

LOCUL ȘI ROLUL ANTIBIOTICELOR NERESORBABILE ÎN TRATAMENTUL DIAREEI ACUTE INFECȚIOASE

Place and role of nonabsorbable antibiotics in the treatment of acute infectious diarrhea

Victoria Aramă^{1,2}, Iulia Niculescu², Roxana Petre², Sorin Ștefan Aramă¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș“, București

REZUMAT

Obiective. Prezenta lucrare își propune să evalueze eficiența Rifaximinei- α în diareea acută infecțioasă.

Materiale și metode. Trecere în revistă a articolelor și studiilor publicate în ultimii ani.

Rezultate. Rifaximina- α este un antibiotic neresorbabil, bactericid și cu spectru larg, recomandat în sindroamele diareice acute infecțioase noninvazive.

Discuții și concluzii. Lipsa absorbției intestinale, efectul minim asupra florei colonice și lipsa interacțiunilor medicamentoase conferă Rifaximinei- α un excelent profil de siguranță. Prin spectrul ei larg și prin concentrațiile sale înalte la nivel intestinal, Rifaximina- α reprezintă o opțiune eficientă și sigură în tratamentul diareei acute infecțioase noninvazive, inclusiv în tratamentul și profilaxia diareei călătorilor. Este nevoie de studii suplimentare mai ample pentru a evalua eficiența sa în tratamentul infecțiilor recurente cu *Clostridium difficile*.

Cuvinte cheie: Rifaximina- α , neresorbabil din tubul digestiv, bactericid, spectru larg, tratamentul diareei acute infecțioase noninvazive

ABSTRACT

Objectives. In the present study we wanted to evaluate the efficiency of Rifaximin- α on acute infectious diarrhea.

Materials and methods. We revised the literature, as well as the studies which have been published within recent years.

Discussions and conclusions. Rifaximin- α is a nonabsorbable antibiotic, bactericid, with a wide spectrum of action. It is recommended in acute diarrheic syndromes without invasive mechanism. Its properties (lack of intestinal absorption, minimal effect on colonic flora and no medication interactions) confer Rifaximin- α an excellent safety profile. Taking into account its wide spectrum of action and its high intestinal concentrations, it is considered an efficient and safe option in the treatment of acute infectious noninvasive diarrhea, as well as in the treatment and the prophylaxy of traveller's diarrhea. Further more ample studies are needed to evaluate its efficiency in the treatment of recurrent infections with *Clostridium difficile*.

Keywords: Rifaximina- α , nonabsorbable from the intestinal tract, bactericide, large spectrum of action, treatment of acute infectious noninvasive diarrhea

INTRODUCERE

Sindromul diareic acut are o durată de maximum 2 săptămâni și în 90% dintre cazuri are o etiologie infecțioasă. Cel mai frecvent agent microbial implicat în diareea acută infecțioasă, inclusiv în diareea asociată călătoriilor internaționale, este reprezentat de *Escherichia coli* (1).

Mecanismele fiziopatologice implicate în diareea acută infecțioasă conduc la diverse forme clinice de boală, ale căror manifestări clinice pot avea valoare orientativă pentru diagnostic. Astfel, lipsa febrei și prezența unor scaune diareice apoase și voluminoase sunt elemente care orientează spre diareea de tip toxico-secretorie, în timp ce prezența

Autor corespondent:

Iulia Niculescu, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș“, Str. Calistrat Grozovici nr. 1, București

E-mail: iulianiculescu81@gmail.com

febrei, a scaunelor reduse cantitativ și mucopiosangvinolente sugerează o diaree produsă prin mecanism citotoxic și/sau enteroinvaziv.

În general, tratamentul antibiotic sistemic este recomandat doar atunci când se suspicionează o diaree acută infecțioasă de tip invaziv, iar cea mai frecventă clasă de antibiotice utilizată este reprezentată de fluorquinolone (în special ciprofloxacina). Deși quinolonele se află în continuare pe primele locuri în recomandările ghidurilor internaționale pentru antibioticoterapia diareilor acute infecțioase, utilizarea lor pe scară largă a avut cel puțin două consecințe negative: emergența și extinderea rezistenței enterobacteriilor la ciprofloxacina și diareea postantibiotică cu *Clostridium difficile* (DPACD). La acestea se adaugă toate efectele adverse ale quinolonelor: tendinopatii, aritmii cardiace, fotosensibilitate (!).

