

# RIFAXIMINA

**Spiraxin® 200mg comp c/12**

**PVP: 9,21 €**

**Laboratorio: Alfa Wassermann**

**Solicitado por:** ----- (Servicio de Digestivo)

**Fecha solicitud:** 3/2/2015

**Para Tratamiento de diverticulitis y encefalopatía hepática**

## **Resolución de la CFyT:**

**Fecha presentación:** 10/11/15

- ☒ Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- ☐ Uso restringido (ver comentario)
- ☐ Se desestima para su uso en el HURH
- ☐ A valorar por Director Gerente

**Comentario:**

## **GENERALIDADES**

Rifaximina es un antiinfeccioso intestinal de acción local derivado de rifampicina. Su absorción es menor al 1% y se mantiene insignificante incluso en pacientes con la mucosa intestinal dañada. Presenta actividad frente a bacterias Gram+ y Gram-, aerobias y anaerobias. Está contraindicado en caso de oclusión intestinal y lesiones ulcerativas graves intestinales<sup>6</sup>.

Actualmente en España la única especialidad comercializada de rifaximina es Spiraxin® comprimidos de 200mg cuyas indicaciones aprobadas en ficha técnica son: hiperamoniemia como terapia coadyuvante y diverticulitis aguda, entre otras. Se recomienda una posología media de 200mg cada 6 h hasta remisión de síntomas, hasta un máximo de 400mg cada 8h. Se aconseja no sobrepasar los 7 días de tratamiento<sup>2</sup>. Hay otra especialidad farmacéutica de rifaximina (Tixtar® comp 550 mg) autorizada desde 2013 pero no comercializada, con la indicación de reducción de recidivas de episodios de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes ≥ 18 años de edad a la dosis de 550 mg/12h.

La encefalopatía hepática (EH)<sup>1</sup> es una situación clínica reversible en enfermos hepáticos cuya patogénesis no es totalmente conocida. Se piensa que la causa es el fallo en el aclaramiento hepático de productos tóxicos como el ión amonio. El 60-80% de los pacientes con encefalopatía hepática presentan este ión elevado, siendo el objetivo de los tratamientos la identificación y corrección de los factores desencadenantes (hemorragia gastrointestinal, infecciones: peritonitis, infección del tracto urinario, hipovolemia, hipoxia, estreñimiento...) y la disminución de este ión en sangre, evitando su producción y su absorción.

La Guía Americana y Europea 2014 sobre encefalopatía hepática<sup>2</sup>, sólo recomienda tratar a los pacientes con EH manifiesta (overt EH). Lactulosa es el tratamiento de elección. La dosis recomendada es 20-30 g administrados 2-4 veces al día. En pacientes que no han respondido a lactulosa se pueden añadir antibióticos orales de uso tópico: rifaximina (400mg/8h ó 550 mg/12h), neomicina, vancomicina o metronidazol. Su mecanismo de acción consiste en la disminución de bacterias intestinales productoras de amonio. El uso de antibióticos se recomienda en combinación con lactulosa más que en monoterapia. Se recomienda el uso de rifaximina añadido a lactulosa para la prevención de episodios recurrentes de EH después del segundo episodio.

La diverticulosis<sup>3-5</sup> consiste en la aparición de divertículos (protusión sacular de la mucosa) en el colon. Sólo en el 20% de los casos cursa con síntomas (dolor abdominal, hinchamiento, diarrea/estreñimiento) denominándose entonces enfermedad diverticular (ED). Entre éstos, en uno de cada cuatro pacientes la enfermedad puede evolucionar a diverticulitis (inflamación de los divertículos) y en algunos casos presentar complicaciones (abscesos, fístulas, obstrucción, peritonitis, sepsis). El tratamiento de elección de la diverticulitis en fase aguda son los antibióticos sistémicos (ampicilina, cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacino, metronidazol).

