

**Lucio Lombardo**

U.O.A. Gastroenterologia, Ospedale Mauriziano U.I, Torino

## La SIBO: novità diagnostico-terapeutiche

### Definizione della SIBO

SIBO è l'acronimo di *small intestinal bacterial overgrowth* o sovracrescita batterica intestinale e identifica una condizione fisio-patologica caratterizzata da aumento della concentrazione batterica nei tratti alti dell'intestino ad almeno  $10^5$  unità formanti colonie/ml<sup>1</sup>. Si verifica pertanto una variazione quantitativa e qualitativa della flora batterica (di tipo colonico) nel duodeno, digiuno e ileo, tale da indurre disturbi digestivi di varia entità, da forme oligosintomatiche fino a forme conclamate di malassorbimento.

In condizioni di normalità, i meccanismi che impediscono l'instaurarsi della SIBO sono la secrezione gastrica e pancreatica, la motilità regolare dell'intestino, il normale funzionamento del sistema immunitario (sistemico e mucosale) e l'assenza di ostacoli meccanici alla progressione del contenuto intestinale.

L'ecoflora batterica intestinale "normale" svolge un ruolo importante di difesa contro i microorganismi patogeni (con meccanismo competitivo), di sintesi di vitamine e nutrienti, di stimolo delle funzioni immunitarie e di regolazione dell'attività motoria propulsiva intestinale<sup>2</sup>. Ma quando questa normalità di concentrazione, localizzazione e specificità qualitativa dei batteri viene alterata, tutte queste funzioni possono venire meno causando disturbi dispeptici vari fino al malassorbimento intestinale severo.

### Sintomi

I sintomi più frequenti della SIBO sono diarrea, meteorismo e dolore addominale cronico ricorrente.

La severità di questi sintomi è soggetta ad ampie variazioni individuali, in funzione dell'entità della contaminazione (carica batterica), delle specie batteriche implicate e dell'estensione del tratto intestinale interessato. Pertanto si possono incontrare forme pressoché asintomatiche, il cui unico sintomo può essere un poco tollerabile senso di gonfiore addominale e forme conclamate di malassorbimento intestinale, con dolore, alterazioni alvine persistenti e poco responsive ai trattamenti abituali, con carenze vitaminiche (specie di vitamina B12) e anemia.

### Eziopatogenesi

Le sindromi da ipomotilità intestinale, con allungamento del tempo di transito intestinale, da cause sia funzionali che organiche (discinesie intestinali, agangliosi segmentarie, ipertono vagale, alterazioni del sistema nervoso, substenosi intestinali, diverticoli duodeno-digunali, malattie infiammatorie croniche intestinali) possono essere alla base della SIBO.

Condizioni chirurgiche, come resezioni gastriche, vagotomie, aderenze post-chirurgiche, resezioni ileocoliche con eliminazione della valvola ileocecale, by-pass gastro-intestinali e anse cieche favoriscono la SIBO per vie diverse (soppressione della secre-

zione acida gastrica "sterilizzante" l'ambiente intestinale o ristagno di contenuto intestinale e ridotta clearance intestinale).

Condizioni mediche, come la gastrite cronica atrofica o il trattamento prolungato con inibitori della pompa protonica (IPP), che, riducendo la secrezione acida gastrica, realizzano di fatto una vagotomia funzionale, possono indurre la SIBO.

Inoltre l'intolleranza al lattosio e la celiachia, per motivi non ancora del tutto chiariti ma verosimilmente collegati ad alterata motilità e secrezione intestinale, sono frequentemente associate alla SIBO.