În acest context, rolul antibioticelor neresorbabile (în speță al Rifaximinei- α) în tratamentul diareei acute infecțioase trebuie reevaluat, astfel încât să poată deveni o opțiune terapeutică eficientă și lipsită de consecințele negative mai sus menționate ale fluorochinolonelor.

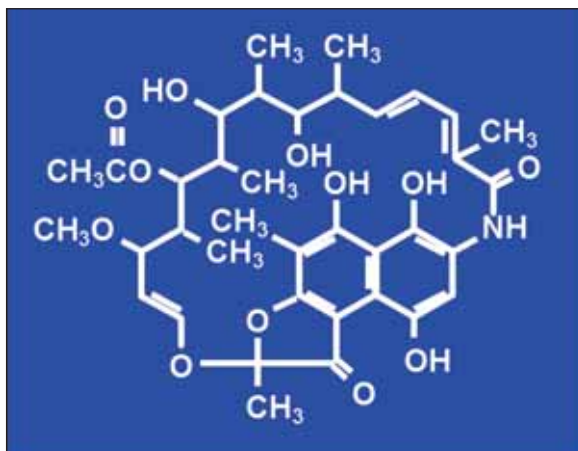
La ora actuală în România, singurul antibiotic neresorbabil înregistrat și disponibil este Rifaximina- α (*Normix*). Încă din anul 2004, ghidurile americane (IDSA, FDA) recomandă Rifaximina- α pentru profilaxia și tratamentul diareei asociată călătoriilor internaționale. Deși nu există suficiente studii comparative, din experiența clinică acumulată, Rifaximina- α și-a dovedit eficiența în tratamentul empiric al diareei acute infecțioase. Prezenta lucrare își propune să evalueze eficiența Rifaximinei- α în diareea acută infecțioasă, făcând o trecere în revistă a articolelor și studiilor publicate în ultimii ani.

Rifaximina- α – date de farmacologie clinică

Rifaximina- α este un antibiotic neresorbabil, derivat din clasa rifamicinelor, antibiotice bactericide cu spectru larg. Spre deosebire de molecula de origine, Rifaximina- α are în structura sa chimică un nucleu piridoimidazolic care împiedică absorbția ei din tubul digestiv. Lipsa absorbției a fost dovedită încă din anul 1998 de Huntington care, administrând oral Rifaximină- α marcată radioactiv și măsurând apoi concentrația plasmatică a fracției absorbite de Rifaximină- α radioactivă, a demonstrat că rata absorbției intestinale a Rifaximinei- α este de sub 1%, ceea ce explică lipsa reacțiilor adverse sistemice. În Fig. 1 este reprezentată structura chimică a Rifaximinei- α .

Rifaximina- α administrată per os realizează concentrații foarte crescute în materiile fecale, care ating valori de 10 ori mai mari decât CMI-urile necesare pentru inhibarea multiplicării majorității enterobacteriilor. Studiile au arătat că după administrarea per os a 400 mg Rifaximină- α de 2 ori pe zi, concentrațiile acesteia în materiile fecale au atins valori foarte mari, cuprinse între 4.000 și 8.000 $\mu\text{g/g}$ (2). În Fig. 2 sunt schematizate rezultatele unor studii in vitro, care au demonstrat că la dozele obișnuite (800-1.200 mg/zi), Rifaximina- α asigură în fecale concentrații cu mult peste concentrațiile minime inhibitorii ale majorității bacteriilor implicate în infecțiile intestinale, fiind activă inclusiv pe *Clostridium difficile* și pe *Helicobacter pylori*.

Studiile in vitro au arătat că Rifaximina- α poate avea activitate inductoare asupra izoenzimelor citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Însă studiile in vivo care au cercetat interacțiunile dintre Rifaximină- α și midazolam la pacienți cu funcție hepatică normală au demonstrat că la dozele terapeutice re-



Rifamicina



Rifaximina- α

FIGURA 1. Structura chimică a Rifaximinei- α

– 200 mg Rifaximină- α (1 comprimat) la interval de 6 ore sau

– 400 mg Rifaximină- α (2 comprimate) la interval de 12 ore.

