

# Rifaximin: hohe lokale antibiotische Wirkung im Gastrointestinaltrakt bei minimaler systemischer Bioverfügbarkeit

Müller-Löbnitz C\*

## Zusammenfassung

**Basisdaten:** Rifaximin ist ein lokal im Gastrointestinaltrakt wirksames Antibiotikum mit einem breiten Wirkspektrum und minimaler systemischer Bioverfügbarkeit. Von Rifampicin unterscheidet es sich nur durch eine zusätzliche Pyridoimidazolgruppe, die die gastrointestinale Resorption verhindert. Bei oraler Administration sind die Plasmaspiegel minimal und etwa 97 % der Dosis werden unverändert mit den Faeces ausgeschieden. Die im Stuhl nachgewiesenen Rifaximin-Konzentrationen liegen weit über den minimalen Hemmkonzentrationen für die relevanten pathogenen Erreger im Darm.

**Klinische Wirksamkeit:** Die schnelle und effektive Wirksamkeit von Rifaximin bei Reisediarrhö belegen mehrere klinische Studien. Außerdem ist Rifaximin bei akuter hepatischer Enzephalopathie der bisherigen Standardtherapie (Laktulose) mindestens ebenbürtig. Rifaximin eignet sich auch für die Dauertherapie bei hepatischer Enzephalopathie in Remission. In dieser klinischen Situation reduziert es die Anzahl von Durchbruchepisoden signifikant im Vergleich zu Placebo.

**Sicherheit und Resistenzentwicklung:** Rifaximin wird in der Regel gut vertragen. Theoretisch mögliche Resistenzentwicklungen spielen in der Praxis kaum eine Rolle.

**Schlüsselwörter:** Reisediarrhö · hepatische Enzephalopathie · Xifaxan · Rifaximin

## Einleitung

Maßgeschneiderte Arzneimittel, die mit 100 %iger Genauigkeit an ihren Wirkort gelangen, andere Organsysteme aber nicht negativ beeinflussen, sind das Ideal der modernen Arzneimittelforschung. Einige rezeptorselektive Wirkstoffe erfüllen diese Anforderung teilweise. Der überwiegende Teil der Pharmaka wirkt aber ziemlich unspezifisch, interagiert mit mehr als einem Rezeptor und die anzusprechenden Rezeptoren gibt es oft auch in anderen Organen als dem Zielorgan.

Die meisten Wirkstoffe werden auf dem Blutweg transportiert und erreichen je nach Verteilungskinetik die unterschiedlichsten Organe. Für lokale Behandlungen kommen lediglich die äußere und die innere Körperoberfläche, d.h. die Haut und der Gastrointestinaltrakt infrage. Hier gibt es kontrollierte Barrieren, die einige Arzneimittel passieren können, ins Blut

gelangen und systemisch wirken. Andere Stoffe wirken dagegen lokal, weil Haut oder gastrointestinale Schleimhaut für sie undurchdringlich sind. Bekannte Beispiele für eine lokale Wirkung im Magen/Darmtrakt sind das Ulkustherapeutikum Sucralfat oder das Kortikosteroid Budesonid.

Auch nicht gastrointestinally resorbierbare Antibiotika werden seit mehr als einem halben Jahrhundert klinisch eingesetzt. Die FDA ließ bereits 1952 Neomycin zu, im gleichen Jahr erschien auch die erste Arbeit über die Effekte dieses kaum resorbierbaren Aminoglykosids auf die Darmflora. Trotz aller Probleme blieben Aminoglykoside lange Zeit die nahezu einzige Option für eine lokale antibakterielle Therapie im Darm. Mit Rifaximin wurde vor kurzem ein schwer resorbierbares, zu einer anderen Substanzklasse gehörendes Antibiotikum in Deutschland eingeführt. Rifaximin stellt eine wichtige Bereicherung des therapeutischen Arsenal für die lokale Behandlung von Darminfektionen und der damit verbundenen Komplikationen dar. Diese Übersichtsarbeit präsentiert die Pharmakologie und die klinische Anwendung der Substanz.

\*Dieser Review basiert im Wesentlichen auf der Publikation von Karl-Uwe Petersen „Rifaximin: Ein lokal wirksames Antibiotikum für den Gastrointestinaltrakt“, Premium Selection, Medical Editions 2008, Reprint Publications, Köln

## Basisdaten

### Chemie

Rifaximin gehört wie auch Rifampicin und Rifabutin zur Gruppe der Rifamycine, deren erste Vertreter bereits vor 50 Jahren aus dem Bodenbakterium *Amycolatopsis mediterranei* (heute: *Streptomyces mediterranei*) isoliert wurden. Strukturell zeigt es große Ähnlichkeit mit Rifampicin (Abbildung 1). Es verfügt allerdings über eine zusätzliche Pyridoimidazolgruppe, durch die Rifaximin praktisch wasserunlöslich wird und daher kaum resorbierbar ist.

