

LOCUL ȘI ROLUL RIFAXIMINEI- α ÎN TRATAMENTUL DIAREEI CĂLĂTORULUI

The role of Rifaximine- α in traveler's diarrhea therapy

Victoria Aramă^{1,2}, Ioan Diaconu¹, Laurențiu Stratan¹, Sorin Ștefan Aramă^{1,2}

¹Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Diareea călătorului (DC) este o boală acută autolimitantă, determinată de o varietate de agenți infecțioși patogeni cu tropism intestinal. Ea afectează 30-70% din cele 12 milioane de călători care se deplasează anual în zone tropicale sau subtropicale. În cazul unor categorii speciale de călători, cum ar fi diplomați în misiune, oameni de afaceri, sportivi de performanță, un episod de diaree poate avea consecințe negative și uneori grave.

Diareea călătorului prezintă distribuție egală pe sexe, fiind totuși mai frecventă în rândul tinerilor. Etiologia bacteriană este răspunzătoare de 80-90% din cazuri, E.coli enterotoxigen (ETEC) fiind principalul patogen incriminat.

Ghidurile internaționale recente de boli infecțioase și de medicina călătoriei recomandă Rifaximina- α (RFX), cu nivel de indicație IA, drept principală opțiune terapeutică pentru antibioticoterapia formelor noninvazive de DC atât în scop profilactic, cât și curativ, doza recomandată fiind de 800 mg /zi timp de minimum 3 zile. RFX este un antibiotic intestinal neabsorbabil, evaluat în numeroase studii clinice, care au arătat că este sigur și eficient în terapia, dar și în prevenția DC, prezentând o rată înaltă de succes.

Referitor la prevenție trebuie precizat că antibioticoprofilaxia DC, deși nu este recomandată de rutină, mai ales în cazul călătoriilor care depășesc 3 săptămâni, poate fi luată serios în discuție pentru unele categorii de pacienți-călători la risc, cum sunt cei cu imunodepresie, boli intestinale inflamatorii cronice, insuficiență renală cronică sau diabet zaharat. Indiferent dacă există sau nu motive de antibioticoprofilaxie, Rifaximina- α nu ar trebui să lipsească din trusa medicală a oricărui turist.

Cuvinte cheie: diareea călătorului, Rifaximina- α , antibioticoterapie, antibioticoprofilaxie, Normix

ABSTRACT

Traveler's diarrhea (TD) is an acute, self-limited disease, caused by a wide array of germs that possess intestinal tropism. Among the 12 million people travelling annually to tropical or subtropical areas, 30% up to 70% are affected by TD. A single episode of diarrhea can severely impair, sometimes severe, the performance of special categories of travelers, like sportsmen, business people, or diplomats in specific missions. The disease has an equal distribution among sexes, occurring with a higher frequency among the youth. The Enterotoxigenic E.coli is the main pathogen incriminated in 80 to 90% of TD cases.

Recent international infectious disease or traveler medicine guidelines are recommending Rifaximine- α (RFX) as the first therapeutical option with the highest level of recommendation and evidence (IA) in treating or preventing non-invasive forms of TD. The normal daily dosage in these cases is 800 mg of RFX for at least 3 days. RFX is a non-absorbable (intestinal) antibiotic which has clinically proven its high rate of success regarding its safety and efficacy in treating and preventing TD.

Referring to TD's prevention, it must be mentioned that even though antibiotic prophylaxis is not routinely recommended while travelling (at least in cases of more than 3 weeks of travel), this approach should be serious taken into consideration for several types of high risk traveler patients who present at least one of the following conditions: immunodeficiency, chronic inflammatory intestinal diseases, kidney failure or diabetes mellitus. But even there are or not real reasons in recommending antibiotic prophylaxis, Rifaximine- α should not miss from any personal first-aid traveler-kit.

Keywords: traveler's diarrhea, Rifaximine- α , antibiotic therapy, antibiotic prophylaxis, Normix

Autor corespondent:

Victoria Aramă, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș“, Str. Dr. Calistrat Grozovici nr. 1, Sector 2, București
E-mail: dr.arama@mateibals.ro

DIAREEA CĂLĂTORULUI

Diareea reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii asociate călătoriilor, afectând 30-70% din cele 12 milioane de călători care se deplasează anual spre zone tropicale/subtropicale (CDC, 2012). Diareea călătorului (DC) este o boală acută autolimitantă, caracterizată prin tulburări de tranzit, de obicei neînsoțite și de alte manifestări generale, produsă prin infecția pasageră a tubului digestiv cu bacterii nepatogene sau slab patogene, pentru care organismul în cauză nu posedă o apărare locală adecvată (Chiotan M., 2011).