### Chi è maggiormente a rischio

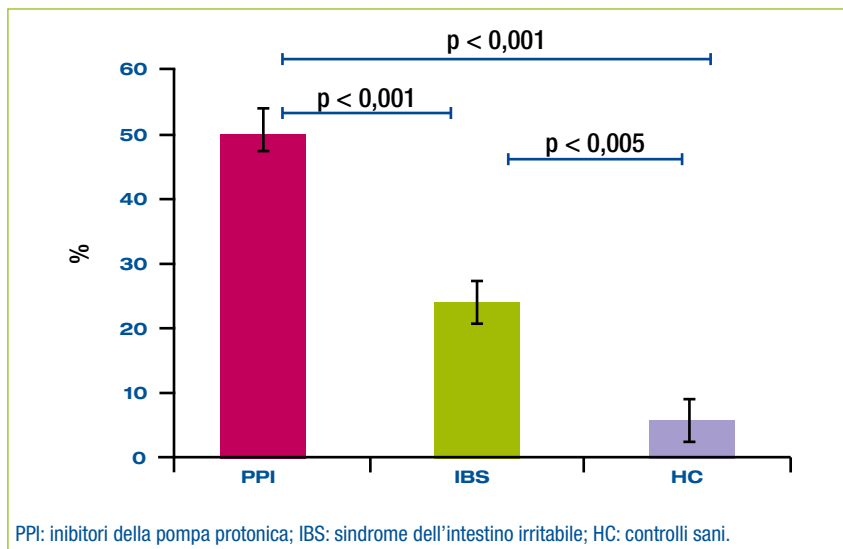
Gli anziani, specie sopra i 75 anni di età, sono i soggetti a maggior rischio di SIBO, in quanto riuniscono più fattori di rischio e in particolare un'aumentata incidenza di gastrite cronica atrofica e l'assunzione di numerosi farmaci, tra cui in primo luogo gli inibitori della pompa protonica, ma anche psicolettici, inibitori selettivi del *re-uptake* della serotonina e l'allopurinolo<sup>3-5</sup>.

### Lo strano caso degli IPP

Gli IPP sono tra i farmaci maggiormente usati<sup>6</sup> e sono ritenuti avere un profilo di tolleranza e sicurezza clinica buono, tanto che sono assunti e percepiti dal paziente più come "protezione" per lo stomaco che come farmaci veri e propri. Spesso i pazienti addirittura ricorrono a formulazioni

FIGURA 1.

Percentuale di pazienti affetti da SIBO dopo 1 anno di terapia con IPP a dosaggio pieno.



OTC (*over the counter*) senza ricetta medica e “dimenticano” che li stanno assumendo, ricordandosene solo dopo preciso richiamo anamnestico da parte del medico<sup>7</sup>.

Proprio questa circostanza di diffusione e facilità di assunzione ha collaborato a mettere in evidenza un effetto collaterale importante di questa classe di farmaci, la SIBO. È stato dimostrato infatti in uno studio recente che essa colpisce in media il 50% dei pazienti che assumono IPP a dosaggio pieno per 1 anno (Fig. 1), interessa tutte

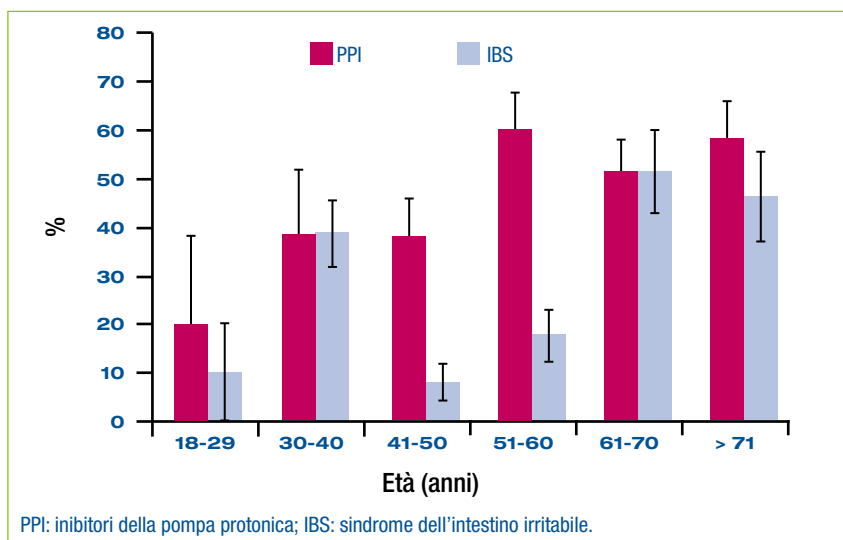
le fasce di età (Fig. 2) e può raggiungere la percentuale del 70-75% dopo 5 anni di terapia continuativa (Fig. 3), caso quest'ultimo tutt'altro che raro<sup>3</sup>.

È di interesse clinico notare che la severità dei sintomi legati alla SIBO da IPP aumenta con la durata della terapia con tali farmaci (Fig. 4).