### Wirkmechanismus

Rifaximin bindet irreversibel an die  $\beta$ -Untereinheit der prokaryotischen DNA-abhängigen RNA-Polymerase. Auf diese Weise blockiert es die Enzymbindung an die DNA und verhindert den Beginn der Kettenbildung. Durch die Unterdrückung der RNA-Transkription wird die Proteinsynthese gehemmt. Da Rifaximin nicht mit der eukaryotischen Form der RNA-Polymerase interagiert, bleiben Säugetierzellen unbeeinflusst.<sup>1</sup> Die Wirkung von Rifaximin ist bakterizid.<sup>2</sup>

### Pharmakokinetik

Nach einer Einzeldosis von 400 mg Rifaximin wurde ein maximaler Plasmaspiegel von 1,2 ng/ml gemessen. Bei Einnahme nach einer Mahlzeit waren es 9,6 ng/ml.<sup>3</sup> Da diese minimalen Mengen mit einer Halbwertszeit von knapp 6 Stunden eliminiert wurden, ist keine Kumulation zu erwarten. Im Tierversuch wurden 80 – 90 % einer Dosis im Darm wiedergefunden, weniger als 0,2 % verteilten sich in Leber und Nieren, < 0,01 % in anderen Geweben.<sup>1</sup>

97 % einer oralen Rifaximin-Einzeldosis von 400 mg werden unverändert mit den Faeces ausgeschieden. Das spricht dafür, dass Rifaximin während der Darmpassage nicht metabolisiert wird. Nur 0,32 % der Dosis finden sich im Urin wieder.<sup>3</sup> Bei Shigellose-Patienten führte die dreitägige Behandlung mit täglich

200 mg Rifaximin zu einer maximalen Plasmakonzentration von 0,7 – 2,3 ng/ml ohne erkennbare Kumulation.<sup>4</sup>

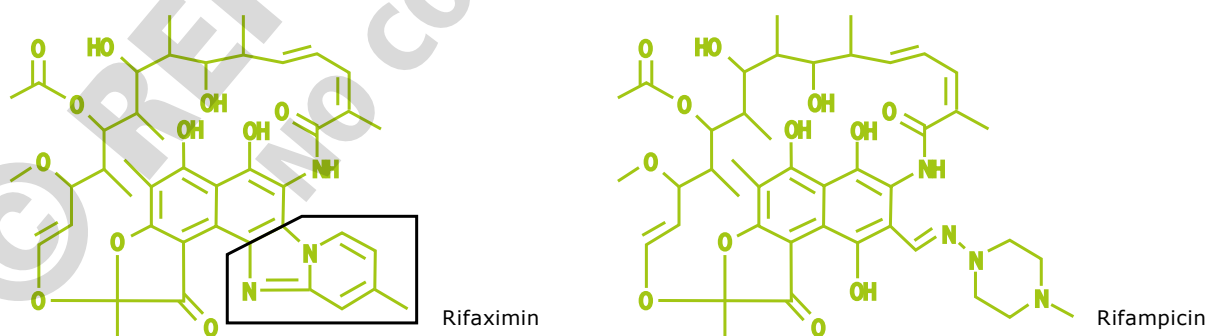
Da die ebenfalls sehr geringe Bioverfügbarkeit der Aminoglykoside bei lokalen Läsionen auf toxische Werte steigen kann (Neomycin ist deshalb bei ulzerativen Darmläsionen kontraindiziert), war es wichtig, die Rifaximin-Resorption bei leichter bis mittelstarker Colitis zu untersuchen. Wie bei gesunden Freiwilligen führten 400 mg Rifaximin zu vernachlässigbaren Harnkonzentrationen und eine Plasmakonzentration war bei den meisten Patienten nicht messbar.<sup>2,5</sup>

### Pharmakokinetische Interaktionen

In vitro hemmte Rifaximin über einen breiten Konzentrationsbereich (2 – 200 ng/ml) die verschiedenen Cytochrom P450-Isoformen (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) nicht. Inhibitionen des Phase-I-Metabolismus anderer Pharmaka sind also nicht zu erwarten. Wegen der geringen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$  etwa 2 ng/ml bei postprandialer Einnahme) würden jedoch selbst in vitro nachweisbare Hemmeffekte in vivo keine Rolle spielen. Eine CYP 3A4-Induktion (jedoch nicht von anderen CYP450-Isoformen) wurde zwar beobachtet, ist aber wegen der extrem niedrigen Plasmakonzentrationen klinisch bedeutungslos.<sup>6</sup>

Diese Einschätzung bestätigten zwei Probandenstudien. Dreimal täglich Rifaximin 200 mg, über drei bzw. sieben Tage per os beeinflussten die Pharmakokinetik von Midazolam (2 mg intravenös oder 6 mg oral) und seines Hauptmetaboliten nicht. Da Midazolam ein typisches Substrat von CYP 3A4 ist, spricht dieser Befund gegen eine Rifaximin bedingte Induktion intestinaler oder hepatischer CYP 3A4-Formen.<sup>7</sup>

In der zweiten Studie erhielten Frauen dreimal täglich 200 mg Rifaximin für drei Tage und anschließend einmalig 0,07 mg Ethinylestradiol (ein bekanntes CYP 3A4-Substrat) plus 0,5 mg Norgestimat. Rifaximin beeinflusste weder die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol noch die der beiden Norgestimat-



**Abbildung 1.** Chemische Struktur von Rifaximin (links) im Vergleich zu Rifampicin (rechts). Die schwarze Markierung hebt die Pyridoimidazolgruppe, die die gastrointestinale Resorption verhindert, hervor.