În mod tradițional, încă din era preantibiotică, DC a fost prevenită prin măsuri de igienă alimentară și personală cum ar fi: curățarea sau decojirea fructelor și legumelor, fierberea alimentelor, evitarea consumului de apă de la robinet sau a cuburilor de gheață în băuturi, spălarea frecventă a mâinilor etc. Însă aplicarea acestor reguli nu s-a dovedit a fi pe deplin eficientă, deoarece, în pofida utilizării lor, au continuat să apară sporadic cazuri de DC. Toxiinfecția alimentară reprezintă ingestia toxinelor deja formate în interiorul alimentului și se manifestă prin vărsături și diaree ce dispar spontan, cel mai adesea după aproximativ 12 ore. (1)

ETIOLOGIE

DC este un sindrom clinic care poate fi determinat de o varietate de agenți infecțioși patogeni cu tropism intestinal. Principalele etiologii ale DC sunt prezentate în Tabelul 1.

Etiologia bacteriană este răspunzătoare de 80-90% din cazurile de DC (2). *E. coli enterotoxigen* (ETEC) produce de obicei o formă benignă de DC, cu o durată scurtă de evoluție, care răspunde la tratamentul empiric și nu necesită investigații în scop diagnostic. ETEC este răspunzător pentru 20% din cazurile de diaree în țările în curs de dezvoltare și este implicată în 80% din cazurile de DC (3). Alți agenți patogeni implicați în mod obișnuit în etiologia DC sunt *Cam-*

pylobacter jejuni, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *Aeromonas spp* și *Plesiomonas spp*.

Virusurile cu tropism intestinal (*rotavirus*, *astrovirus* etc.) sunt mai rar implicate, determinând între 5-8% din cazurile de DC, însă se presupune că acest procent va crește în viitor, odată cu îmbunătățirea metodelor de detectare a *norovirusului*.

Infecțiile cauzate de protozoare patogene (*Giardia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*, *Dientamoeba fragilis*) sunt caracterizate de un debut mai lent al simptomelor, această etiologie reprezentând aproximativ 10% din totalul diareilor apărute în contextul călătoriilor de lungă durată. Dintre acestea, DC cauzată de *Cyclospora* are un areal geografic specific (Nepal, Peru, Haiti și Guatemala) și un puternic caracter sezonier.

TABELUL 1. Etiologia diareei călătorului (după *Tropical Medicine Manual Fourth Edition*, edited by EC Jong C. Sanford, Saunders Elsevier 2008 – *Traveler's diarrhea*) (2)

Etiologie	% de izolare
Bacterii	50-70
– <i>E. coli</i>	5-70
– ETEC (E.coli enterotoxigen)	5-70
– <i>Campylobacter</i>	0-30
– <i>Salmonella</i>	0-15
– <i>Shigella</i>	0-15
– <i>Aeromonas</i>	0-10
– <i>Plesiomonas</i>	0-5
Protozoare	0-5
– <i>Giardia lamblia</i>	
– <i>Entamoeba histolytica</i>	
– <i>Cryptosporidium sp.</i>	
– <i>Isospora belli</i>	
– <i>Cyclospora cayetanensis</i>	
– <i>Dientamoeba fragilis</i>	
Virusuri	0-20
– Norovirus (virus Norwalk)	
Etiologie necunoscută	10-40% din cazurile de diaree a călătorului

EPIDEMIOLOGIE

Riscul de apariție și etiologia DC sunt puternic influențate de zona geografică în care are loc deplasarea, fiind recunoscute 3 arii de risc: zone cu risc scăzut, zone cu risc intermediar și zone cu risc înalt (Tabelul 2).