Un recente studio retrospettivo, basato sull'esame di cartelle cliniche e pubblicato su una rivista internazionale di prestigio, suggerisce che gli IPP *non predispongono*

FIGURA 2.

Distribuzione dell'incidenza della SIBO nelle diverse fasce di età (anni).



alla SIBO<sup>8</sup>. La metodologia dello studio, tuttavia, è stata severamente criticata sulla stessa rivista (assenza di dati sulla durata della terapia, sul dosaggio, ecc.) mettendo in discussione la validità delle conclusioni degli autori<sup>9</sup>.

## Diagnosi

Il *gold standard* per la diagnosi di SIBO è considerato la raccolta e cultura diretta del contenuto intestinale mediante sondaggio. Tale procedura è purtroppo di non facile esecuzione, invasiva e poco sensibile, in quanto non può raggiungere i tratti digiuno-ileali distali<sup>10</sup>.

I *Breath tests* al glucosio e al lattulosio sono test diagnostici indiretti, in quanto dosano l'incremento di H<sub>2</sub> o CH<sub>4</sub> nell'espriato dopo il carico con uno dei due zuccheri. Il test è specifico in quanto solo i batteri (e non l'uomo) producono H<sub>2</sub> e CH<sub>4</sub>. Essi hanno, inoltre, il vantaggio notevole di essere non invasivi, riproducibili, poco costosi e di avere buona specificità e sensibilità (intorno al 90 e 82% rispettivamente). La diagnosi di SIBO viene posta quando il livello di idrogeno o metano aumenta di > 12 parti per milione oltre il valore basale dell'espriato (glucosio) o quando si osservano 2 picchi di tale incremento dopo ingestione di lattulosio (picco SIBO e picco colonico).

## Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale va posta nei confronti della sindrome dell'intestino irritabile, della diverticolite, della celiachia, dell'intolleranza al lattosio e delle enteriti protratte tossi-infettive, dopo aver escluso le patologie organiche del piccolo e grosso intestino e del pancreas.

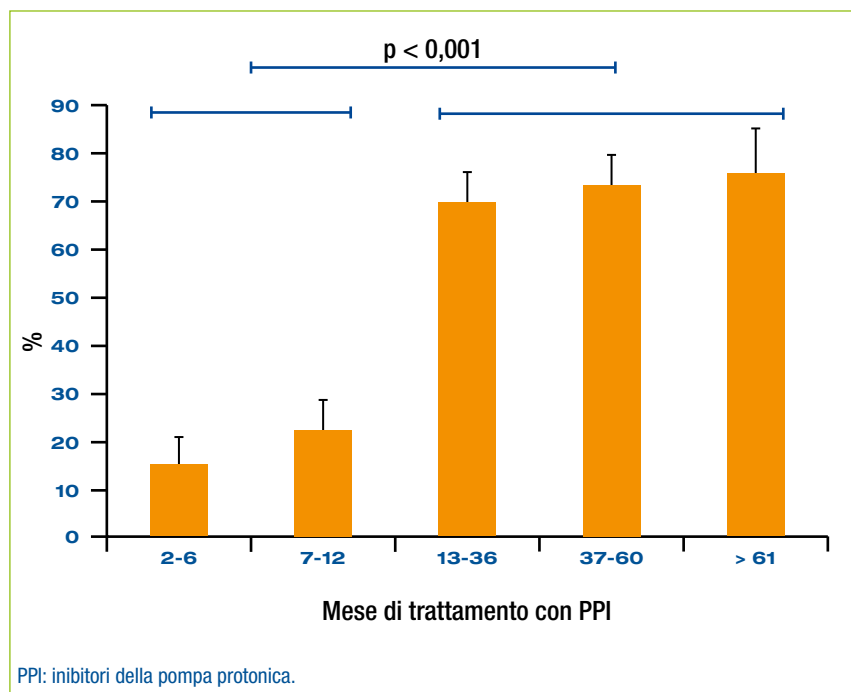
Un aiuto importante in tal senso può essere fornito da un'attenta anamnesi di tipo cronologico (età di insorgenza, età anagrafica) e farmacologico (multiterapie), onde poter scegliere la priorità degli accertamenti da suggerire.