La eficacia de rifaximina en diverticulosis se ha probado fundamentalmente en ED sin complicaciones para disminuir los síntomas. Se piensa que actúa disminuyendo la microflora intestinal responsable de la degradación bacteriana de la fibra y producción de gas. La dosis de rifaximina ensayada en los estudios es de 400mg/12h durante 7 días al mes, en combinación con fibra.

## **ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

Encefalopatía hepática. Lactulosa de elección, sólo o combinada con antibióticos orales (neomicina, vancomicina, metronidazol)

Enfermedad diverticular Fibra de elección en ED sintomática no complicada

## **ENSAYOS CLINICOS**

### **EFICACIA**

#### **Encefalopatía hepática**

##### Rifaximina vs disacáridos no absorbibles o antibióticos

La eficacia de lactulosa vs rifaximina en el tratamiento agudo de EH ha sido comparada en diferentes estudios. En 2008, Jiang y col.<sup>8</sup> publican un metaanálisis en el que se identifican 7 ensayos clínicos aleatorizados, en los que se compara rifaximina (1200mg/día) vs disacáridos no absorbibles (n=264). Este estudio concluye que rifaximina no es superior en eficacia a disacáridos no absorbibles (RR: 1,08; IC 95%: 0,85-1,38), considerando además del estado mental según la escala Conn, (de 0-5 según gravedad), diferentes variables clínicas: amonio en sangre, asterixis, anormalidades en EEG, estado mental, NCT (test de conexión numérica).

Dentro de este metaanálisis, el estudio que incluye mayor número de pacientes (n=103) corresponde a un ensayo clínico español, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, prospectivo, en el que se compara rifaximina (1200mg/día) vs lactitol (60g/día) administrados 5-10 días (media = 6 días)<sup>9</sup>. Se incluye pacientes con escala de Conn 1-3 y el estudio concluye que no existen diferencias significativas en eficacia entre ambos tratamientos: resolución o mejora 81,6% vs 80,4% rifaximina vs lactitol con un grado de EH = 0 en ambos brazos al terminar el estudio. Las variables clínicas que se analizaron fueron: estado mental, asterixis, NCT, EEG y niveles de amonio en sangre, observándose diferencias a favor de rifaximina en niveles de amonio y EEG.

Eltawil y col. publicaron en 2012 otro metaanálisis en el que se incluyeron 12 ensayos clínicos aleatorizados (n=565) para comparar la eficacia de rifaximina (1200mg/día) vs disacáridos no absorbibles ó antibióticos<sup>11</sup>. El estudio concluye que no existen diferencias significativas entre los tratamientos en la variable principal (resolución/mejora de la EH), aunque rifaximina presenta mejor perfil de seguridad (menor riesgo de diarrea en el grupo de rifaximina, OR=0,20, IC95%: 0,04-0,92). En cuanto a las variables secundarias no se encontraron diferencias significativas en niveles de amonio, estado mental, ni asterixis, pero sí en anormalidades del EEG a favor de rifaximina. Sin embargo, el estudio concluye que rifaximina podría considerarse segunda línea de tratamiento tras fracaso a lactulosa.

El metaanálisis de Eltawil et al. incluye 5 ensayos en el que se compara rifaximina frente a otro antibiótico: 4 ensayos vs neomicina (N= 128), de los cuales un ensayo es abierto (n=35)<sup>12</sup> y 1 vs paromomicina (=30)<sup>13</sup>, todos con un escaso número de pacientes. En el ensayo de Pedretti y col.<sup>14</sup> publicado en 1991, doble ciego, 30 pacientes son aleatorizados para recibir rifaximina 400mg/8h o neomicina 1g/8h durante 21 días consecutivos. En este ensayo no se observaron diferencias significativas entre tratamientos en la reducción de los niveles de amonio en sangre (variable principal), ni en otras variables secundarias: estado mental, asterixis, EEG. También incluye el ensayo de Miglio<sup>15</sup> (1997), randomizado, doble ciego en el que 25 pacientes tomaron rifaximina 400mg/8h vs 24 pacientes neomicina 1g/8h, 14 días al mes durante 6 meses, sin observarse diferencias significativas en la sintomatología de la EH: niveles de amonio, asterixis, EEG, lenguaje, memoria, entre otros.