TABELUL 2. Distribuția geografică a riscului de DC

Grad de risc	Zona geografică
Risc scăzut	SUA, Canada, Australia, Noua Zeelandă, Japonia, statele din nordul și vestul Europei
Risc intermediar	Africa de Sud, Insulele Caraibe, statele din estul Europei
Risc înalt	Asia, Africa, Orientul mijlociu, Mexic, America Centrală și de Sud

DC apare în mod egal în rândul călătorilor de sex masculin și feminin, fiind mai frecventă în rândul tinerilor. În cazul voiajelor de scurtă durată, apariția unui episod de DC nu pare a asigura protecție pentru episoade ulterioare de DC; adesea, pe durata unei deplasări pot să apară mai multe episoade de DC. Se citează exemplul unei cohorte de expatriați cu reședința în Kathmandu (Nepal), care au prezentat în medie 3,2 episoade de DC per persoană în primul an. În zonele cu climă temperată, se observă o variație sezonieră a riscului de apariție a DC. Astfel, în Asia de Sud se raportează un număr mult mai mare de cazuri în lunile calde, premergătoare musonului. (4)

În zonele în care accesul la canalizare și apă curentă este limitat, contaminarea cu materii fecale a mediului este mai importantă, agenții patogeni putând fi transportați cu ușurință de către insecte. În regiunile în care au loc întreruperi frecvente ale alimentării cu electricitate, refrigerarea inadecvată a alimentelor crește riscul de îmbolnăvire. Lipsa unei surse de apă potabilă poate conduce la contaminarea alimentelor sau băuturilor, fie prin prepararea acestora folosind surse inadecvate de apă, fie ca urmare a unei igiene deficitare a mâinilor, a suprafețelor și a utensilelor de bucătărie. La grupurile de turiști la care au fost susținute cursuri de igienă alimentară, riscul de DC a scăzut. Trebuie reținut însă că DC poate apărea și în țările dezvoltate, unde agenți patogeni precum *Shigella sonnei* au fost incriminați în unele cazuri de DC apărute ca urmare a depozitării și preparării incorecte a alimentelor în restaurante. (5)

PROFILAXIA DIAREEI CĂLĂTORULUI

Există o serie de măsuri care pot reduce riscul de DC pentru persoanele care călătoresc în zone cu risc înalt, dar niciodată acest risc nu poate fi eliminat complet. Aceste măsuri cuprind instrucțiuni cu privire la selecționarea alimentelor și a băuturilor, utilizarea profilactică de antibiotice și alte substanțe medicamentoase, precum și spălarea mâinilor înainte de masă. Nu trebuie să uităm, însă, că mulți dintre factorii care asigură siguranța alimentelor consumate, cum ar fi igiena restaurantelor, nu pot fi influențate de către consumatori. (2)

Din păcate nu există vaccinuri disponibile contra agenților infecțioși implicați în etiologia DC, deși sunt în desfășurare mai multe studii clinice. Rolul subsalicilatului de bismut (SSB) în profilaxia DC este recunoscut, o serie de studii efectuate în Mexic indicând faptul că administrarea a 30 mL de SSB a redus incidența DC cu aproximativ 50%. În ciuda acestui fapt, SSB nu este folosit în mod uzual în profilaxia DC, deoarece poate determina apariția unor efecte adverse neplăcute (greață, constipație, limbă neagră viloză sau tinitus) și prezintă o serie de contraindicații (alergie documentată la aspirină, insuficiență renală, gută, tratament anticoagulant, tratament cu metotrexat). Totodată, nu se recomandă administrarea lui la copiii sub 12 ani, mai ales în cazul în care aceștia prezintă o infecție virală, precum varicela sau gripa, din perspectiva riscului de a dezvolta sindrom Reye. (6)

O alternativă îndelung studiată pentru prevenția DC a fost utilizarea probioticelor, precum *Lactobacillus GG* și *Saccharomyces boulardii*. Studiile au cuprins loturi restrânse de indivizi și nu au furnizat rezultate concludente (7).

Vaccinul antiholeric este disponibil în mai multe țări (8).

ANTIBIOTICOPROFILAXIA DC

Antibioterapia profilactică cu Rifaximina- α (RFX) este eficientă în prevenția DC, cu o rată de

TABELUL 3. Rezultatele studiilor clinice în care s-a utilizat antibioticoprofilaxia DC cu Rifaximină- α

	Anii publicării și indicii bibliografici				
	1998 (10)	2001 (11)	2003 (12)		
Variabilă	RFX	RFX	RFX	RFX	Placebo
Țara	Mexic	Mexic	Mexic	Guatemala	Kenia
Nr. de subiecți	55	93	125	126	129
Doza	200 mg, 400 mg/600 mg, TID	400 mg, BID	200 mg, TID [*]	400 mg, TID [*]	TID
Durata (zile)	5	3	3	3	3
TUSN (ore)	26,3, 40,5, 35,0	25,7	32,5	23,9	60,0
Rata de eșec terapeutic (%)	11,1	9,7	16,0	16,7	34,9

RFX – rifaximina- α ; TUSN – timp până la ultimul scaun neformat;

* P < 0,05 compararea grupurilor rifaximina cu placebo.

