

Ryfaksymina- α **W** **chorobach zapalnych jelit**

Prof. Grażyna Rydzewska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii PIM MSWiA

Ryfaksymina- α w NChZJ

- **IBD / IBS / SIBO** –
ryfaksymina- α w kontroli
objawów
- Ryfaksymina w kontroli
objawów **IBD**
 - wygojenie zmian?
 - rola w prewencji nawrotu?



IBS – IBD wspólne objawy

IBS

- zaburzenie osi jelito-mózg (functional disorder)
- brak zapalenia śluzówki jelit

Wspólne objawy:

- Biegunka
- Ból brzucha
- Skurcze
- Zaparcie
- Zaburzenia wypróżnienia

IBD

- choroba organiczna
- uszkodzenie i przewlekłe zapalenie śluzówki jelit

Figure 1: Comparison of IBD and IBS and shared symptoms.²

Częstość występowania IBS u pacjentów w remisji IBD

32-35%

Meta-Analysis > [Lancet Gastroenterol Hepatol.](#) 2020 Dec;5(12):1053-1062.
doi: 10.1016/S2468-1253(20)30300-9. Epub 2020 Oct 2.

Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis

Keeley M Fairbrass ¹, Sarah J Costantino ², David J Gracie ¹, Alexander C Ford ³

- Występowanie objawów IBS w remisji IBD jest zróżnicowane, w zależności od definicji remisji
- Jednak nawet przy bardzo ścisłych kryteriach remisji endoskopowej i histologicznej **około 1/4 pacjentów** ma nadal objawy IBS
- Są one częstsze u pacjentów z chorobą L-C niż WZJG i mogą być związane ze współistnieniem zaburzeń psychologicznych

Effect of Rifaximin on Intestinal Bacterial Overgrowth in Crohn's Disease as Assessed by the H₂-Glucose Breath Test

L. Biancone¹, P. Vernia¹, D. Agostini¹, A. Ferrieri² and F. Pallone³

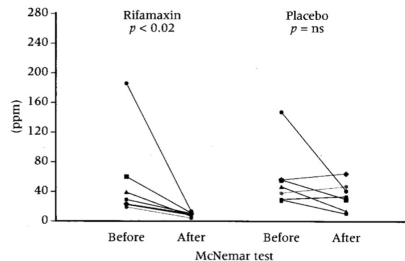


Figure 1. Peak of hydrogen excretion

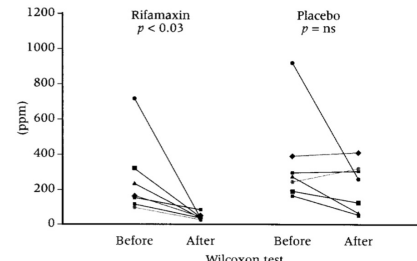


Figure 2. Total hydrogen excretion

- Rifaksymina- α jest skuteczna w leczeniu SIBO w nieaktywnej postaci Choroby Crohna
- Sugeruje to możliwość kontroli objawów w okresie remisji
- Efekty był słabszy po miesiącu - to może sugerować konieczność terapii cyklicznej ?

Does rifaximin offer any promise in Crohn's disease in remission and concurrent irritable bowel syndrome-like symptoms?

Cristina Tociu, MD, PhD^{a,b}, Irina Magdalena Dumitru, MD, PhD^{a,c,*}, Luana Alexandrescu, MD, PhD^{a,b}, Lucian Cristian Petcu, MD, PhD^{d,e}, Eugen Dumitru, MD, PhD^{a,b,d}

- Pacjenci z chorobą L-C w remisji klinicznej 44 osoby w grupie **Ryfaksymina-α** i 42 w grupie placebo, czas leczenia – 3 cykle po 10 dni-20dni, dawka 1200 mg/dobę
- **Ryfaksymina-α w dawce 1200mg/d, 10d/miesiąc**, przez 3 kolejne miesiące, była efektywnym sposobem leczenia objawów podobnych do IBS w przebiegu choroby L-C.

Table 4

Patients with adequate improvement of IBS-like symptoms from the rifaximin group compared with patients from the control group.