Rolul Rifaximinei- α în tratamentul diareei cu *Clostridium difficile*

Infecția cu *Clostridium difficile* (ICD) a devenit în ultimele 3 decenii una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică, îmbrăcând forme clinice variate, reunite sub termenul de diaree postantibiotică cu *Clostridium difficile* (DPACD). Manifestările clinice pot varia de la o diaree banală până la stadiul de megacolon toxic asociat colitei pseudomembranoase, în care rata mortalității variază între 30-80% (6,7). Gravitatea formelor clinice se cuantifică utilizând scorul de severitate ATLAS (sumarizat în Tabelul 1). O valoare mare a acestui scor (3-4) se corelează cu o rată crescută a mortalității, cu o rată scăzută de vindecare și/sau cu un risc mai mare de apariție a recurențelor.

TABELUL 1. Scorul ATLAS (minimum 0 puncte, maximum 10 puncte)

Parametru	0 puncte	1 punct	2 puncte
Vârstă (ani)	< 60	60-79	>80
Tratament cu antibiotic sistemic	Nu		Da
Leucocitoză (celule/mm ³)	< 16.000	16.000-25.000	> 25.000
Albumină serică (g/L)	> 35	26-35	< 25
Creatinină serică (mg/dl)	< 1,3	1,3-2	> 2

Sursa: Miller M.A. et al., Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Inf Dis.*, 2013, 13:148

Clostridium difficile este un bacil Gram pozitiv anaerob sporulat, care se transmite interuman pe cale fecal-orală. Virulența sa constă în producerea de toxină A și toxină B, care sunt responsabile de apariția leziunilor de tip distructiv de la nivelul mucoasei intestinale și de formarea pseudomembranelor, element patognomonic vizibil la colonoscopie (Fig. 4).

DPACD apare atunci când se produce un dezechilibru la nivelul florei intestinale, cauzat de o serie de factori favorizanți: 1) terapia cu antibiotice (care conduce la depleția florei saprofite colonice); 2) administrarea pe termen lung a inhibitorilor de pompă de protoni, care facilitează tranzitul bacteriilor la nivel intestinal. Studiile au arătat că administrarea de fluoroquinolone antrenează cea mai importantă depleție de coliformi a florei



FIGURA 4. Imagine colonoscopică tipică de colită pseudomembranoasă; Sursa: *The Gastrointestinal Atlas*, 2013; disponibil pe www.gastrointestinalatlas.com

intestinale, ceea ce explică de ce această clasă de antibiotice are cel mai înalt risc de inducere a DPACD (8). În Tabelul 2 este prezentată clasificarea antibioticelor în funcție de riscul de a induce ICD.

TABELUL 2. Clasificarea claselor de antibiotice în funcție de riscul de a induce ICD

Risc înalt	Risc moderat	Risc scăzut
Clindamicină	Alte peniciline	Aminoglicozide
Ampicilină/Amoxicilină	Peniciline+IBL	Fosfomicine
Cefalosporină 2,3,4	Cefalosporine 1	Glicopeptide
Carbapeneme	Macrolide	Daptomicină
Fluoroquinolone	Streptogramine	Nitrofurantoin
	Monobactami	Oxazolidindione
		Polimixine
		Rifampicină
		Cotrimoxazol
		Tetraciline
		Tigeciclină

Sursa: Kathleen M., *Clin. Inf. Dis.*, 2011, 53 (5):440-447

Diagnosticul de laborator se bazează pe următoarele teste efectuate din materiile fecale: identificarea toxinei A/B prin metode imunoenzimatic; coprocultură, urmată de testarea producerii de toxină (deoarece o coprocultură pozitivă nu poate distinge între colonizare și infecție) și identificarea genelor care codifică producerea toxinelor prin metode de amplificare a acizilor nucleici (PCR).

Deși încadrată inițial ca afecțiune strict asociată îngrijirilor medicale, se vorbește în ultima vreme din ce în ce mai mult de ICD dobândită în comunitate. În plus, au fost raportate cazuri de DPACD la călători internaționali tratați cu ciprofloxacina pentru un episod de diaree (9).

În ultimii 10 ani, au fost raportate mai multe epidemii de DPACD pe plan mondial (America de Nord, Japonia, Europa), caracterizate prin forme clinice severe și o rată crescută a recăderilor și a mortalității. Studiile ulterioare au scos la iveală faptul că acestea erau cauzate de o tulpină hiper-virulentă de *Clostridium difficile*, denumită *North American pulsed-field type 1 (NAP1)* sau *ribotip 027 (NAP1/027)*. Această tulpină se caracterizează printr-o hiperproducție de toxină A și toxină B (de 16-23 de ori mai mare față de tulpinile de referință) și prin producerea unei a treia toxine, denumită toxină binară sau CDT (10). Tulpina 027 izolată în Franța, în anul 1988, era la acel moment sensibilă la fluoroquinolone și la eritromicină. Ulterior a fost raportată rezistența dobândită a acestei tulpini la fluoroquinolone, inclusiv la cele de generație nouă. Deși până în anul 2002 *ribotipul 027* a produs doar cazuri sporadice de DPACD, ulterior a fost răspunzător de cele mai importante epidemii în spitalele din Canada, SUA și Europa (11-15).