Modificat după Javier A. Adachi, and Herbert L. DuPont *Clin Infect Dis.* 2006; 42:541-547

succes de până la 90%, conform mai multor studii clinice (Tabelul 3). Profilaxia antibiotică pe perioada călătoriilor nu este recomandată de rutină. Există însă o serie de situații și categorii speciale de călători, la care un episod de DC ar putea avea consecințe grave: diplomați în misiune, oameni de afaceri, sportivii de performanță. De asemenea, profilaxia antibiotică poate fi luată în discuție pentru unele categorii de pacienți, cum sunt cei cu imunodepresie, boli intestinale inflamatorii cronice, insuficiență renală, diabet zaharat (9).

În anii 1980, studiile efectuate au concluzionat că antibioticele sunt eficiente în prevenirea DC în cazul sejururilor mai scurte de 3 săptămâni. Eficacitatea antibioticului utilizat depinde de spectrul antibacterian raportat la rezistența bacteriană locală la antibiotice. Medicamentele frecvent utilizate în aceste situații au fost: ciprofloxacina, ofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) și doxiciclina. Utilizarea fluorochinolonei a oferit o protecție de 84% în chimioprofilaxia DC.

În ultimele decenii, odată cu evoluția îngrijorătoare a rezistenței la antibiotice au apărut mai multe schimbări ale primei linii de antibioticoprofilaxie recomandată în DC. Se știe astăzi că există zone întinse de rezistență a enterobacteriilor la TMP/SMX în Asia, America de Sud, Africa (13). Doxiciclina și TMP/SMX nu mai sunt

considerate medicamente recomandate împotriva bacteriilor enteropatogene. Fluorochinolonele (FQ), considerate a fi printre cele mai eficiente antibiotice în profilaxia și tratamentul DC cauzată de bacterii patogene, înregistrează în ultimele decenii un mare declin ca utilizare în practica curentă, din cauza apariției și extinderii rezistenței (Thailanda și Spania), în special în cazul speciilor de *Campylobacter* și *Shigella* (14-16). Totuși, în ciuda acestor raportări, FQ sunt încă frecvent utilizate, dovedindu-și eficacitatea împotriva: *E. coli* spp, *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *Vibrio* spp, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia enterocolitica* (17-19). Din păcate, pe lângă extinderea dramatică a rezistenței bacteriilor la fluorochinolone, utilizarea lor excesivă a condus la o creștere a incidenței diareei postantibiotice cu *Clostridium difficile* (DPACD).

Din toate aceste motive, FDA a recomandat încă din 2004 Rifaximina- α ca antibiotic de primă intenție în DC, atât în scop curativ, cât și în scop profilactic. DuPont a arătat, în anul 2001, într-un studiu randomizat, dublu-orb, că Rifaximina- α în doză de 800 mg/zi (4 comprimate/zi) timp de 3 zile are o eficacitate comparabilă cu cea a ciprofloxacinei în tratamentul DC (16). Studiul a fost realizat pe 187 de turiști din Jamaica, Statele Unite și Mexic randomizați în două loturi, unul primind timp de 3 zile Rifaximină- α , celălalt

lalt lot primind ciprofloxacina, tot timp de 3 zile. Nu au fost diferențe semnificative statistic între cele două grupuri în ceea ce privește eficiența clinică. Rifaximina- α s-a dovedit astfel sigură și eficientă în tratamentul DC, având marele avantaj al faptului că este un antibiotic neresorbabil din intestin, fapt care o face să fie lipsită de reacțiile adverse specifice unui antibiotic sistemic.

În anul 2013 au fost publicate în Lancet rezultatele unui studiu randomizat, controlat, dublu orb, derulat în perioada 2009-2012 în Germania, care și-a propus să evalueze eficiența Rifaximina- α în profilaxia DC în cazul deplasărilor spre Asia de Sud și de Sud-Est, zone cu prevalență crescută atât a bacteriilor care produc DC prin mecanism enteroinvaziv, cât și a bacteriilor rezistente la antibiotice. Concluzia studiului a fost că în aceste zone geografice, Rifaximina- α are o eficiență moderată în prevenirea DC, asigurând protecție în aproximativ 50% dintre cazuri (20).