**Tabelle 1: Auswahl Rifaximin-empfindlicher Erreger**

Grampositive Erreger		Gramnegative Erreger	
Aerobier	Anaerobier	Aerobier	Anaerobier
Staphylokokkus aureus (Oxacillin-empfindlich und -unempfindlich)	Clostridium difficile	Escherischia coli (einschließlich enteroaggregative und enterotoxigene E. Coli)	Pseudomonas aeruginosa
Streptokokkus pyogenes	Clostridium spp.	Salmonella spp.	Vibrio cholerae
Enterokokkus faecalis	Peptococcus spp.	Shigella spp.	Bacteroides fragilis
Enterokokkus faecium Bacillus cereus	Peptostreptococcus spp.	Yersinia enterocolitica	Bacteroides spp.
		Proteus spp.	
			<b>Microaerophile</b>
			Campylobacter jejuni
			Helicobacter pylori

Hauptmetabolite.<sup>7</sup> Die Studie spricht ebenfalls gegen Interaktionen zwischen Rifaximin und CYP 3A4-Substraten.

Die Ethinylestradiol/Norgestimat-Interaktionsstudie lässt außerdem den Schluss zu, dass Rifaximin nicht in den enterohepatischen Östrogen-Kreislauf eingreift. Normalerweise spalten bakterielle Enzyme in den Darm sezernierte Glucuronid- oder Sulfatkonjugate wieder ab, sodass die Mutterverbindungen reabsorbiert werden können. Antibiotika mit Wirkungen auf die Darmflora können also zu niedrigeren Östrogenspiegeln führen. Die Veränderung der Darmflora im Rahmen einer dreitägigen Behandlung mit Rifaximin reicht offenbar für einen solchen Effekt nicht aus. Trotzdem wird geraten, in der Praxis vorsichtig zu sein und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen zu erwägen. Das gilt besonders bei Anwendung von Mikropillen mit einem Östrogengehalt von weniger als 50 µg. Eine bakterielle Enterokolitis beeinträchtigt aber bereits per se die Resorption oraler Kontrazeptiva und die Schutzwirkung dieser Medikamente kann schon aus diesem Grunde vermindert sein.

### Wirkpektrum

Rifaximin hat ein ähnliches Wirkpektrum wie Rifampicin: zahlreiche grampositive und gramnegative Aerobier and Anaerobier bei besonders guter Wirkung auf grampositive Kokken. Tabelle 1 zeigt eine Auswahl Rifaximin-sensitiver Bakterien. Außerdem sind Acinetobacter spp., Citrobacter spp., Enterobacter spp., Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella spp., Moraxella catarrhalis, Mycobacterium tuberculosis, Serratia spp., Staphylokokkus epidermidis, Streptokokkus pneumoniae, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi und Neisseria gonorrhoeae Rifaximin-empfindlich.<sup>6,8,9,10</sup>

### Resistenzentwicklung

Die Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien legen nahe, dass bei der Diarrhöbehandlung mit Rifaximin neu induzierte Resistenzen eher ungewöhnlich sind. In einer Synopsis von drei klinischen Studien veränderten sich die minimalen Hemmkonzentrationen während der 3- bis 5-tägigen Behandlungsdauer im Vergleich zu den Ausgangswerten nicht.<sup>3</sup> Grundsätzlich ist jedoch gegen Rifaximin eine rasche Entwicklung von Resistenzen möglich, vermutlich durch Einzelschrittmutation am Angriffspunkt von Rifaximin, der DNA-abhängigen RNA-Polymerase. In einer Probandenstudie wurden 30 – 90 % der untersuchten Stämme resistent.<sup>11</sup> Nach Behandlungsende sank die Resistenzrate jedoch binnen 1 – 2 Wochen auf unter 20 %, drei Monate nach Absetzen von Rifaximin waren keine resistenten Stämme mehr nachweisbar. Offensichtlich haben resistente Stämme gegenüber sensiblen Keimen keine Vorteile, sodass sie nach Ende der Rifaximin-Therapie rasch wieder in den Hintergrund treten.

Bei einer rationalen Antibiotikatherapie kommt es darauf an, die bakteriellen Erreger zuverlässig zu erreichen. Entscheidend dafür ist der Abstand zwischen minimaler Hemmkonzentration und der am Wirkort erzielbaren Konzentration des Antibiotikums. In einer Studie mit 39 Reisediarrhö-Patienten betrug diese Konzentration nach Abschluss einer 3-tägigen Behandlung mit täglich 800 mg Rifaximin durchschnittlich etwa 8000 µg/g (Abbildung 2).<sup>12</sup> Die Abbildung 3 zeigt die minimalen 90 %-Hemmkonzentrationen (MIC90) von Rifaximin für eine Reihe wichtiger Bakterien. 512 µg/g werden in keinem Fall überschritten. Das liegt weit unter der zu erwartenden Stuhlkonzentration von etwa 8000 µg/g.

### Klinische Wirksamkeit

Die MIC90 weiterer relevanter Erreger liegt in ähnlich niedrigen Bereichen: Propionibacterium parvum: 12,5 µg/g; Enterococcus faecalis: 8 µg/g; Yersinia enterocolitica: 25 µg/g.<sup>9</sup> Hervorzuheben ist die hohe Empfindlichkeit von Clostridium difficile (0,015 – 2 µg/g)<sup>9,16</sup>, die zu einer mit Vancomycin vergleichbaren Wirksamkeit führt.<sup>18,19</sup> Rifaximin ist deshalb in mehreren Ländern für die Behandlung der Clostridium-difficile-assoziierten Colitis zugelassen.<sup>19</sup> Rifaximin ist auch gegen bestimmte Protozoen aktiv.