Variable, n (%)	Rifaximin group (n = 44)	Control group (n = 42)	P-value
Abdominal pain	24 (54.5%)	9 (21.4%)	.04
Bloating	26 (59%)	8 (19%)	.01
SIBDQ	31 (70.4%)	9 (21.4%)	<.001
BSF	15 (34%)	6 (14.2%)	.03

Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin

C. PRANTERA*, H. LOCHS†, M. CAMPIERI‡, M. L. SCRIBANO*, G. C. STURNIOLO§, F. CASTIGLIONE¶
 & M. COTTONE**·1

- W indukcji remisji ryfaksymina- α była lepsza niż placebo (w grupie ryfaksyminy **1600mg/d** podawanej przez 12 tygodni uzyskano remisję (CDAI<150) u 52% pacjentów vs 33% placebo (**ns**))
- W podgrupie pacjentów z **podwyższonym CRP** uzyskano remisję w grupie ryfaksyminy 1600mg/d u **63% pacjentów** vs 21% placebo (**p= 0.032**)

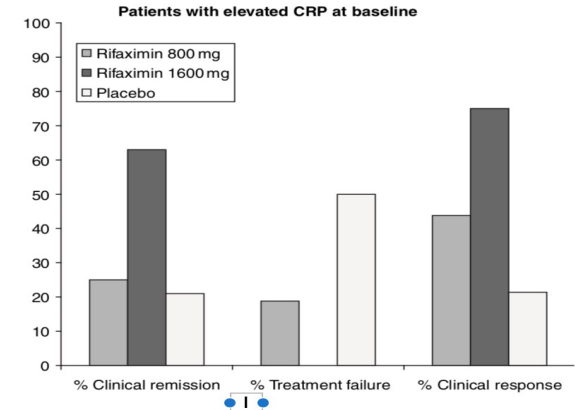


Figure 4. Clinical remission, clinical response and treatment failure in patients with baseline elevated C reactive protein. Clinical remission: CDAI \leq 150; clinical response: decrease of CDAI \geq 70; treatment failure: increase of CDAI \geq 100, or administration of a rescue medication or surgery.

Rifaximin for the Treatment of Active Pouchitis: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study

Kim L. Isaacs, MD, PhD,* Robert S. Sandler, MD, MPH,* Maria Abreu, MD,[†] Michael F. Picco, MD,[‡] Stephen B. Hanauer, MD,[§] Stephen J. Bickston, MD,^{||} Daniel Present, MD,[†] Francis A. Farraye, MD, MSc,[¶] Douglas Wolf, MD,^{**} and William J. Sandborn, MD,^{††} for the Crohn's and Colitis Foundation of America Clinical Alliance

ZAPALENIE ZBIORNIKA JELITOWEGO (Pouchitis)



FIGURE 1. Enrollment and treatment of patients.

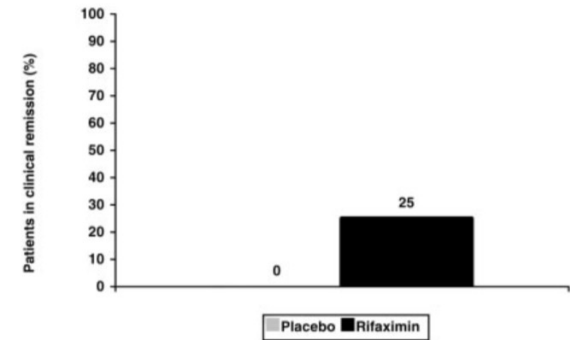


FIGURE 2. The proportions of patients at week 4 with clinical remission.

- W konkluzji, remisja kliniczna była znacznie większa w grupie rifaksyminy- α niż placebo
- Rifaksymina- α była dobrze tolerowana
- Postulat dalszych badań