ANTIBIOTICOTERAPIA ÎN SCOP CURATIV A DC

FDA a recomandat în 2004 Rifaximina- α ca antibiotic de primă intenție în tratamentul DC, atât în scop curativ, cât și profilactic, având nivel de indicație IA.

În 2009, Societatea Internațională de Medicină a Călătoriei face aceeași recomandare, considerând Rifaximina- α ca fiind antibioticul cel mai sigur și mai eficient pentru tratamentul și profilaxia formelor noninvazive de diareea călătorilor, cu nivel de indicație IA.

Există peste 100 de serotipuri de *E. Coli* producătoare de toxină Shiga (STEC), cele mai importante fiind *E. Coli* O157:H7, O104:H4, O111:NM și O26:H11. Acestea produc toxina Shiga 1 (Stx1), toxina Shiga 2 (Stx2) sau alte variante de toxine. Anumite antibiotice sistemice, cum este ciprofloxacina, pot complica infecția cauzată de STEC prin creșterea riscului de sindrom hemolitic uremic, ca urmare a eliberării unei cantități mari de toxină rezultată prin distrugere

rea masivă a bacteriilor. În cazul STEC, Ochoa și colab. au arătat într-un studiu publicat în 2007 că, spre deosebire de ciprofloxacina, Rifaximina- α nu stimulează producerea bacteriană de toxină shiga și nici nu determină bacterioliză severă, indiferent de concentrația folosită. Datorită acestor beneficii, Rifaximina- α poate preveni și producerea și eliberarea masivă de toxină Shiga odată cu liza bacteriilor, având un rol important în prevenirea apariției sindromului hemolitic uremic (21).

În Tabelul 4 sintetizăm recomandările farmacologice din anul 2010 ale *Infectious Diseases Society of America* pentru profilaxia și tratamentul DC: (22)

TABELUL 4. Recomandările *Infectious Diseases Society of America* din 2010 pentru profilaxia și tratamentul diareei călătorului

Medicament
<i>Profilaxie</i>
Subsalicilat de bismut
Norfloxacină
Ciprofloxacina
Rifaximina- α
<i>Tratament simptomatic</i>
Subsalicilat de bismut
Loperamidă
<i>Tratament antibiotic</i>
Fluorochinolone
Norfloxacină
Ciprofloxacina
Ofloxacină
Levofloxacină
Azitromicină
Rifaximina- α

ADMINISTRAREA RIFAXIMINEI- α LA COPII, ÎN SARCINĂ ȘI ALĂPTARE

În Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) se menționează că „nu există experiență clinică edificatoare cu privire la utilizarea rifaximinei- α la femeile gravide sau la cele care alăptează, medicamentul administrându-se numai dacă este absolut necesar, sub supravegherea directă a medicului”.

Totodată se menționează că siguranța și eficacitatea rifaximinei- α la copiii cu vârsta mai mică de 12 ani nu au fost încă stabilite, cu adnotarea: „În literatura de specialitate există 9 studii

privind eficacitatea utilizării rifaximinei- α la pacienți sub 12 ani, incluzând 371 de copii, din care 233 au primit rifaximină- α . Majoritatea copiilor incluși în aceste studii aveau vârsta mai mare de 2 ani, iar diareea avea origine bacteriană (demonstrată înainte, în timpul sau după tratament). Datele din studiile la care se face referire mai sus, ca și cele provenite din metaanalize, se constituie în tot mai multe dovezi ce demonstrează eficacitatea rifaximinei- α în contextul unor afecțiuni particulare, cum ar fi de exemplu cazul diareei acute (mai ales cea recurentă sau recidivantă), despre care se știe sau se presupune că este produsă de bacterii sensibile la acțiunea rifaximinei- α (ex. *Escherichia coli*). În toate aceste studii limitate din punct de vedere al numărului redus de pacienți, cele mai folosite doze la copiii cu vârste între 2-12 ani au fost cuprinse între 20 și 30 mg/kg/zi, fracționate în 2 până la 4 administrări/zi.“

În Tabelul 5 sunt prezentate CMI90 la Rifaximina- α ale principalelor enterobacterii patogene.