In Bezug auf die bakterielle Enterokolitis ist die Untersuchung von Gomi et al.<sup>13</sup> besonders aufschlussreich. In dieser Studie betrug die MIC<sub>90</sub> 32 µg/g (Abbildung 4; 284 Isolate), was angesichts der Rifaximin-Stuhlkonzentration von etwa 8000 µg/g für eine ausgezeichnete In-vivo-Wirksamkeit spricht. Da Rifaximin über 90 % aller bakteriellen Verursacher der Reisediarrhö abdeckt (fast 80 % bei Berücksichtigung von Protozoen), sind die Erfolgsaussichten der Rifaximin-Behandlung einer bakteriellen Enterokolitis sehr gut.

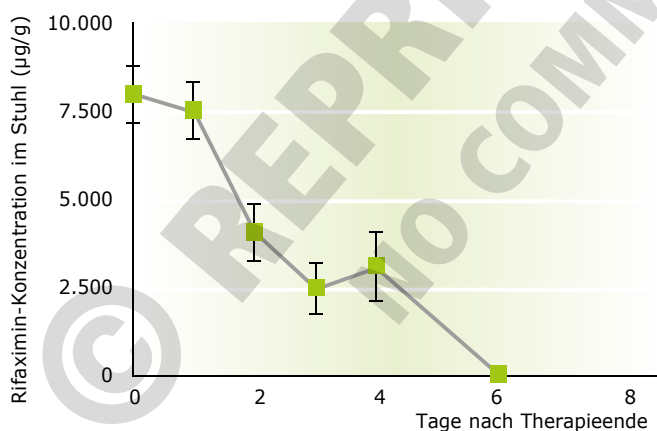
## Reisediarrhö

### Therapie

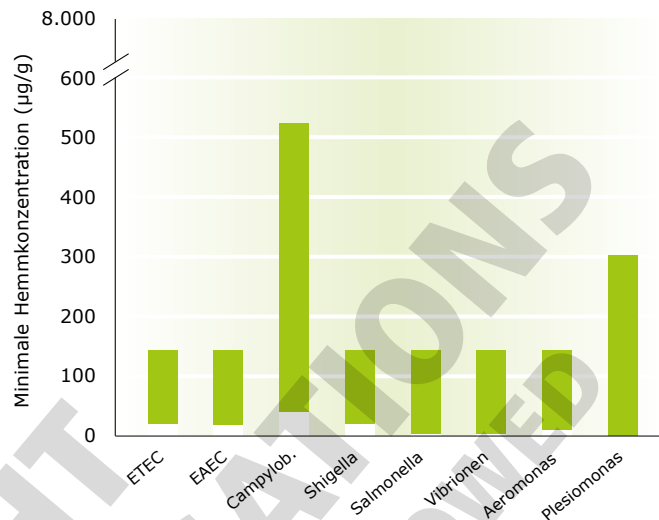
Drei größere kontrollierte Studien belegen die Effektivität von Rifaximin bei Reisediarrhö. Ein randomisierter Vergleich zwischen zweimal täglich 400 mg Rifaximin und zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin schloss 187 US-Amerikaner, die in Mexiko (n = 163) oder Jamaika (n = 24) eine Diarrhö entwickelten ein.<sup>20</sup> 93 Patienten erhielten Rifaximin, 94 Ciprofloxacin. Der wichtigste Erreger war E. coli, der in beiden Gruppen bei knapp 40 % der Patienten nachgewiesen wurde.

Rifaximin-Patienten setzten nach median 25,7 Stunden das letzte Mal einen ungeformten Stuhl ab, in der Ciprofloxacin-Gruppe erfolgte dies nach median 25,0 Stunden. Die Anzahl ungeformter Stühle war in beiden Gruppen vergleichbar. Bei 58 % der Rifaximin- und 64 % der Ciprofloxacin-Patienten besserte sich die Reisediarrhö innerhalb von 24 Stunden. Nach Einleitung der Behandlung waren die Symptome in beiden Gruppen vergleichbar. Es gab lediglich zwei Ausnahmen: Übelkeit war mit Rifaximin seltener als mit Ciprofloxacin (18 % vs. 34 %, p = 0,012), Tenesmen waren dagegen in den ersten 24 Stunden bei Rifaximin-Patienten häufiger (p = 0,016).

Eine doppelblinde Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von 600 mg und 1200 mg Rifaximin pro Tag mit Pla-



**Abbildung 2.** Stuhlkonzentration von Rifaximin nach Abschluss einer Behandlung mit Rifaximin (Mittelwerte ± Standardabweichungen; n = 39). Petersen K-U, nach Jiang ZD.<sup>12</sup>



**Abbildung 3.** Minimale Hemmkonzentrationen (MIC<sub>90</sub>) von Rifaximin für die häufigsten bakteriellen Reisediarrhö-Erreger. Die horizontale Linie bei 8000 µg/g gibt die im Stuhl bei Therapieende gemessene Rifaximin-Konzentration an.<sup>6,12,13,14</sup> Aufgetragen sind die höchste und niedrigste berichtete MIC<sub>90</sub>. Für Plesiomonas und Vibriolen fand sich nur eine Angabe. Die unteren Werte bei Salmonella und Vibriolen sind für eine gute graphische Darstellung zu klein. Für V. cholerae wurde eine MIC<sub>90</sub> von 2 – 4 µg/g berichtet.<sup>15</sup> ETEC: enterotoxigene E. Coli; EAEC: enteroaggregative E. Coli; Campylob.: Campylobacter jejuni; Vibriolen: Nicht-Choleraerregende Vibriolen; Aeromonas: Aeromonas hydrophila; Plesiomonas: Plesiomonas spp.