La evidencia del uso de otros antibióticos como metronidazol o vancomicina oral en EH es limitada y en ningún caso hay estudios en los que se comparen frente a rifaximina.

##### Rifaximina + lactulosa vs lactulosa

En pacientes graves, Sharma et al en 2013<sup>10</sup> llevaron a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, prospectivo en el que compararon la combinación rifaximina (1200mg/día) + lactulosa vs lactulosa en el tratamiento de encefalopatía hepática manifiesta en pacientes con EH grado 2 (n=22), grado 3 (n=40) y grado 4 (n=58). La duración máxima del tratamiento fue de 10 días. El objetivo primario fue la recuperación completa de la EH y los secundarios mortalidad y estancia en hospital. La combinación Rifaximina+lactulosa mostró mejores resultados en todas las variables: resolución completa de HE 76% vs 51%, mortalidad: 24% vs 49%, debido a menor número de muertes por sepsis (7 vs 17) y estancia hospitalaria 6±3 días vs 8±5 días.

### Rifaximina en prevención de EH recurrente

El ensayo pivotal realizado con rifaximina<sup>7</sup> se basa en mostrar su eficacia en la prevención de EH recurrente (indicación incluida en la ficha técnica de Tixtar® 550mg). El ensayo incluye 299 pacientes con al menos dos episodios previos de EH (Conn $\geq$ 2), a los que aleatoriamente se les administró rifaximina 550mg/12h o placebo hasta el siguiente episodio de EH (máximo 6 meses). El 91% de los pacientes tomaron lactulosa a la vez. El objetivo primario fue tiempo hasta un nuevo episodio de EH y el secundario tiempo hasta hospitalización en relación a la EH, mostrándose diferencias significativas a favor de rifaximina en ambas variables. Al final del estudio presentaron un episodio de EH, Conn $\geq$ 2 o > 1 punto en la escala de Conn y 1 en asterixis), el 22,1% vs 45,9% (rifaximina vs placebo) de los pacientes y hospitalización 13,6% vs 22,6% (rifaximina vs placebo).

En 2014 se publicó la extensión del ensayo pivotal (estudio OLM)<sup>16</sup>, de 24 meses de duración para estudiar la seguridad y hospitalización a largo plazo. Es un estudio abierto realizado en 392 pacientes a los que se le administró rifaximina 550mg/12h (89% de los pacientes con lactulosa concomitante). 222 pacientes habían participado en el pivotal: 140 en el grupo rifaximina y 82 en el placebo. El ratio de hospitalización (nº hospitalizaciones/nº pacientes con rifaximina /año) fue similar al obtenido en el ensayo pivotal en el grupo rifaximina (ratio=0,30 en pivotal vs 0,23 en extensión) y menor que el del grupo control (ratio=0,72).

En 2015 Bajaj y col.<sup>17</sup> publicaron los resultados obtenidos en eficacia (recurrencia y hospitalización) y seguridad, al comparar los datos obtenidos a 6 meses en 82 pacientes que en el ensayo pivotal habían pertenecido al grupo placebo y posteriormente habían sido incluidos en el estudio OLM. En el grupo placebo 48% de los pacientes presentaron recurrencia de EH vs al 17% de los pacientes en el estudio extensión. En cuanto a hospitalizaciones no se observaron diferencias significativas.

### **Enfermedad diverticular (ED)**

Existen varios ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso cíclico de rifaximina (7 días al mes durante 12 meses) en ED, realizados en pacientes no hospitalizados, todos frente a placebo. No hay ensayos clínicos frente a otros antibióticos no absorbibles o frente a fibra. La mayoría de los ensayos son abiertos y sólo hay dos ensayos doble ciego, uno a 12 meses y otro cruzado de 14 días de duración<sup>18-23</sup>.