Prin urmare, pentru DC avem la dispoziție un antibiotic intestinal neresorbabil (Rifaximina- α) sigur și eficient, care este recomandat ca antibiotic de primă intenție de majoritatea ghidurilor internaționale pentru DC, atât în scop curativ, cât și profilactic. De asemenea, experiența personală, dublată de cea a clinicii noastre, recoman-

dă dozele de 800 mg/zi (4 comprimate/zi) de Rifaximina- α pentru profilaxia și/sau tratamentul episoadelor de DC, cu rezultate foarte bune în ceea ce privește atât eficacitatea, tolerabilitatea și siguranța în administrare, cât și complianța pacienților.

În România, Rifaximina- α este disponibilă sub denumirea comercială de Normix (comprimate filmate de 200 mg) și nu ar trebui să lipsească din trusa medicală a oricărui turist.

TABELUL 5. CMI90 la Rifaximină- α pentru unele enterobacterii

Denumirea bacteriei	Nr. tulpini	CMI90	Referință
<i>Campylobacter jejuni</i>	9	32	(25)
	54	128	(26)
<i>Clostridium difficile</i>	93	128	(26)
	56	128	(27)
<i>Escherichia coli</i>			
Enteroagregativă	75	32	(25)
Enterotoxigenă	97	32	(25)
<i>Helicobacter pylori</i>	40	4 ^a	(28)
<i>Salmonella spp</i>	46	64	(25)
<i>Shigella spp</i>	46	64	(25)
<i>Vibrio cholera</i>	403	4	(29)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	74	16	(26)
Alte ^b	21	4	(25)

Note:

^aCMI50

^bIncluce speciile *Vibrio non-cholerae*, *Plesiomonas shigelloides*, și specii izolate de *Aeromonas*.

Tradus după Javier A. Adachi, and Herbert L. DuPont Clin Infect Dis. 2006; 42:541-547

BIBLIOGRAFIE

- R.E., Black.** Epidemiology of travelers' diarrhea and relative importance of various pathogens. s.l.: *Rev Infect Dis.*, January-February 1990. 12 Suppl 1:S73-9.
- E.C., Jong.** Traveller's diarrhea: prevention and self-treatment (chapter 7). s.l.: The Travel and Tropical Medicine Manual Fourth Edition edited by E.C. Jong C. Sanfird, Saunders Elsevier, 2008.
- D.R., Hill.** Occurrence and self-treatment of diarrhea in a large cohort of Americans traveling to developing countries. s.l.: *AM J Trop Med Hyg.* May 2000. 62:585-9.
- David R. Shlim, Charles W. Hoge, Ramachandra Rajah, Robert McN. Scott, Prativa Pandey, Peter Echverria.** Persistent High Risk of Diarrhea Among Foreigners in Nepal During the First 2 Years of Residence. s.l.: Clinical Travel Medicine Center, Kathmandu, Nepal.
- Greenwood Z., Black J., Weld L., O'Brien D., Leder K., Von Sonnenburg F., et al.** Gastrointestinal infection among international travelers globally. s.l.: *J Travel Med.*, July-August 2008. 15(4):221-8.
- Herbert L. DuPont, Charles D. Ericsson, P.C. Johnson, F. Javier de la Cabada.** Use of Bismuth Subsalicylate for the Prevention of Traveler's Diarrhea. s.l.: Reviews of Infectious Diseases Oxford University Press, 1990.
- Theodoros Kelesidis, Charalabos Pothoulakis.** Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. s.l.: *Therap Adv Gastroenterol.*, March 2012. 5(2): 111-125..
- Gabutti G., Aquilina M., Cova M., Giuffrida S., Lizzioli A., Protano D., Scrivano F., Tomasi A., Cucchi A., Cavallaro A.** Prevention of

