della raccomandazione. Peraltro dopo due anni di trattamento i costi e l'efficacia di questo regime terapeutico rimangono da verificare; sarebbe opportuno identificare i sotto-gruppi di pazienti, i dosaggi, la durata e l'associazione terapeutica ottimale (fibre o probiotici) al fine di ottenere una raccomandazione basata su una più forte evidenza.

Raccomandazione condizionale, qualità dell'evidenza moderata

3. *Quale è il ruolo della rifaximina nella prevenzione primaria della diverticolite?*

Una meta-analisi suggerisce la potenziale utilità del trattamento con rifaximina nella prevenzione della diverticolite. In letteratura sono disponibili quattro RCT, uno solo dei quali condotto in doppio cieco, che valutano la capacità della rifaximina (con supplementazione di fibre) nel prevenire diverticolite acuta in pazienti con malattia

diverticolare. Nella meta-analisi che analizza un totale di 1660 pazienti, si è osservata una differenza nel tasso stimato nel gruppo di trattamento del -2% (95% CI: -3.4 a -0.6%; $p = 0.0057$), con un NNT di 50 pazienti. Considerando l'unico studio in doppio cieco randomizzato verso placebo dove la rifaximina (400 mg bid per 7 giorni al mese) associata al glucomannano (2 gr/die), è stata confrontata con il glucomannano, è stato dimostrato che entrambi i regimi sono stati ugualmente efficaci nel prevenire la diverticolite acuta, che si è verificata nel 2.4% dei pazienti in entrambi i bracci dello studio.

Un'altra revisione sistematica della letteratura, che cumula sia dati provenienti da studi clinici controllati con placebo e non, ha mostrato che il tasso di diverticolite acuta è significativamente meno frequente nei pazienti trattati con rifaximina più supplementazione di fibre rispetto alla sola fibra [11/970 (1.1%) vs 20/690 (2.9%) ($p = 0.012$)]. In base a questi risultati, in un anno il NNT per prevenire un attacco di diverticolite acuta con la rifaximina più supplementazione di fibre è pari a 57. L'elevato NNT, insieme al basso numero di RCT disponibili, sottolinea la necessità di effettuare più ampi studi randomizzati controllati con placebo, al fine di giustificare l'utilizzo di questo regime terapeutico nella pratica clinica quotidiana. Di conseguenza l'utilizzo della rifaximina con supplemento di fibre è considerata più efficace rispetto alla sola fibra nel prevenire la diverticolite acuta, ma con un vantaggio terapeutico basso.

Raccomandazione condizionale, qualità dell'evidenza bassa

4. *Quale è il ruolo della rifaximina nella prevenzione secondaria della diverticolite acuta?*

Al momento non sono disponibili meta-analisi che affrontano questo problema. Nella nostra ricerca sistematica sono stati identificati 4 studi. Il primo studio confronta l'efficacia della terapia combinata con rifaximina e mesalazina rispetto alla sola rifaximina e dimostra che la terapia combinata è più efficace della sola rifaximina nel miglioramento dei sintomi e nella prevenzione secondaria della diverticolite ricorrente. Un secondo studio multicentrico, randomizzato, aperto ha valutato l'efficacia della rifaximina (in aggiunta ad una dieta ricca di fibre) nella prevenzione secondaria di diverticolite acuta. La recidiva della diverticolite si è verificata nel 10.4% dei pazienti trattati con rifaximina più fibre rispetto al 19.3% dei pazienti trattati con la sola fibra da sola ($p = 0.033$). Un terzo studio aperto, con 24 mesi di follow-up ma senza valutazione degli effetti collaterali, ha mostrato che la recidiva di diverticolite acuta si verifica rispettivamente nel 25% e 5% dei pazienti.

Infine, l'ultimo è uno studio aperto, presentato in forma di abstract, che mette a confronto una dose elevata di mesalazina (2.4g/die per 10 gg al mese) più probiotico a cicli, verso

rifaximina a cicli mensili più probiotico (800 mg/die per 10 giorni al mese). La recidiva di diverticolite, diagnosticata tramite TC, è significativamente meno frequente nel gruppo che ha assunto rifaximina rispetto al gruppo che ha assunto mesalazina.

Pertanto, anche se i dati disponibili suggeriscono che la somministrazione ciclica di rifaximina potrebbe essere di utile nel prevenire le recidive di diverticolite acuta, non possiamo non prendere in considerazione i seguenti problemi: a) limitazioni metodologiche degli studi; b) l'eterogeneità dei regimi terapeutici impiegati; c) il basso numero di pazienti reclutato; d) il disegno in aperto degli studi condotti, sottolineando la necessità di ulteriori studi randomizzati e controllati. In base alle evidenze disponibili, al momento non è possibile raccomandare l'utilizzo della rifaximina nella prevenzione secondaria di diverticolite acuta.