En el ensayo doble ciego a 12 meses se aleatorizan a 168 pacientes al uso cíclico de rifaximina, 400 mg cada 12h, 7 días al mes junto a glucomanano (GL) o a GL<sup>19</sup>. Se evalúa la remisión de los síntomas (dolor abdominal alto, hinchamiento, dolor abdominal bajo, tenesmo, diarrea y distensión abdominal) medidos en una escala global y puntuando cada síntoma en revisiones trimestrales, con un valor de 0 (sin síntomas) a 3 (severo), pero no se indica cuál es la variable principal. Al inicio, el valor medio de los síntomas en los pacientes fue de 6,4 con rifaximina y de 6,2 con placebo (valor máximo posible =18). En ambos grupos se observó reducción de la sintomatología desde el primer mes, pero las diferencias no fueron significativas a favor de rifaximina hasta el sexto mes del ensayo. A los 12 meses, la puntuación de los síntomas fue de aproximadamente 2 y 3 en el grupo de rifaximina y placebo respectivamente (datos gráficos). La variable destacada por los autores fue el porcentaje de pacientes con puntuación de 0 ó 1 en la escala global a los 12 meses (el 68,9% y el 39,5% con rifaximina y placebo respectivamente). No se observó superioridad en la prevención de diverticulitis aguda (2,4% de pacientes en cada grupo).

En el ensayo doble ciego cruzado<sup>20</sup> se incluyen a 64 pacientes con enfermedad diverticular no complicada que recibieron salvado 10g/12h (único ensayo realizado con fibra insoluble) y fueron aleatorizados a rifaximina 600mg/12h o placebo durante 14 días. Los síntomas evaluados fueron dolor abdominal, hinchamiento, tenesmo, frecuencia y características de deposición, distensión y dispepsia, según una escala de 0 (sin síntoma) a 3 (severo). También se realizó el test de hidrógeno espirado tras administración de lactosa y se midió el tiempo de tránsito intestinal. A los 14 días se observaron diferencias significativas en la reducción total de la sintomatología con rifaximina (de 7,1 $\pm$ 4,1 a 4,1 $\pm$ 3,3) por mejoría en estreñimiento, dolor abdominal e hinchamiento, pero no con placebo (de 6.8  $\pm$  3.8 a 6.1  $\pm$  3.5). También se observaron diferencias significativas sólo con rifaximina en el tiempo de tránsito intestinal y en la producción de hidrógeno espirado.

En ensayos clínicos abiertos se ha valorado la eficacia de la combinación rifaximina 400mg/12h durante 7 días al mes+fibra soluble en la reducción de síntomas y en otras variables. En un ensayo abierto<sup>18</sup> de 12 meses de duración se aleatorizan a 217 pacientes a la combinación GL 2g/día+rifaximina 800mg 7 días al mes o a GL 2g/día. La variable principal fue la reducción de la sintomatología (dolor abdominal, hinchamiento, distensión abdominal, tenesmo, diarrea, fiebre) y al finalizar el ensayo, el porcentaje de pacientes asintomáticos fue del 58% con rifaximina frente al 24% con placebo. En un ensayo aleatorizado<sup>21</sup> con 968 pacientes, se evalúa una escala global de síntomas (valor máximo 18) y tras 12 meses de

tratamiento, la disminución de la escala fue superior en el grupo de rifaximina que en el control (a partir de valores basales de 6,7 y 6,4 puntos, la puntuación final fue de 1 punto vs 2 puntos respectivamente) y se observaron también menos complicaciones: 1,34% (6 diverticulitis y 2 sangrado rectal) vs 3,22% (11 diverticulitis y 1 sangrado rectal). En el estudio de Colecchia<sup>22</sup> realizado en 307 pacientes durante 48 meses, la disminución de los síntomas globales fue significativamente superior con rifaximina (puntuación final en la escala de 1 vs 2,4) y también se observaron diferencias en la aparición de complicaciones, del 2% en el grupo de rifaximina (2 casos de sangrado rectal y 2 casos de diverticulitis) y del 7% en el control (4 casos de infección intestinal, 1 caso de sangrado rectal y 4 casos de diverticulitis).