- fecal-orally transmitted diseases in travelers through an oral anticholeric vaccine (WC/rBS). s.l.: *J Prev Med Hyg.*, December 2012. 53(4):199-203..
9. **DuPont H.L., Ericsson C.D.** Prevention and treatment of traveler's diarrhea. s.l.: *N. Engl J Med*, 1993. 328:1821-1827.
 10. **DuPont H.L., Ericsson C.D., Mathewson J.J., et al.** Rifaximin: a non-absorbed antimicrobial in the therapy of traveler's diarrhea. s.l.: *Digestion*, 1998. 59:708-14.
 11. **DuPont H.L., Jiang Z.D., Ericsson C.D., et al.** Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomised, double-blind clinical trial. s.l.: *Clin Infect Dis*, 2001. 33:1807-15.
 12. **Stephen R., Sack D.A., Riopel L., et al.** Therapy of traveler's diarrhea with rifaximin on various continents. s.l.: *Am J Gastroenterol*, 2003. 98:1073-8.
 13. **R.B., Sack.** Prophylactic antimicrobials for traveler's diarrhea: an early history. s.l.: *Clin Infect Dis*, 2005. 41 (Suppl 8):S553-6.
 14. **Isenbarger D.W., Hoge C.W., Srijan A., et al.** Comparative antibiotic resistance of diarrheal pathogens from Vietnam and Thailand 1996-1999. s.l.: *Emerg Infect Dis*, 2002. 8:175-180.
 15. **Saenz Y., Zarazaga M., Lantero M., et al.** Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals, food and humans in Spain in 1997-1998. 2000. 44:267-271.
 16. **Herbert L. DuPont, Zhi-Dong Jiang, Charles D. Ericsson et al.** Rifaximin versus Ciprofloxacin for Treatment of Traveler's Diarrhea: A Randomised, Double-Blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of traveler's diarrhea. s.l.: *Clinical Infectious Diseases*, 2001. 33:1807-15.
 17. **Hoge C.W., Gambel J.M., Srijan A., Pitarangsi C., Echeverria P.** Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. s.l.: *Clin Infect Dis*, 1998. 26:341-5.
 18. **Sack R.B., Rahman M., Yunus M., Khan E.H.** Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease. s.l.: *Clin Infect Dis*, 1997. 24(Suppl1):S102-5.
 19. **Vila J., Vargas M., Ruiz J., Corachan M., Jumenez De Anta M.T., Gascon J.** Quinolone resistance in enterotoxigenic *Escherichia coli* causing diarrhea in travelers to India in comparison with other geographical areas. s.l.: *Antimicrob Agents Chemother*, 2000. 44:1731-3.
 20. **Zanger P., Nurjadi D., Gabor J., Gaile M., Kreamsner P.G.** Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhea in individuals traveling to south and southeast Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. s.l.: *Lancet Infect Dis*, November 2013. 13(11):946-54. doi:10.1016/S1473-3099(13)70221-34.
 21. **Theresa J. Ochoa, Jane Chen, Christopher M. Walker et al.** Rifaximin Does Not Induce Toxin Production or Phage-Mediated Lysis of Shiga Toxin-Producing *Escherichia Coli*. s.l.: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, August 2007. Vol 51, No 8, p 2837-2841.
 22. **Hill D.R., Ericsson C.D., Pearson R.D. et al.** The Practice of Travel Medicine: Guidelines by The Infectious Diseases Society of America. s.l.: *Clin Infect Dis*, 2006. 43:1499-539.
 23. RCP. www.anm.ro. [Online] ANM, 2005. http://www.anm.ro/_/RCP/rcp_5899_29.11.05.pdf?anmPage=919&ID=18361.
 24. **Hong K.S., Kim Y.S., Han D.S., Choi C.H., Jang B.I., Park Y.S., Lee K.M., Lee S.T., Kim H.S., Kim J.S.** Efficacy of rifaximin compared with ciprofloxacin for the treatment of acute infectious diarrhea: a randomized controlled multicenter study. s.l.: *Gut Liver*, September 2010. 4(3):357-62.
 25. **Gomi H., Jiang Z.D., Adachi J.A., et al.** In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. s.l.: *Antimicrob Agents Chemother*, 2001. 45:212.
 26. **Ripa S., Mignini T., Prenna M., Falcioni E.** In vitro antibacterial activity of rifaximin against *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* and *Yersinia* spp. s.l.: *Drugs Exp Clin Res*, 1987. 13:483-8.
 27. **Marchese A., Salerno A., Pesce A., Debbia E.A., Schito G.C.** In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against *Clostridium difficile* and the rate of selection spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria.
 28. **Holtron J., Vaira D., Menegatti M., Barbara J.** The susceptibility of *Helicobacter pylori* to the rifamycin, rifaximin. s.l.: *J Antimicrob Chemother*, 1995. 35:545-9.
 29. **Scracia M., Forcillo M., Maimone F., Pazzani C.** Susceptibility of rifaximin of *Vibrio cholerae* strains from different geographical areas. *J Antimicrob Chemother*, 2003. 52:303-5.