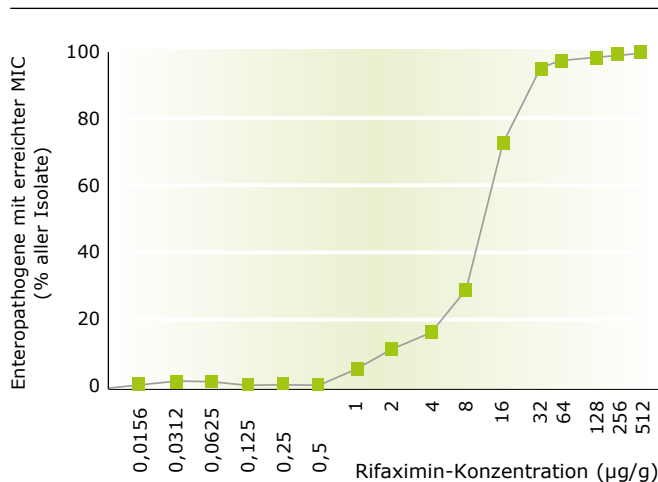
cebo bei erwachsenen Patienten mit akuter Reisediarrhö während einer Fernreise nach Antigua, Guatemala, Mexiko oder Kenia.<sup>21</sup> Die Behandlung erfolgte drei Tage lang, Rifaximin- bzw. Placebo wurden in drei täglichen Dosen verabreicht. Median setzten die Studienteilnehmer nach 32,5 Stunden (600 mg Rifaximin), 32,9 Stunden (1200 mg Rifaximin) und 60,0 Stunden (Placebo) den letzten ungeformten Stuhl ab. Beide Rifaximin-Dosen waren Placebo signifikant überlegen. Relevante Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

### Prävention

Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie untersuchte den präventiven Effekt von Rifaximin bei 210 US-amerikanischen Studenten während eines Aufenthaltes in Mexiko.<sup>22</sup> Sofort nach der Ankunft in Guadalajara begannen die Studienteilnehmer randomisiert mit der Einnahme von 200 mg/Tag Rifaximin, 200 mg Rifaximin zweimal täglich oder Placebo und setzten die Behandlung insgesamt zwei Wochen fort. Die Nachbeobachtung für gastrointestinale Symptome erfolgte drei Wochen lang, Nebenwirkungen wurden fünf Wochen lang erfasst.

14,7 % der Rifaximin- und 53,7 % der Placebopatienten erkrankten an Reisediarrhö. Rifaximin ermöglichte eine 72 %ige (200 mg einmal täglich) bzw. 77 %ige (200 mg zweimal täglich)





**Abbildung 4.** Konzentrationsabhängige Rifaximin-Empfindlichkeit von Enteropathogenen (n = 284; kumulativer Anteil der Isolate, die bei gegebener Rifaximin-Konzentration ihre MIC erreichten).<sup>13</sup> Die MIC90 betrug 32 µg/g.

Reisediarrhö-Protektion. Beide Rifaximin-Dosen waren Placebo signifikant überlegen. Auch bei Patienten, die über keine Diarrhö berichteten, führte Rifaximin zu einer signifikant niedrigeren Inzidenz schwerer intestinaler Probleme (p = 0,009 für Schmerzen oder Krämpfe; p = 0,02 für starke Blähungen).

In der Diarrhöbehandlung wird möglichen Resistenzen wegen der kurzen Anwendungsdauer und der großen Abstände zwischen MIC und Kolonkonzentration keine klinische Bedeutung beigemessen.<sup>23</sup> Bei länger dauernder Anwendung lässt sich die schnelle Wiederherstellung der Empfindlichkeit nach Absetzen von Rifaximin nutzen: Eine zyklische Verabreichung von Rifaximin bewährte sich bei Divertikulitis-Langzeitbehandlung (sieben Tage mit, 21 Tage ohne Rifaximin)<sup>24</sup> oder hepatischer Enzephalopathie (15 Tage mit, 15 Tage ohne Rifaximin).<sup>25</sup>

## Hepatische Enzephalopathie

### Rationale

Ammoniak produzierende Bakterien im Darm spielen eine große Rolle bei der Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie. Das im Darm gebildete Ammoniak und andere toxische Substanzen werden via Pfortader abtransportiert und normalerweise bei der ersten Passage in der Leber entfernt. Bei starken Leberfunktionsstörungen oder portosystemischen Shunts ist die hepatische Entgiftungsfunktion jedoch gestört, die Toxine gelangen in den großen Kreislauf und können zu einer Enzephalopathie führen.