În anul 2009 a fost publicat primul ghid european de terapie a DPACD în cadrul *European Society of Clinical Microbiology and Infection (ESCMID)* (16). Antibioticele recomandate de primă intenție pentru tratamentul DPACD, atât în ghidurile europene, cât și în cele americane, sunt vancomicina per os, metronidazolul per os și fidaxomicina per os. În Tabelul 3 sunt prezentate schematic dozele și durata fiecărui tratament antibiotic în parte.

TABELUL 3. Recomandări pentru tratamentul ICD (primul episod)

Formă clinică	Tratament recomandat și durată
Formă ușoară sau moderată	Metronidazol, 500 mg de 3 ori pe zi/10-14 zile, per os
Formă severă	Vancomicină, 125 mg, de 4 ori pe zi per os, pentru 10-14 zile per os
Formă severă, complicată	Vancomicină, 500 mg, de 4 ori pe zi, per os sau pe sondă nazogastrică, 10-14 zile per os, plus metronidazol 500 mg, la 8 ore, intravenos

IDSA Society *Clostridium Difficile*, Treatment Guidelines, 2010

Din păcate, tratamentul standard actual este sub-optimal, având o rată de succes terapeutic de numai 75%. De asemenea, după tratamentul standard, se înregistrează o rată de recădere de aproximativ 29% (19).

Ghidurile Americane și Europene nu menționează deocamdată Rifaximină- α ca opțiune terapeutică în monoterapie sau în asociere cu vancomicină sau metronidazol (17,18). Există însă multe studii care au analizat eficiența Rifaximinei- α ca

alternativă terapeutică la metronidazol sau vancomicină în DPACD sau în asociere cu acestea.

Un studiu pilot, ale cărui rezultate au fost publicate în 2011 în *Gastroenterology Research and Practice*, a arătat că administrarea Rifaximinei- α ca primă opțiune de tratament la pacienții spitalizați cu DPACD asigură o rată de 75% de negativare a toxinei *Clostridium difficile* din scaun, rezultat similar cu cel înregistrat în cazul utilizării terapiei standard cu metronidazol sau vancomicină (19). Au fost incluși în studiu 8 pacienți tratați timp de 10 zile cu 1.200 mg de Rifaximină- α pe zi. După cele 10 zile de tratament, 7 pacienți au avut răspuns clinic favorabil, la 6 dintre aceștia fiind dovedită și negativarea toxinei din scaun. Din cei 7 pacienți cu răspuns clinic după cele 10 zile de tratament, 6 nu au prezentat nici o recurență pe durata celor 160 de zile de follow-up, adică o rată de succes terapeutic de 86%.

Nici specialiștii români nu au ezitat să testeze eficiența Rifaximinei- α la pacienții internați cu DPACD. Dumitru și colab., de la Spitalul Județean Constanța, au publicat rezultatele propriei lor experiențe cu prilejul Congresului Național de Gastroenterologie și Hepatologie de la Timișoara din anul 2013. Studiul a inclus 17 pacienți cu DPACD, care au urmat timp de 2 săptămâni tratament cu Rifaximină- α (1.200 mg/zi) și metronidazol (1.500 mg/zi). Toți pacienții au avut răspuns clinic și microbiologic favorabil, cu singura mențiune că 3 din cei 17 pacienți au necesitat prelungirea cu încă 2 săptămâni a duratei de tratament, ca urmare a unor recidive precoce. Concluzia experienței românești de la Constanța a fost că Rifaximină- α poate reprezenta o bună opțiune de tratament la pacienții cu DPACD, alături de metronidazol, raportul cost-beneficiu fiind unul favorabil. (20)