Rifaximin for the Treatment of Newly Diagnosed Crohn's Disease: A Case Series

*Ira Shafran, M.D.
Patricia Burgunder, A.R.N.P.*

*Shafran Gastroenterology Center
Winter Park, Florida*

Rifaksymina- α u nowo zdiagnozowanych pacjentów z Chorobą Crohna

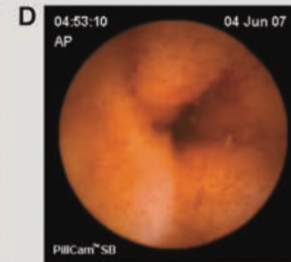
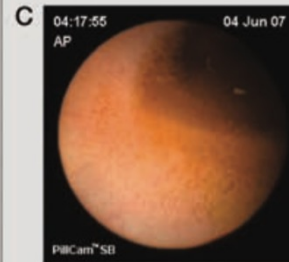
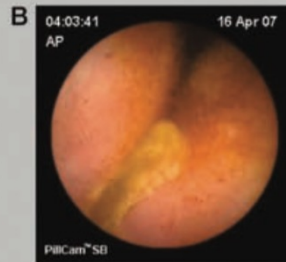
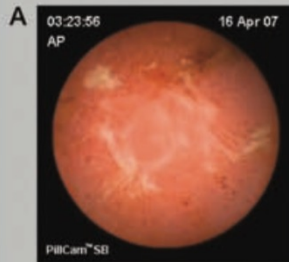
- 3 przypadki skutecznego leczenia ryfaksyminą (**1600mg/dobę**) u pacjentów z łagodnym zaostrzeniem z lokalizacją w jelicie cienkim, przed leczeniem immunosupresyjnym i biologicznym
- Znacząca poprawa kliniczna i wygojenie zmian endoskopowych
- Autorki postulują, że ryfaksymina- α może być w tej grupie chorych terapią pierwszego wyboru

- Postulat badań randomizowanych

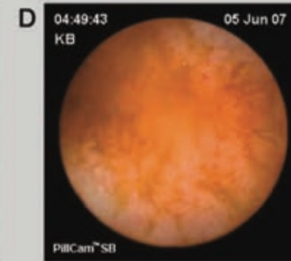
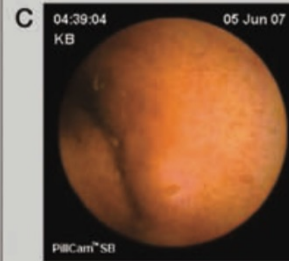
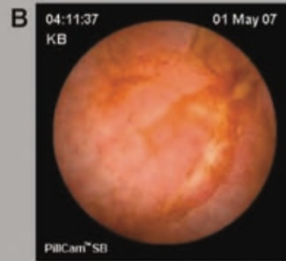
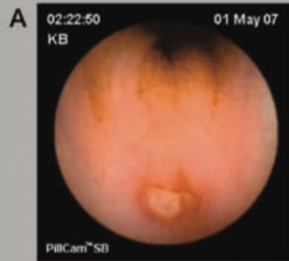
Before rifaximin treatment

After rifaximin treatment

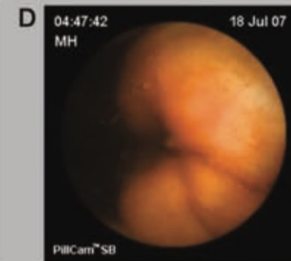
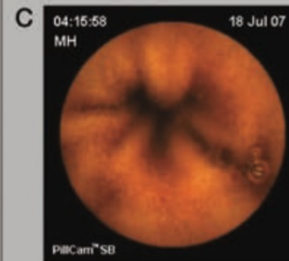
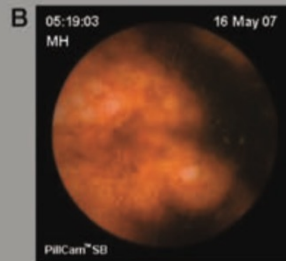
Case 1



Case 2



Case 3



Is Rifaximin Effective in Maintaining Remission in Crohn's Disease?

Anca Olivia Jigaranu^a Otilia Nedelciuc^a Andreea Blaj^a Mircea Badea^a
Catalina Mihai^{a,b} Mircea Diculescu^c Cristina Cijevschi-Prelipcean^{a,b}

^aInstitute of Gastroenterology and Hepatology, and ^bUniversity of Medicine and Pharmacy Grigore T. Popa, Iasi, and ^cFundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania

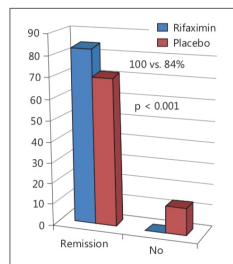


Fig. 3. Twelve-week efficacy of rifaximin versus placebo according to the CDAI score.

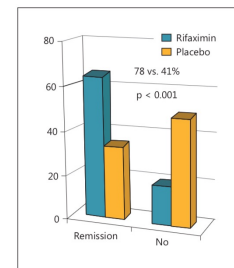


Fig. 5. 24-week efficacy of rifaximin versus placebo according to the CDAI score.