Raccomandazione condizionale, qualità dell'evidenza molto bassa

5. *Qual è il ruolo della rifaximina nel trattamento della diverticolite acuta non complicata?*

Nella pratica clinica gli antibiotici sistemici sono ampiamente utilizzati nella gestione della diverticolite acuta. Tuttavia, tre revisioni sistematiche della letteratura non riportano un evidente beneficio della terapia antibiotica nella diverticolite acuta non complicata rispetto al digiuno e alla terapia di supporto. In considerazione del limitato effetto degli antibiotici, è stato suggerito che la diverticolite acuta sia una condizione infiammatoria piuttosto che infettiva. Inoltre, l'uso di antibiotici sistemici è associato ad un incremento dei costi, eventi avversi, reazioni allergiche e fenomeni di resistenza antibiotica.

Un recente studio osservazionale ha confrontato l'efficacia degli antibiotici rispetto all'osservazione clinica nel corso di un primo episodio di diverticolite acuta non complicata. 528 pazienti sono stati inclusi con un tempo mediano di ricovero di 14 giorni nel braccio di osservazione e 12 giorni per la strategia di trattamento antibiotico, con un Hazard Ratio per la guarigione di 0.91 (limite inferiore di 1-sided 95% CI 0.78; p=0.151). Nessuna differenza significativa è stata riportata tra i due gruppi riguardo gli endpoint secondari: diverticolite complicata, diverticolite ricorrente, la resezione del sigma, riospedalizzazione, eventi avversi e mortalità. Solo la degenza ospedaliera è risultata significativamente più breve nel gruppo di osservazione (2 verso 3 giorni; p=0.006). È importante sottolineare che i dati attuali sono di qualità media e le raccomandazioni potrebbero variare alla luce di ulteriori studi. Si consiglia di evitare l'uso di antibiotici nel trattamento della diverticolite acuta non complicata dal momento che questo approccio non può migliorare gli esiti di malattia a breve e lungo termine come già suggerito dalle linee guida nazionali e internazionali. Nella

presente revisione sistematica non sono stati identificati studi riguardo l'uso della rifaximina durante la diverticolite acuta, quindi l'utilizzo in questa condizione non è attualmente indicato.

Conclusioni

Nella diverticolosi colica (mera presenza di diverticoli in pazienti senza dolore addominale) al momento non emerge un razionale terapeutico riguardo l'uso dei farmaci, tra i quali la rifaximina, per la prevenzione primaria della diverticolite, e l'utilizzo della rifaximina in quest'ambito dovrebbe essere evitato. L'uso ciclico della rifaximina, in associazione con l'assunzione di fibre, è sicuro ed efficace per il trattamento della SUDD anche se il costo-efficacia del trattamento a lungo termine (più di 2 anni) rimane da determinare. L'uso della rifaximina in associazione alle fibre nella prevenzione della recidiva della diverticolite è promettente, ma il basso vantaggio terapeutico sottolinea la necessità ulteriori e robusti trial clinici controllati. Infine nessuna evidenze è disponibile sull'efficacia del trattamento con rifaximina nella diverticolite acuta non complicata e il suo utilizzo in quest'ambito dovrebbe essere evitato (tabella).

Bibliografia

Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:902-10.

Binda GA, Cuomo R, Laghi A, et al. Italian Society of Colon and Rectal Surgery. Practice parameters for the treatment of colonic diverticular disease: Italian Society of Colon and Rectal Surgery (SICCR) guidelines. *Tech Coloproctol*. 2015;10:615-26.

Cianci R, Frosali S, Pagliari D, et al. Uncomplicated diverticular disease: innate and adaptive immunity in human gut mucosa before and after rifaximin. *J Immunol Res* 2014;2014:696812.

Cuomo R, Barbara G, Pace F et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterol J*. 2014; 5: 413-42.

Festa V, Papi C, Chiesara F, et al. Modifying the clinical history of recurrent diverticulitis: a pragmatic trial with Mesalazine (M) or Rifaximin (R). *Gastroenterology*. 2015; 148:S332

Herbert L DuPont MD. Biologic properties and clinical uses of rifaximin, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*.2011; 12: 293-302

Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, et al. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 652-61.

Lanas A, Ponce J, Bignamini A, et al. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 104-9

Maconi G, Barbara G, Bosetti C, et al. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1326-38.

Rose J, Parina RP, Faiz O, et al. Long-term Outcomes After Initial Presentation of Diverticulitis. *Ann Surg*. 2015 ; 262:1046-53.

Shahedi K, Fuller G, Bolus R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 12: 1609-13.

Spiller RC. Changing views on diverticular disease: impact of aging, obesity, diet, and microbiota. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 ; 27:305-12.

Stallinger S, Eller N, Högenauer C. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126:9-14.

Strate LL, Peery AF, Neumann I. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Acute Diverticulitis. *Gastroenterology.* 2015;149: 1950-1976.

Strate LL, Modi R, Cohen E, et al. Diverticular disease as a chronic illness evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol .* 2012; 107, 1486–1493.