Un ensayo abierto<sup>23</sup> evalúa la prevención secundaria de recurrencias de diverticulitis en pacientes que han tenido un episodio de diverticulitis en los últimos 2 meses y se compara el tratamiento cíclico con rifaximina+fibra frente a fibra durante 12 meses. Se planeaba incluir a 456 pacientes, pero debido a que la tasa de inclusión fue lenta y heterogénea entre los centros, se decide paralizar el ensayo tras incluir sólo 165 pacientes, y se cambia la validez del resultado a "prueba de concepto". El número de recurrencias fue menor en el grupo de pacientes con rifaximina+plantago (8/77; 10,4%; IC95%: 5,5-19,7%) que en el grupo con plantago (17/88; 19,3% IC95%: 12,7-29,4), aunque debido a la modificación del diseño, los autores concluyen que son necesarios ensayos clínicos que confirmen estos resultados.

## **SEGURIDAD**

En la ficha técnica no se describen reacciones adversas muy frecuentes (>1/10) y las descritas como frecuentes (de  $\geq 1/100$  a <1/10) son: mareo, cefalea, estreñimiento, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, tenesmo rectal, vómitos y pirexia.

La seguridad de rifaximina ha sido evaluada en el ensayo pivotal, realizado en pacientes en remisión de EH (140 pacientes tratados con rifaximina 550 mg/12h durante 6 meses)<sup>12</sup> y a largo plazo, en la extensión de éste (322 pacientes tratados hasta un máximo de 24 meses, exposición media = 512,5 días)<sup>13</sup>. Destacar que en ambos estudios más del 90% de los pacientes tomaban lactulosa de forma simultánea, tanto en el grupo de rifaximina como en el de placebo. En el ensayo pivotal la incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (rifaximina 80% vs placebo 79,9%). Las reacciones que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de rifaximina fueron: edema periférico (15% vs 8,2%), mareos (12,9% vs 8,2%), ascitis (11,4% vs 9,4%), espasmos musculares (9,3% vs 6,9%), prurito (9,3% vs 6,3%), anemia (7,9% vs 3,8%), depresión (7,1% vs 5,0%), pirexia (6,4% vs 3,1%), artralgia (6,4% vs 2,5%), disnea (6,4% vs 4,4%), anemia (2,9% vs 0%) y vómitos (2,1% vs 0%), infección por *Clostridium difficile* (1,4% vs 0%). En la extensión del ensayo pivotal, la incidencia de efectos adversos no aumentó en comparación con el ensayo pivotal, ni se observó ninguna reacción no descrita con anterioridad.

## **COSTE**

### **Encefalopatía hepática**

El consumo anual actual de rifaximina en el hospital es de ----€ (que equivalente a ----- DDDs de 600 mg). El coste neto de rifaximina durante el tratamiento agudo de EH durante 7-10 días en el hospital sería de -----€. En la tabla siguiente se presenta el coste comparativo frente a neomicina.

	Pauta	Coste neto/semana(€)	Diferencia vs Rifaximina	
			Absoluta (€)	%
Rifaximina comp 200mg	400mg/8h	-----	-	-
Neomicina comp 500mg	1000mg/8h	-----	-----	-----

Respecto a su uso ambulatorio para prevenir recurrencias de EH, el coste anual, a PVP, del tratamiento con 1.200 mg/día de rifaximina es de ----- €. De acuerdo con los resultados del ensayo pivotal (reducción de tasa de hospitalización del 13,6 vs 22,6% vs placebo), sería necesario tratar a 11 pacientes para evitar una hospitalización, por lo que el coste de evitar una hospitalización sería de -----€.

### **Enfermedad diverticular**

El coste del tratamiento extrahospitalario con rifaximina durante una semana al mes para reducir los síntomas asociados a enfermedad diverticular en aproximadamente un punto es de ----€/año.

