

Rifaximin (Colidimin®, Normix®, Xifaxan®)

“Antibiotikum der Zukunft” für die Reisediarrhoe?

M. Haditsch, Linz / Leonding (leonding@travelmed.at)

Programm

- Allgemeines
- Ätiologie der Reisediarrhoe
- Rifaximin und Reisediarrhoe
 - als Therapeutikum
 - als Prophylaktikum

Rifaximin hiess als Testsubstanz UAC06: semisynthetisches Derivat des Rifamycin
Auf Grund des Pyridoimidazo –Ringsystems ist UAC06 praktisch im Darm nicht absorbierbar

Pharmakokinetik

- Nach oraler Aufnahme wird weniger als 1% resorbiert.
- Bleibt unverändert im Darm. Es wird bis 5-6 Tage nach Ende der Administration ausgeschieden und erreicht vorher sehr hohe Konzentrationen im Stuhl: > 8.000mcg/g
- Auch bei längerer Applikation (10Tg) steigt der Resorptionsanteil nicht
- Biliäre und Harnausscheidung spielen keine Rolle
- Schleimhautläsionen z.B bei Shigellose oder entzündlichen Darmerkrankungen erhöhen die intestinale Resorption NICHT.
- Beeinflusst orale Kontrazeption und Midazolam nicht

Grundcharakteristika

Konzentrationen im Stuhl übersteigen in den meisten Fällen um ein Vielfaches die MIC90 der meisten pathogenen Bakterien (gram+ und gram- Anaerobier und Anaerobier)

Colidimin®: wichtige klinische Charakteristika

- Hervorragendes Sicherheitsprofil durch fehlende Resorption
- Breites antibakterielle Spektrum deckt die meisten gram+ und gram- Bakterien, sowohl aerob als auch anaerob ab.
- Keine Verwendbarkeit ausserhalb des GI-Traktes

Rifaximin: Indikationen

Intestinale bakterielle Infektionen:

akute infektiöse Enterokolitits

Reisediarrhoe

antibiotikaassoziierte Colitis

(bakterielle Überwucherung des Dünndarmes)

Hepatische Encephalopathie

Chronisch entzündliche Darmaffektionen (IBD)

(Prä-und postoperative Prophylaxe von Infektionskomplikationen in der Darmchirurgie)

Colondivertikulitis

Gabe

Erwachsene:

hepatische Enzephalopathie

- 2 TB (400 mg) 3 x tgl für 7-10 Tage*

Infektionsprophylaxe in der colorektalen Chirurgie

- 2 TB (400 mg) 2 x tgl. für 3-5 Tage vor der OP

Akute gastrointestinale Infektionen

- 2 TB (400 mg) 2 x tgl. für 3-5 Tage

Divertikulose, funktionelle Darmerkrankungen, entzündl. Darmerkrankungen (IBD)

- 2 TB (400 mg) 2 x tgl. für 7-10 Tage *

* **monatliche Therapiezyklen sind zulässig**

Kinder:

Hälfte der Erwachsenenendosis in allen Indikationen (auch als orale Suspension)

Rifaximin: Verträglichkeit im Rahmen der Therapiestudien

Über 2000 Patienten wurden behandelt. Das Risiko medikamentenassoziierter NW (nur milde und mittelschwere NW berichtet) lag bei 0,7 bis 2%.

Hauptnebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Tenesmen. In der überwiegenden Zahl nicht behandlungsbedürftig oder kausal für Therapieabbruch.

ANTIBIOTIKA UND REISEDIARRHOE (RD)

Therapie der Reisediarrhoe

Rifaximin (UAC06) Studien "Reisediarrhoetherapie"

alle Studien: multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebo- oder Vergleichspräparat

1: DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al.: UAC06: a non absorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea. Digestion 1998; 59: 708-714

2: DuPont HL, Jjang ZD, Ericsson CD, et al.: UAC06 versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized double-blind clinical trial. Clin Infect Dis 2001; 33: 1807-1815

3: Steffen R, Sack DA, Riopel L, et al.: Therapy of travelers' diarrhea with UAC06 on various continents. Am J Gastroenterol, 2003; 98:1073-1078

4: RFID3001: A randomized, double-blind, multi-center, comparative study of UAC06 vs. placebo vs. ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea due to enteropathogenic organisms. Internal Report

Antibiotika in Kombinationstherapien:

Loperamid plus Azithromycin: additiver Effekt durch Loperamid (Ericsson et al, JTM, 14, Issue 5, Page 312-319, Sep 2007)

Rifaximin und RD

Therapiestudien zeigen gute Ergebnisse, jedoch

- Keine hundertprozentige Wirksamkeit
- Explizite Wirkdefizite bei enteroinvasiven Keimen
- Regional unterschiedliche Wirksamkeit, manche Regionen nicht evaluiert (z.B. SO-Asien, Südamerika, Afrika)
- Verkürzt die TD mässig, reduziert die Stuhlfrequenz ebenfalls nur mässig
- Keine Daten über gleichzeitigen Gebrauch von Loperamid oder anderen Therapeutika
- Keine Interaktionsdaten mit Malariamedikamenten etc.

Reisediarrhoe prophylaxe - Schlussfolgerungen

- Keine Nebenwirkungen beobachtet
- 200mg/d dürften ausreichend sein, höhere Dosis verzögert TD-Ausbruch nur unwesentlich bei Therapieversagern
- Normale Darmflora bleibt bei Kurzzeitgabe weitgehend unverändert
- Prophylaxestudie (nur 1!) zeigt gute Ergebnisse, jedoch
- Auch keine hundertprozentige Wirksamkeit - Reduktion der Inzidenz gegen Placebo etwa 70%
- Regionale Wirksamkeit bis dato nicht evaluiert (nur Mexikodaten)
- Effekt von Rifa verschwindet rasch nach dem Absetzen
- Dauer der möglichen Gabe und ev. Nebenwirkungen bei Langzeitgabe nicht geklärt
- Keine Interaktionsdaten mit Malariamedikamenten oder eventuellen Dauermedikationen
- Pilzüberwucherung bei Langzeitgabe??

Zusammenfassung

PLUS

- ⊕ Sehr breites Spektrum in vitro
- ⊕ Keine nachhaltige Beeinträchtigung der normalen Darmflora
- ⊕ Kein *C.difficile* Risiko
- ⊕ Wirksamkeitsnachweis in der Therapie und Prophylaxe grundsätzlich gegeben
- ⊕ Verkürzt die Krankheitsdauer signifikant
- ⊕ Ist in der Prophylaxe wirksam
- ⊕ Kaum Resistenzgefährdung
- ⊕ Durch fehlende Resorption NW gut kalkulierbar

MINUS

Therapie:

- Schwache Wirkung bei enteroinvasiven Keimen
- Krankheitsverkürzung und Stuhlfrequenzreduktion schlechter als Cipro oder AZ + LP
- Nur wenige kontrollierte mikrobiologische Studien
- regional unterschiedliche Wirksamkeit
- Keine Interaktionsdaten mit Malariamedikation oder Loperamid

Prophylaxe:

- Im Vergleich mit anderen AB's nur durchschnittliche Wirksamkeit (cave: nur alte Daten für die anderen AB's), explizite Wirkdefizite bei enteroinvasiven Diarrhoen
- Nur Mexiko evaluiert
- Weder bestmögliche Dosis evaluiert noch Interaktionen mit div. Dauermedikamenten
- Einnahmedauer?
- Datenlage insgesamt nur sehr rudimentär, Indikationsstellung nicht angedacht
- Langzeitverträglichkeit