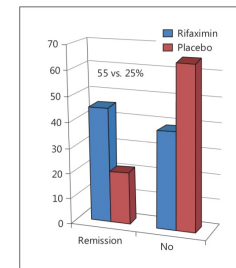
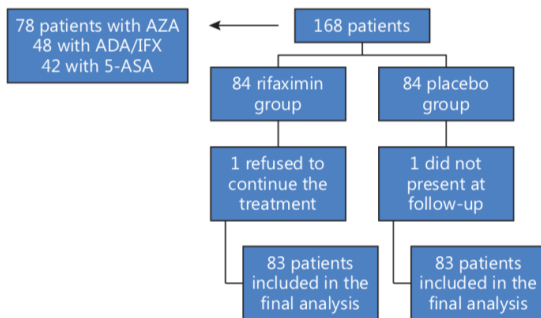


Fig. 7. 48-week efficacy of rifaximin versus placebo according to the CDAI score.

PODTRZYMANIE REMISJI za pomocą rifaksyminy-α

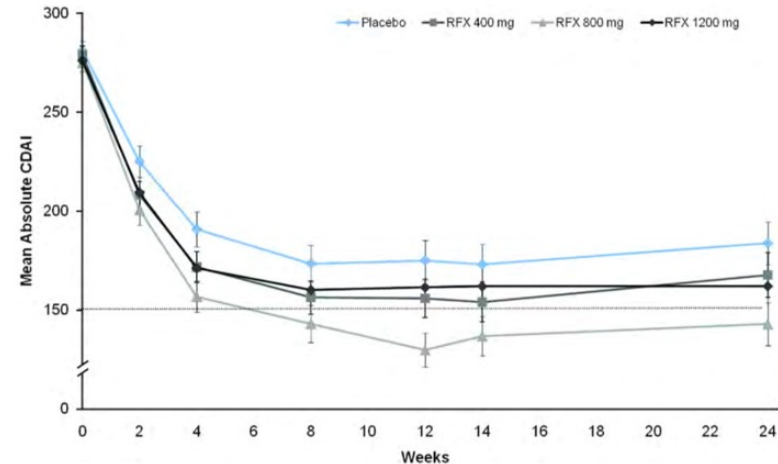


- Konkluzja:
- Remisja uprzednio uzyskana za pomocą standardowego leczenia może być utrzymana min 48 tygodni u pacjentów ze średnio zaawansowanymi objawami Choroby Crohna za pomocą rifaksyminy-α w dawce 800mg/dobę

Rifaximin-Extended Intestinal Release Induces Remission in Patients With Moderately Active Crohn's Disease

COSIMO PRANTERA,* HERBERT LOCHS,† MARIA GRIMALDI,§ SILVIO DANESE,# MARIA LIA SCRIBANO,* and PAOLO GIONCHETTI,|| on Behalf of the Retic Study Group (Rifaximin-Eir Treatment in Crohn's Disease)

INDUKCJA REMISJI za pomocą rifaksyminy- α

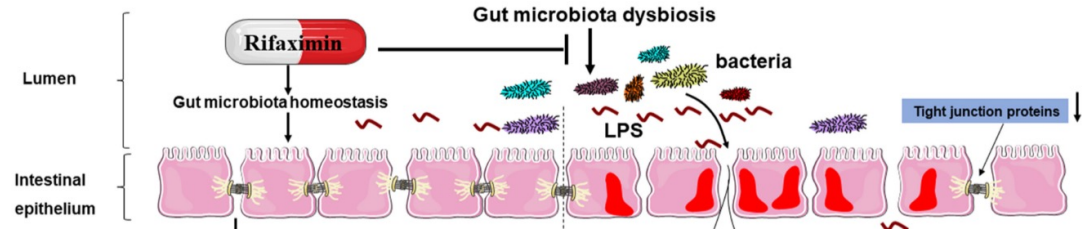


- Retic Study Group 2012 r, badanie wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo - 402 pacjentów z CD z 55 ośrodków, w tym 6 ośrodków z Polski
- W grupie rifaksyminy- α **1600 mg/d** przyjmowanej przez 12 tygodni uzyskano **62% remisję** ((CDAI<150) vs 43% placebo (p=0.005)
- Różnica w skuteczności pomiędzy RFX a placebo utrzymywała się przez kolejnych 12 tygodni okresu follow-up – 45% RFX vs 29% placebo (p=0.02)