Die meisten Therapien der hepatischen Enzephalopathie zielen auf eine Reduktion der Ammoniakbildung im Darm. Nicht absorbierbare Disaccharide wie Laktulose – die aktuelle Standardtherapie – reduzieren die Ammoniakabsorption im Darm durch abführende Effekte und Veränderung des Colon-pHs. Auch orale Antibiotika (z.B. Neomycin oder Vancomycin) werden mit

oder ohne Laktulose eingesetzt, um die Zahl der Ammoniak produzierenden Bakterien im Darm zu reduzieren. Wegen diverser Nebenwirkungen eignen sich jedoch viele Antibiotika nicht zur Langzeittherapie und andere sind bei Lebererkrankungen ausdrücklich kontraindiziert.

Für den Einsatz von Rifaximin bei hepatischer Enzephalopathie sprechen die minimale Resorption und die breite antibakterielle Aktivität. Besonders wegen der sehr niedrigen systemischen Bioverfügbarkeit eignet sich die Substanz besser für die Langzeittherapie als andere, leichter im Darm resorbierbare Antibiotika.

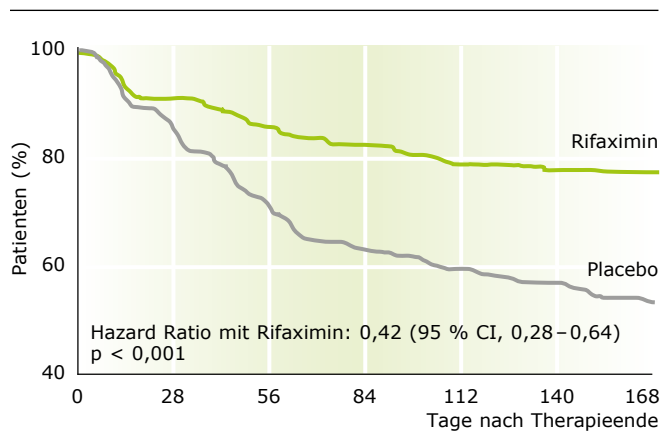
### Klinische Studien

3 randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien verglichen Rifaximin mit Laktulose bei akuter offener hepatischer Enzephalopathie.<sup>26,27,28</sup> In zwei der drei Studien demonstrierte Rifaximin eine mindestens ebenso gute Wirksamkeit wie das nicht absorbierbare Disaccharid, in einer Studie war es dem Vergleichspräparat signifikant überlegen.

Die 6-monatige Rifaximin-Dauertherapie mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der Remission einer hepatischen Enzephalopathie untersuchte eine aktuelle doppelblinde, placebokontrollierte Studie.<sup>29</sup> 299 Patienten mit rezidivierender hepatischer Enzephalopathie in Remission wurden zu 550 mg Rifaximin zweimal täglich (n = 140) oder Placebo (n = 159) randomisiert. Eine begleitende Laktulosetherapie war erlaubt und erfolgte in beiden Behandlungsgruppen bei mehr als 90 % der Patienten. Primärer Endpunkt war die Dauer bis zur ersten Durchbruchsepisode, wichtigstes sekundäres Ziel die Dauer bis zur ersten Krankenhauseinweisung wegen hepatischer Enzephalopathie.

Während der 6 Studienmonate reduzierte Rifaximin das Risiko eines Enzephalopathie-Rezidivs im Vergleich zu Placebo signifikant (22,1 % vs. 45,9 %; Hazard Ratio: 0,42; p < 0,001; Abbildung 5). Das bedeutet eine 58 %ige Senkung des Durchbruchsepiodenrisikos. Die Zahl der zu behandelnden Patienten, um eine Episode zu verhindern (number needed to treat), betrug lediglich vier. Wegen hepatischer Enzephalopathie mussten 19 von 140 Rifaximin- (13,6 %) und 36 von 159 Placebopatienten (22,6 %) stationär behandelt werden. Auch bei diesem wichtigsten sekundären Endpunkt schnitten Rifaximin-Patienten signifikant besser ab (Hazard Ratio: 0,50; p = 0,01).

Resistenzentwicklungen beeinträchtigen in dieser Studie die gute Rifaximin-Wirkung kaum. Die Autoren führen dies auf eine allgemein geringere Resistenzentwicklung bei lokaler Rifaximin-Therapie im Vergleich zu einer systemischen Antibiotikatherapie zurück. Wegen der niedrigen Rifaximin-Plasmaspiegel wird auf Bakterien außerhalb des Gastrointestinaltraktes kein klinisch bedeutender Selektionsdruck aufgebaut und Rifaximin-Resistenzen beruhen auf reversiblen Genom-Veränderungen. Solche Mutationen haben jedoch in der Regel eine geringe Überlebensfähigkeit.