Administrarea de Rifaximină- α ar putea fi eficientă în tratamentul infecțiilor recurente cu *Clostridium difficile*, în scopul prevenirii recăderilor. În mai multe serii de cazuri studiate, ce au inclus pacienți cu multiple recurențe de ICD documentate, administrarea de Rifaximină- α (1.200 mg x 2/zi, timp de 2 săptămâni) s-a dovedit eficientă atunci când a fost administrată imediat după terminarea tratamentului cu vancomicină per os și înaintea reapariției simptomatologiei (17,18). Garey și colaboratorii au arătat în 2011 într-un studiu randomizat, dublu orb controlat placebo, că dacă este administrată imediat după terapia standard cu metronidazol sau vancomicină, Rifaximină- α (1.200 mg/zi, timp de 20 de zile) poate scădea cu peste 50% rata de recurență a DPACD comparativ cu placebo (21). Există studii care au raportat rate în creștere ale rezistenței

Clostridium difficile la Rifaximină- α , mai ales la pacienții care au utilizat Rifaximină- α pe termen lung (pentru prevenția encefalopatiei hepatice sau în cadrul unor episoade anterioare de DPACD). (22,23) De asemenea, studii recente au arătat că *ribotipul 027* are CMI-uri pentru Rifaximină- α în medie de 10 ori mai mari față de tulpinile non 027. (24)

CONCLUZII

Lipsa absorbției intestinale, efectul minim asupra florei colonice și lipsa interacțiunilor medica-

mentoase conferă Rifaximinei- α un excelent profil de siguranță. Prin spectrul ei larg și prin concentrațiile sale înalte la nivel intestinal, Rifaximina- α reprezintă o opțiune eficientă și sigură în tratamentul diareei acute infecțioase noninvazive, inclusiv în tratamentul și profilaxia diareei călătorilor. Este nevoie de studii suplimentare mai ample pentru a evalua eficiența sa în tratamentul infecțiilor recurente cu *Clostridium difficile*, cu rezerva unei eficiențe limitate la dozele terapeutice pe *ribotipul hipervirulent 027*.

BIBLIOGRAFIE

1. Steffen R., Collard F., Tornieporth N., Campbell-Forrester S., Ashley D., Thompson S., Mathewson J.J., Maes E., Stephenson B., DuPont H.L., von Sonnenburg F. Epidemiology, etiology, and impact of traveler's diarrhea in Jamaica. *JAMA*, 1999, Mar 3; 281(9):811-7.
2. Jiang Z.D., Ke S., Palazzini E., Riopel L., Dupont H. (2000) *In vitro* activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 44:2205-2206
3. Kyoung Sup Hong. Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol*. Jul 2011; 4(4): 227-235. Doi: 10.1177/1756283X11398734 PMID: PMC3131166.
4. Sierra J.M., Ruiz J., Navia M.M., Vargas M., Gascon J., Vila J. In Vitro Activity of Rifaximin against Enteropathogens Producing Traveler's Diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother*. Feb 2001; 45(2): 643-644.
5. DuPont H.L., Jiang Z.D., Okhuysen P.C., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med* 2005; 142:805-812
6. Hall J.F., Berger D. Outcome of colectomy for *Clostridium difficile* colitis: a plea for early surgical management. *Am J Surg*. 2008; 196:384-388.
7. Earhart M.M. The identification and treatment of toxic megacolon secondary to pseudomembranous colitis. *Dimens Crit Care Nurs*. 2008;27:249-254
8. Pepin J., Saheb N., Coulombe M.A., et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1254-1260.
9. Norman F., Perez-Molina J., de Ayala P., et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea after antibiotic treatment for traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1060-1063.
10. Warny M., Pepin J., Fang A., Killgore G., Thompson A., Brazier J., et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005; 366:1079-1084
11. Kuijper E.J., Coignard B., Brazier J.S., et al. Update of *Clostridium difficile* associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007; 12:E1-E2.
12. Kuijper E.J., Coignard B., Tüll P., ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 Suppl 6:2-18.
13. McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A., Owens R.C., Kazakova S.V., Sambol S.P., et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2433-41.
14. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., Oughton M., Libman M.D., Michaud S., et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005; 353(23):2442-9.
15. Gut Microbes. 2010 Jan-Feb; 1(1): 58-64. doi: 10.4161/gmic.1.1.10768 PMID: PMC2906822 NIHMSID: NIHMS184195 The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile*-associated disease. Past and present perspectives. Glen P. Carter, Julian I. Rood, and Dena Lyras
16. Clin Microbiol Infect. 2014 Mar; 20 Suppl 2:1-26. doi: 10.1111/1469-0691.12418. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
17. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., Ananthakrishnan A.N., Curry S.R., Gilligan P.H., McFarland L.V., Mellow M., Zuckerbraun B.S. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:478-498; doi: 10.1038/ajg.2013.4; published online 26 February 2013
18. Cohen S.H., Gerding D.M., Johnson S., Kelly C.P., Loo V., Clifford McDonald L., Pepin J., Wilcox M.H., Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection control and Hospital Epidemiology*, May 2010, vol. 31, no. 5
19. Rubin D.T., Sohi S., Glathar M. et al. Rifaximin Is Effective for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea Results of an Open-Label Pilot Study. *Gastroenterology Research and Practice*, Volume 2011, Article ID 106978.
20. Achim A., Dumitru E., Alexandrescu L., Dumitru I.M. *Clostridium Difficile*, an emerging disease, Congresul Național de Gastroenterologie și Hepatologie, Timișoara, iunie 2013
21. Garey K.W., Ghantaji S.S., Shah D.N. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2850-2855
22. Curry S.R., Marsh J.W., Shutt K.A., et al. High frequency of rifampin resistance identified in an epidemic *Clostridium difficile* clone from a large teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2009; 48:425-429.
23. Antimicrob Agents Chemother. Jun 2013; 57(6):2690-2693. doi:10.1128/AAC.00548-13 PMID: PMC3716149. Use of Rifamycin Drugs and Development of Infection by Rifamycin-Resistant Strains of *Clostridium difficile*. Jamie S. Huang, Zhi-Dong Jiang, Kevin W. Garey, Todd Lasco, and Herbert L. DuPont
24. Mattila E., Arkkila P., Tarkka E., Tissari P., Anttila V.J. Rifaximin in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment. Pharmacol Ther*. 2013 Jan; 37 (1): 122-8. Doi: 10.1111/apt.12111. Epub 2012 Oct 24.
25. Jong E.C. Traveller's diarrhea: prevention and self-treatment (chapter 7) in The Travel and Tropical Medicine Manual Fourth Edition edited by EC Jong C. Sanford, Saunders Elsevier 2008