Treatment Perspectives in Crohn's Disease

Marcel Vetter Markus F. Neurath

Department of Medicine 1, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany



- Nowe leki, takie jak filgotinib, upadacytinib, rysankizumab czy **ryfaksymina- α** mogą poprawić w najbliższym czasie możliwości leczenia choroby L-C
- **Ryfaksymina- α** wpływa w ograniczony sposób na mikrobiotę jelitową, ale także wpływa na komórki nabłonka, np. poprzez antagonistyczny wpływ na receptory TNF alfa
(*rifaximin treatment of colonic-derived cell lines expressing hPXR resulted in the inhibition of TNF- α -induced N κ B activity – badania in vitro*).
- hamowanie syntezy RNA i białek bakterii
- wpływ na komunikację międzybakteryjną (ogranicza przyleganie, internalizację i translokację bakterii)
- aktywuje receptor pregnanu X (PXR) - hamując procesy zapalne
- powoduje wzrost korzystnych bakterii *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* (SCFA) i *Lactobacillus*

Review article: the potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases

R. B. Sartor

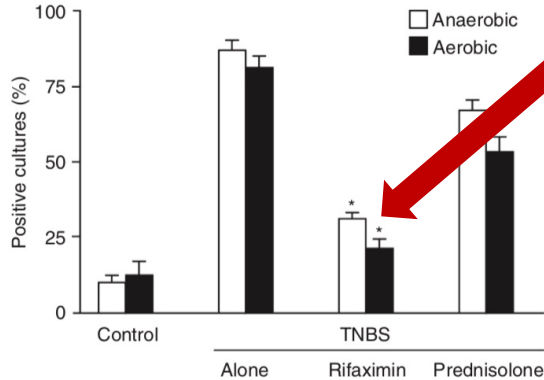


Figure 3 | Effect of rifaximin on bacterial translocation in mice with TNBS-induced colitis: percentage of positive isolates from mesenteric lymph nodes. * $P < 0.01$ vs. TNBS alone. TNBS, 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid. Reprinted with permission from Fiorucci et al.⁶⁶