**Abbildung 5.** Dauer bis zur ersten Durchbruchsepisode (primärer Endpunkt) einer hepatischen Enzephalopathie mit Rifaximin bzw. Placebo<sup>29</sup>

## Sicherheit und Verträglichkeit

Aus präklinischen Studien zu Sicherheit und Toxizität von Rifaximin ergaben sich keinerlei Bedenken für die Anwendung beim Menschen. Die weitgehende Abwesenheit systemischer Wirkungen kann mit der minimalen Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung erklärt werden. Gentoxische Effekte waren nicht nachweisbar.<sup>23</sup>

## Unerwünschte Ereignisse in klinischen Studien

Die gute Verträglichkeit lässt sich an den unerwünschten Ereignissen in den Diarrhö-Zulassungsstudien ablesen (Tabelle 2). Es fällt auf, dass krankheitsbedingte Ereignisse wie abdominelle Schmerzen, Stuhldrang und Tenesmen häufiger unter Placebo als mit Rifaximin beobachtet wurden. Diese Daten dürften deshalb eher die einsetzende erwünschte Wirkung von Rifaximin anzeigen. Folgende Ereignisse wurden mit Rifaximin häufiger als mit Placebo berichtet, hatten jedoch alle eine Inzidenz unter 1 %: Lymphozytose, Monozytose, Neutropenie, Trockenheit von Kehle oder Lippen, Stuhlabweichungen, Brustschmerz, Abgeschlagenheit, Sonnenbrand, ungewöhnliche Träume, Geschmacksverlust, Hämaturie, Polyurie, erhöhte Miktionsfrequenz, Hitzewallungen, Myalgie und Appetitlosigkeit.<sup>3</sup>

Trotz der geringen Resorption kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. In Einzelfällen wurde nach der Marktzulassung über Pruritus, Urtikaria, Hauteruptionen, Angioödem und exfoliative Dermatitis berichtet.

## Langzeittherapie bei hepatischer Enzephalopathie

In der 6-Monatsstudie bei hepatischer Enzephalopathie wurde in den Rifaximin- und Placebogruppen über vergleichbare Inzidenzen unerwünschter Ereignisse berichtet.<sup>29</sup> Clostridium-difficile-Infektionen wurden bei 2 Rifaximin-, aber bei keinem Placebo-

patienten beobachtet. Die Inzidenzen aller möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehender unerwünschter Ereignisse zeigt die Tabelle 3.

## Effekte auf die Darmflora

Beeinträchtigungen der Darmflora und die konsekutive starke Vermehrung resistenter pathogener Keime können ein möglicher Nebeneffekt der lokalen Antibiotikatherapie sein. Mit Rifaximin wurden jedoch keine nachhaltigen Darmflora-Schädigungen beobachtet. Bei Probanden, die 5 Tage 2 x 400 mg Rifaximin erhielten, verminderte sich die Zahl der Enterobacteriaceae im Stuhl nur um den Faktor 10 (Anzahl pro g).<sup>11</sup> Die Zahl grampositiver und gramnegativer Kokken ging um den Faktor 100 zurück. 1 – 2 Wochen nach Behandlungsende normalisierte sich die Darmflora wieder.<sup>11</sup> Auch bei Colitis-ulcerosa-Patienten, die drei je zehntägige Behandlungszyklen mit täglich 1.800 mg Rifaximin erhielten (jeweils 25 Tage Therapiepause dazwischen) erreichten die Stuhlitter von Enterokokken, Coliformen, Laktobazillen, Bifidobakterien, Bacteroides spp. und Clostridium perfringens während der behandlungsfreien Zeit wieder die Ausgangswerte.<sup>4</sup>

## Schwangerschaft und Stillzeit

Tierversuche ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen von Rifaximin auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. In Tierversuchen war jedoch zum Teil kein Sicherheitsabstand zur maximalen humantherapeutischen Exposition vorhanden. Daher darf Rifaximin während der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und unter direkter ärztlicher Aufsicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Rifaximin in die Muttermilch übergeht. Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung sollte entweder abgestillt oder das Präparat abgesetzt werden.

**Tabelle 2: In den Rifaximin-Zulassungsstudien berichtete unerwünschte Ereignisse<sup>1,3</sup>**

	Rifaximin (600 mg/d) (n = 320)	Placebo (n = 228)
	% Patienten	
Flatulenz	9,7	19,3
Abdominelle Schmerzen	5,9	9,2
Nausea	4,7	8,3
Rektaler Tenesmus	4,1	6,1
Stuhldrang	3,8	6,6
Obstipation	3,4	2,6
Kopfschmerz	5,3	5,7
Fieber	3,1	4,4

**Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, während der 6 Monate-Dauertherapiestudie bei hepatischer Enzephalopathie<sup>29</sup>**

Unerwünschter Ereignis	Rifaximin-Gruppe (n = 140)	Aerobier (n = 159)
Pneumonie	2,9 %	0,6 %
Bakterielle Peritonitis	1,4 %	2,5 %
Hematochezia	1,4 %	0,6 %
Gastritis	1,4 %	0
Clostridium-difficile-Infektion	1,4 %	0
Gastrointestinale Blutung	0,7 %	1,9 %
Bakteriämie	0,7 %	1,3 %
Sepsis	0	1,3 %

### Zulassungsstatus

Rifaximin ist in Deutschland für die Behandlung der durch nichtinvasive enteropathogene Bakterien verursachten Reisediarrhö (in einem mediterranen, subtropischen oder tropischen Lande erworbene Diarrhö bei Reisenden) für Erwachsene zugelassen. Die Zulassung für die akute hepatische Enzephalopathie und für die Aufrechterhaltung der Remission einer hepatischen Enzephalopathie ist beantragt und wird 2011 erwartet. Im Jahre 2012 wird auch die Zulassung für die Indikation Colon irritabile (Reizdarm) erwartet.