Respecto al evitar complicaciones asociadas, como diverticulitis, los datos no son concluyentes. En el ensayo doble ciego no se observaron diferencias (2,4% de complicaciones en ambos brazos), mientras que en ensayos abiertos se observan menos complicaciones en el grupo de tratamiento. Los resultados obtenidos en el ensayo en prevención secundaria no están validados con un ensayo metodológicamente correcto.

## CONCLUSIONES

- En EH, los ensayos clínicos comparativos de rifaximina frente a lactulosa u otros antibióticos tópicos no han comprobado diferencias significativas de eficacia. La asociación rifaximina a lactulosa ha demostrado ser más eficaz que lactulosa en pacientes con EH grave y en la prevención de EH recurrente (NNT=11 para prevenir una hospitalización) tras un segundo episodio.
- En ED, rifaximina sólo se ha comparado frente a placebo, asociado a fibra con una pauta de 400mg/12h durante 7 días al mes. En el único ensayo doble ciego a 12 meses se ha mostrado mejoría de aproximadamente 1 punto en el conjunto de síntomas (reducción de hinchamiento, dolor abdominal bajo y disensión abdominal), pero no se observó disminución en la prevención de complicaciones (2,4% en ambos grupos). En prevención secundaria se han observado una disminución en las recurrencias, que necesitaría ser validada con un ensayo metodológicamente correcto.
- El coste del tratamiento en el hospital es bajo. El coste anual del tratamiento ambulatorio en la prevención de EH es de ----- € y para la enfermedad diverticular de ----- €.
- Las guías de EH recomiendan el uso de rifaximina añadido a lactulosa para la prevención de episodios recurrentes de EH después del segundo episodio de EH.

## REFERENCIAS

1. Hepatic encephalopathy in adults: Treatment. Up to date. Acceso 26/10/2015.
2. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL.
3. Boyton W, Floch W. New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. *Ther Adv Gastroenterol* 2013; 6(3): 205-213.
4. Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 664-684.
5. Murphy et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Enfermedad Diverticular. 2004.
6. Ficha Técnica Spiraxin®.
7. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081.
8. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:1064.
9. Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J of Hepatol* 2003; 38: 51-58.
10. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458-1463.
11. Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, Molinari M. Rifaximin vs conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(8): 767-777.
12. Festi D, Mazzella G, Orsini M, Sottili S, Sangermano A, Li Bassi S, Parinin P, Ferrieri A, Falcucci M, Grossi L, Marizio L, Roda E. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy; results of a multicenter study of efficacy and safety. *Current Therapeutic Research* 1993; 54: 598-609.
13. Parini P, Cipolla A, Ronchi M, Salzetta A, Mazzella G, Roda E. Effect of rifaximin and paromomycin in the treatment of porto-systemic encephalopathy. *Current Therapeutic Research* 1992; 52: 34-39.
14. Pedretti G, Calzetti C, Missale G, Fiaccadori F. Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics. A double-blind, randomized trial. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 175-178.
15. Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. *Curr Med Res Opin* 1997; 13: 593-601.
16. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hep* 2014; 12: 1390-1397.
17. Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes P. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 9-45.
18. Papi C, Ciaco A, Koch M, Capurso L. Efficacy of rifaximin on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicentre open trial. *Diverticular Disease Study Group. Ital J Gastroenterol* 1992; 24(8): 452-456.
19. Papi C, Ciaco A, Koch M, Capurso L D'Inca. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(1): 33-39.
20. D'Inca R, Pomerri F, Vettorato MG, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Medici V, Sturniolo GC. Interaction between rifaximin and dietary fibre in patients with diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(7): 771-779.
21. Latella G, Pimpo MT, Sottili S, Zippi M, Viscido A, Chiaramonte M, Frieri G. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18(1): 55-62.
22. Colechia 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
23. Lanás A, Ponce J, Bignamini A, Mearin F. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis* 2014; 46(1): 91.