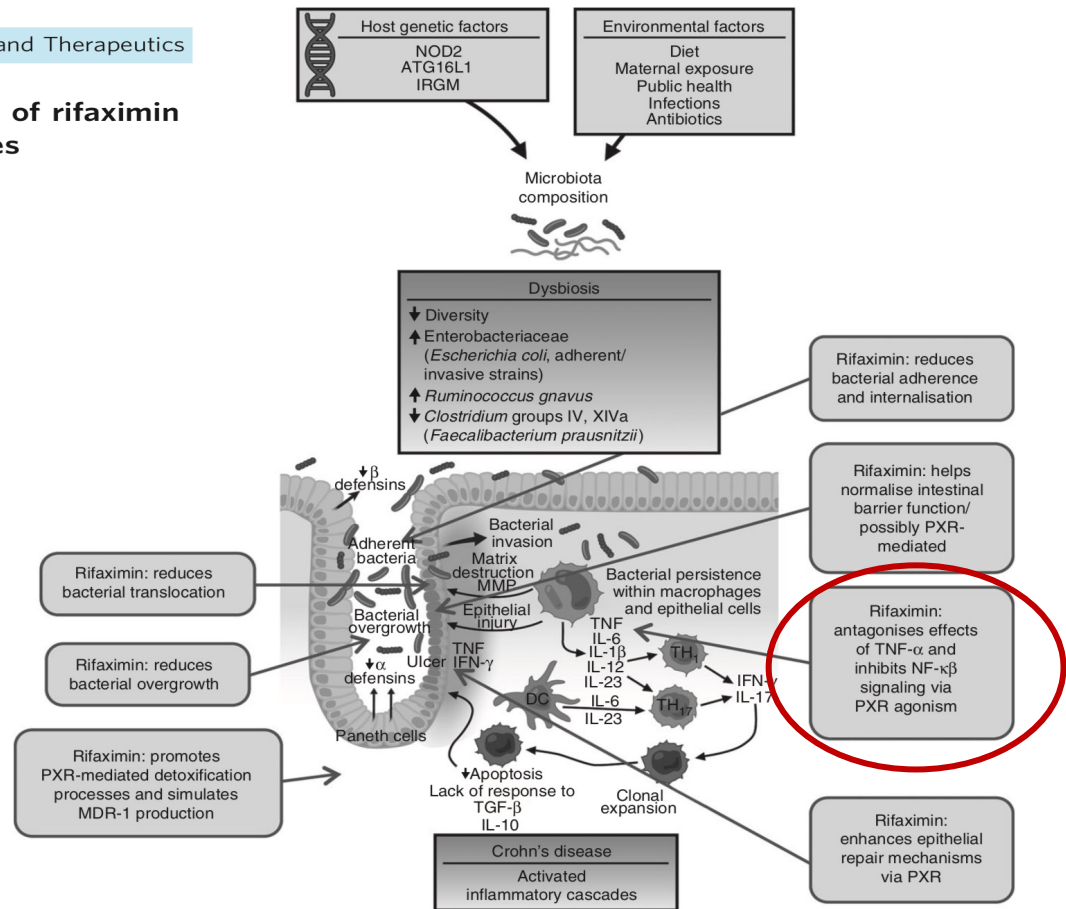


Figure 4 | Schematic of potential therapeutic effects of rifaximin in inflammatory bowel diseases. DC, dendritic cells; IFN, interferon; IL, interleukin; MDR-1, multidrug resistance-1; MMP, matrix metalloproteinases; NF- κ B, nuclear factor- κ B; PXR, pregnane X receptor; TH, T-helper cells; TGF, transforming growth factor; TNF, tumour necrosis factor. Adapted with permission from Sartor.⁵

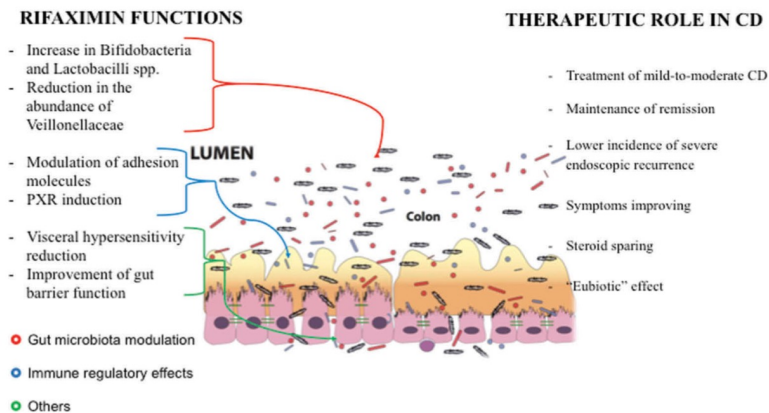
REVIEW

<https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1483333>



The intriguing role of Rifaximin in gut barrier chronic inflammation and in the treatment of Crohn's disease

Loris R. Lopetuso, Marco Napoli, Gianenrico Rizzatti and Antonio Gasbarrini 



Article highlights

- IBD are characterized by challenging gut microbiota modifications with an abnormal immune response in genetically susceptible individuals.
- These evidences provide a rationale for treating patients with gut microbiota modifiers.
- Rifaximin is able to act as an 'eubiotic' on all the components of the intestinal barrier by exerting an anti-inflammatory activity, modulating the gut microbiota composition, altering the bacterial virulence, and inhibiting their adherence to the mucosa, their internalization and translocation into the systemic circulation.
- The possibility of a beneficial activity of Rifaximin in CD has been debated and evaluated with different studies that have obtained promising but still preliminary data.
- **When appropriate, Rifaximin could exert a synergic effect with immunomodulators in IBD, acting on both the microbial and the immunological sides of gut barrier impairment.**

New analyses will have to identify the best cluster of patients that could obtain an increased benefit from its ability to modulate gut barrier.

This box summarizes key points contained in the article.

Figure 1. Working hypothesis of Rifaximin effects on gut barrier and its consequent potential therapeutic applications in Crohn's disease.