In anderen Ländern ist Rifaximin auch für Clostridium-difficile-assoziierte Kolitis zugelassen. Zum Teil wird es auch für die prä- und postoperative Prophylaxe gastrointestinaler Infektionen eingesetzt. In Studien wurde die Substanz bei Divertikulitis, Morbus Crohn und Pouchitis erfolgreich erprobt. Solche

Anwendungen können im Einzelfall außerhalb der Zulassung notwendig werden, etwa bei therapieresistenten Clostridium-difficile-Infektionen. Bei Pouchitis wird Rifaximin bereits in einer einschlägigen Leitlinie als Option aufgeführt.<sup>30</sup>

### Schlussfolgerungen

Wegen sehr geringer gastrointestinaler Resorption und eines breiten Wirkspektrums kann Rifaximin als das erste wirklich lokal wirksame Antibiotikum zur Behandlung von Darminfektionen mit unproblematischer Verträglichkeit gelten. Für Patienten mit Reisediarrhö stellt es eine effektive, sichere und schnelle Option dar. Bei hepatischer Enzephalopathie erwies es sich sowohl in der Akut- als auch in der Dauertherapie zur Verhinderung von Rezidiven als mindestens so wirksam wie die bisherige Standardtherapie.

### Kernaussagen

- Rifaximin ist ein lokal, im Gastrointestinaltrakt wirksames Antibiotikum mit einem sehr breiten Wirkungsspektrum.
- Mindestens 90 % der bakteriellen Reisediarrhö-Erreger (bei Berücksichtigung von Protozoen fast 80 %) sind Rifaximin-empfindlich.
- Bei Reisediarrhö führt Rifaximin zu einer schnellen Linderung der Symptome.
- Die Wirksamkeit von Rifaximin bei akuter hepatischer Enzephalopathie wiesen mehrere kontrollierte Studien nach.
- Rifaximin eignet sich auch für die Dauertherapie der hepatischen Enzephalopathie. Es verhinderte Durchbruchepisoden und war über einen Zeitraum von 6 Monaten wirksam.
- Resistenzentwicklungen scheinen die Wirksamkeit von Rifaximin bei Dauertherapie nicht zu beeinträchtigen. Dafür gibt es zwei Gründe: der fehlende systemische Selektionsdruck und die geringe Überlebensfähigkeit von Rifaximin-resistenten Mutanten.

### Literatur

- 1 Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill New York 2006; 11th ed
- 2 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Review-antibiotic treatment in inflammatory bowel disease: rifaximin, a new possible approach. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1999; 3: 27-30
- 3 Veteran Health Administration. VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and Medical Advisory Panel. National PBM Drug Monograph. Rifaximin (Xifaxan™) (2004) <http://www.pbm.va.gov/monograph/eu987346rifaximin-3.pdf>

- 4 Brigid P, Swennen E, Rizzello F, Bozzolascio M, Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Chemother* 2002; 14: 290-295
- 5 Guslandi M, Petrone MC, Testoni PA. Rifaximin for active ulcerative colitis (letter). *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 335
- 6 Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: Pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51 (suppl 1): 36-66
- 7 Medwatch. XIFAXAN® (rifaximin) Tablets (2007) [http://www.fda.gov/MEDWATCH/SAFETY/2007/Jan\\_PI/Xifaxan\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/MEDWATCH/SAFETY/2007/Jan_PI/Xifaxan_PI.pdf)
- 8 Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, Eliopoulos GM, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16: 111-118
- 9 Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity – a review. *Chemotherapy* 2005; 51 (Suppl 1): 67-72
- 10 Ruiz J, Mensa L, O'Callaghan C, et al. In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 473-475
- 11 DeLeo C, Eftimiadi C, Schito GC. Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. *Drugs Exp Clin Resorption* 1986; 12: 979-981
- 12 Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, Riopel L, Dupont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2205-2206
- 13 Gomi H, Jiang ZD, Adachi JA, et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 212-216
- 14 Sierra JM, Ruiz J, Navia MM, Vargas M, Vila J. In vitro activity of rifaximin against enteropathogens producing traveler's diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 643-644
- 15 Scrascia M, Forcillo M, Maimone F, Pazzani C. Susceptibility to rifaximin of *Vibrio cholerae* strains from different geographical areas. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 303-305
- 16 Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, Osmolski JR, Johnson S, Gerding DN. In vitro activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2716-2719
- 17 Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846-848
- 18 Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile* associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD004610
- 19 Taylor DN. Poorly absorbed antibiotics for the treatment of traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 8): S564-S570
- 20 DuPont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1807-1815
- 21 Steffen R, Sack DA, Riopel L, et al. Therapy of traveler's diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1073-1078
- 22 DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med* 2005; 142: 805-812
- 23 FDA. Review of rifaximin (2004) [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-361\\_Xifaxan.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-361_Xifaxan.htm)
- 24 Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 264-269
- 25 Loguerchio C, Federico A, De Girolamo V, Ferrieri A, Del Vecchio Blanco C. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2003; 49: 53-62
- 26 Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993; 13: 109-118
- 27 Fera G, Agostinacchio F, Nigro M, Schiraldi O, Ferrieri A. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Res* 1993; 4: 57-66
- 28 Massa P, Vallerino E, Doderio M. Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: double blind, double dummy study versus lactulose. *Eur J Clin Res* 1993; 4: 7-18
- 29 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081
- 30 Stange EF, Buhr H-J. Pouchitis. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1029-1032