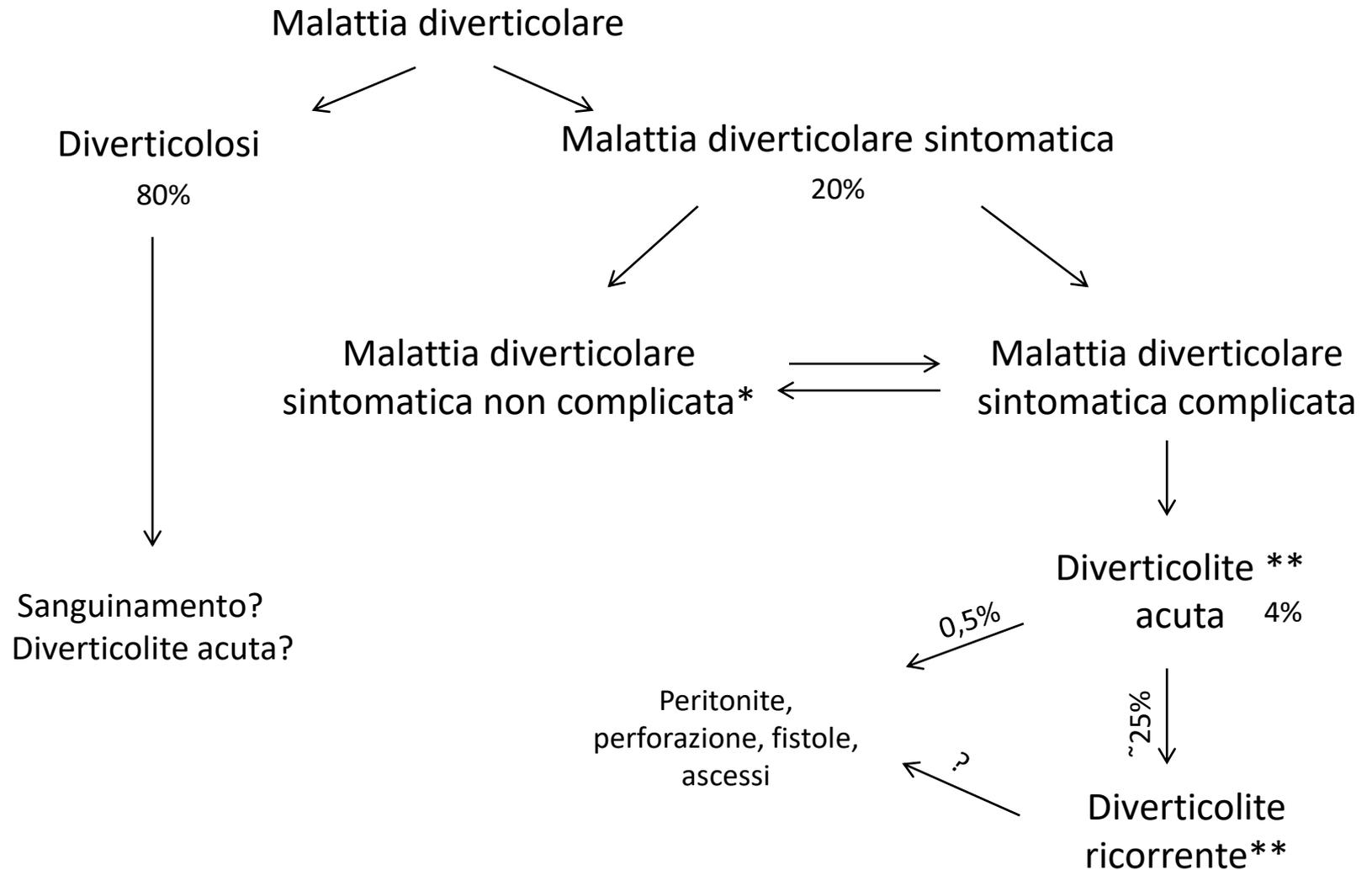
Tursi A, Brandimarte G, Daffinà R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Dig Liver Dis* 2002; 34:510-5.

Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM. Effectiveness of different therapeutic strategies in preventing diverticulitis recurrence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:342-8.

Rifaximina e malattia diverticolare: evidenza attuali

	Suggerimento	Regime terapeutico	Livello di evidenza**	Grado di raccomandazione**
Diverticolosi	Nessuno	-	-	-
Malattia diverticolare sintomatica non complicata	+ supplementazione di fibre	Ciclico * 400mg b.i.d 12-24 mesi.	Moderato	Condizionale
Prevenzione primaria della diverticolite	+ supplementazione di fibre	Ciclico * 400mg b.i.d 12-24 mesi.	Basso	Condizionale
Secondary Diverticulitis prevention	Should be determined	Ciclico * 400mg b.i.d	Molto basso	Condizionale
Diverticolite acuta non complicata	Nessuno	-	-	-

*7-10 giorni al mese ** Guyatt G et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64:383-94



* Diagnosi differenziale con la sindrome dell'intestino irritabile

** Diagnosticata tramite TC