26. Hill D.R. Occurrence and self-treatment of diarrhea in a large cohort of Americans traveling to developing countries. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62:585-9.
27. DuPont H.L., Ericsson C.D. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *N Engl J Med* 1993; 328:1821-1827
28. Sack R.B. Prophylactic antimicrobials for traveler's diarrhea: an early history. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 8):S553-6.
29. 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. *Clin Infect Dis* 1998; 26:341-5.
30. Sack R.B., Rahman M., Yunus M., Khan E.H. Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1):S102-5.
31. Vila J., Vargas M., Ruiz J., Corachan M., Jimenez De Anta M.T., Gascon J. Quinolone resistance in enterotoxigenic *Escherichia coli* causing diarrhea in travelers to India in comparison with other geographical areas. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1731-3.
32. Isenbarger D.W., Hoge C.W., Srijan A., et al. Comparative antibiotic resistance of diarrheal pathogens from Vietnam and Thailand, 1996-1999. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:175-180.
33. Murphy G.S. Jr., Echeverria P., Jackson L.R., et al. Ciprofloxacin- and azithromycin-resistant *Campylobacter* causing traveler's diarrhea in U.S. troops deployed to Thailand in 1994. *Clin Infect Dis* 1996; 22:868-869.
34. Saenz Y., Zarazaga M., Lantero M., et al. Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals, foods, and humans in Spain in 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:267-271
35. DuPont H.L., Zhi-Dong Jiang, Ericsson C.D. et al. Rifaximin versus Ciprofloxacin for Treatment of Traveler's Diarrhea: A Randomized, Double-Blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of traveller's diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 33: 1807-15.
36. Zanger P., Nurjadi D., Gabor J., Gaile M., Kreamsner P.G. Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhoea in individuals travelling to south and southeast Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Nov;13(11): 946-54. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70221-4. Epub 2013 Sep 4.
37. Ochoa T.O., Chen J., Walker C.M. et al. Rifaximin Does Not Induce Toxin Production or Phage-Mediated Lysis of Shiga Toxin-Producing *Escherichia Coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, August 2007, Vol 51, No8, p 2837-2841
38. Hill D.R., Ericsson C.D., Pearson R.D. et al. The Practice of Travel Medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America *Clin Infect Dis* 2006; 43:1499-539