Increased *Faecalibacterium* abundance is associated with clinical improvement in patients receiving rifaximin treatment

F.R. Ponziani^{1,2*}, F. Scalfaferrì^{1,2}, M. De Siena¹, F. Mangiola¹, M.V. Matteo¹, S. Pecere¹, V. Petito¹, F. Paroni Sterbini³, L.R. Lopetuso¹, L. Masucci^{3,4}, G. Cammarota^{1,2}, M. Sanguinetti^{3,4} and A. Gasbarrini^{1,2}

- Do badania włączono pacjentów z UC, CD, IBS DD, którzy leczeni byli RFX ze wskazań medycznych.
- Rifaxymina- α stosowana była w dawce 1200 mg/dzień przez 10 dni
- Pobierano próbki kału do analizy mikrobioty na początku i na końcu leczenia. Oceniano także odpowiedź kliniczną w powszechnie stosowanych skalach
- Włączono 25 chorych, w tym poprawa kliniczna stwierdzana była u 10
- **Poprawa kliniczna po ryfaksyminie- α jest związana ze wzrostem *Faecalibacterium prausnitzii***
- Ta pozytywna zmiana mikrobioty wydaje się kluczowa w uzyskaniu pozytywnego efektu klinicznego

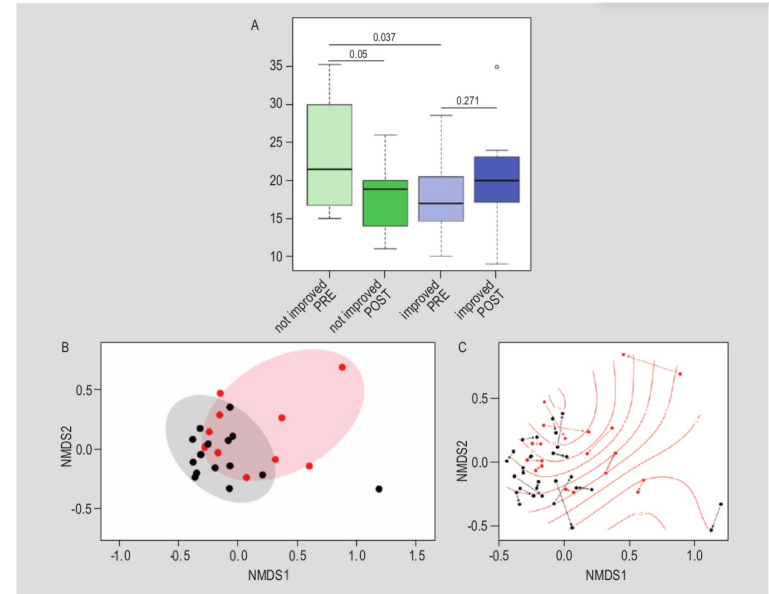


Figure 1. Gut microbiota analysis. (A) Alpha diversity boxplot according to Chao1 index. Boxes represent the first quartile, median, and the third quartile, whiskers the highest and lowest observations. (B, C) Nonmetric multidimensional scaling (NMDS) plot on Bray-Curtis distance. Between groups comparison at baseline (B) and density plot of *Faecalibacterium* abundance pre- vs post-rifaximin treatment (C) are shown. Patients who reported a clinical improvement are highlighted in red, those who did not improve in black. Shifts in microbial abundance are represented by arrows.

Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: when to use them?

Abraham B, Quigley EMM. *Frontline Gastroenterology* 2020;**11**:62–69. doi:10.1136/flgastro-2018-101057

Bincy Abraham , Eamonn M M Quigley

- ▶ Short-term use of rifaximin or nitroimidazole antibiotics may help reduce the risk of postoperative recurrence of Crohn's disease.
- ▶ In ulcerative colitis (UC), combinations of antibiotics yielded the best results in active disease with limited data on maintenance of remission; however, antibiotic side effects and bacterial resistance precludes their long-term use.
- ▶ Antibiotics are effective in acute pouchitis but less effective in chronic refractory pouchitis.

Key messages

- ▶ In Crohn's disease, rifaximin and ciprofloxacin may have some benefit in induction of remission, while antimycobacterial therapies may reduce the risk of relapse in quiescent disease.



Take – home message

Ryfaksymina- α może być stosowana w objawach IBS u pacjentów w remisji IBD

Ryfaksymina- α może być stosowana w przypadku SIBO w IBD

Ryfaksymina- α może być stosowana jako terapia dodana w indukcji remisji IBD oraz w podtrzymaniu remisji