## Terapia

La terapia varia in rapporto alle condizioni cliniche di base che hanno provocato la SIBO e alle comorbidità del paziente. In linea generale, tuttavia, un farmaco che ha

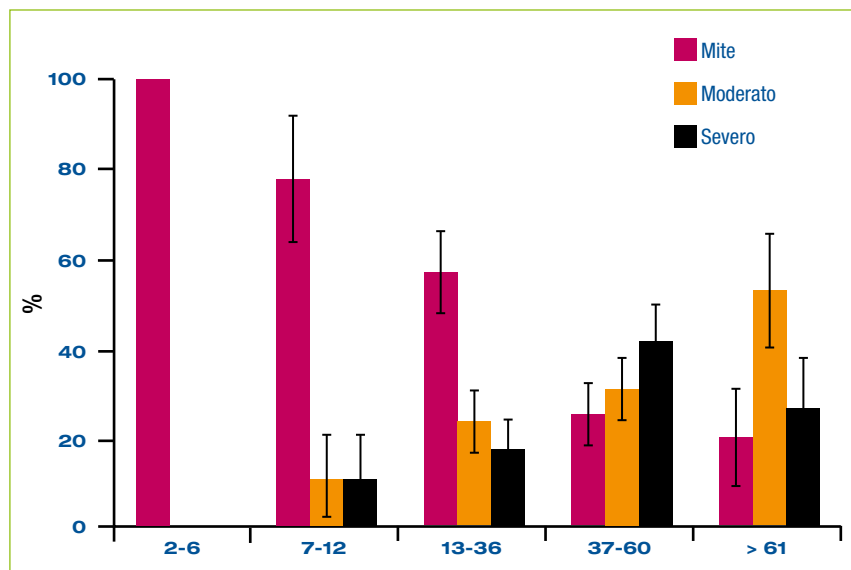
**FIGURA 3.**

Percentuale di pazienti affetti da SIBO dopo 12 e 60 mesi di terapia con IPP a dosaggio pieno.



**FIGURA 4.**

Severità dei sintomi (classificati in lievi, moderati e severi), legati alla SIBO, in relazione alla durata, in mesi, della terapia con IPP a dosaggio pieno.



dato evidenza di efficacia risulta essere la rifaximina polimorfo alfa alla dose di 1.200 mg/die (400 mg x 3/die) per 2 settimane. Impiegando tale posologia, nella nostra esperienza, abbiamo osservato un'eradicazione della SIBO pari al 91% nei pazienti

con sindrome dell'intestino irritabile, e pari all'87% nei pazienti con SIBO IPP-indotta, con ottima tollerabilità<sup>3</sup>. Effetti collaterali lievi (nausea e cefalea) sono stati registrati nel 2% dei pazienti trattati, con immediata regressione al termine del trattamento.

Tale profilo clinico di sicurezza è dovuto al fatto che meno dello 0,1% della dose orale di rifaximina è assorbita a livello intestinale, permettendo di concentrare a livello locale intestinale l'azione battericida (inibizione della sintesi di RNA) sia contro gli aerobi che gli anaerobi<sup>11</sup>. Con trattamenti di durata più breve si sono registrati tassi di eradicazione nettamente inferiori: dopo 7 giorni di terapia con rifaximina l'eradicazione si attesta intorno al 60% dei pazienti<sup>12,13</sup>. Altri antibiotici sono stati usati, con minor efficacia o con maggiori effetti collaterali: le tetracicline hanno mostrato una percentuale di eradicazione pari al 30%, la neomicina pari al 20%; lievemente migliori sono apparsi il metronidazolo e la ciprofloxacina; l'associazione amoxicillina-acido clavulanico ha raggiunto il 60%. Degna di nota l'attività della norfloxacina, con un miglioramento clinico del 90%<sup>14-16</sup>. Un approccio terapeutico complementare utile è un trattamento di 2-3 settimane con probiotici, successivamente alla terapia con rifaximina polimorfo alfa<sup>16</sup>. È in corso in Italia uno studio volto a valutare l'efficacia preventiva contro la SIBO IPP-indotta, mediante probiotici, i cui risultati potrebbero essere clinicamente utili.

## Conclusioni

La sovracrescita batterica intestinale ha fatto registrare negli ultimi anni un notevole incremento di incidenza, in buona parte dovuta alla aumentata, e spesso non appropriata, diffusione della terapia con IPP<sup>7</sup>. Nei decenni passati le cause predisponenti alla SIBO erano soprattutto di tipo chirurgico e anatomico (resezione gastrica, anse cieche, diverticoli digiunali), oggi, invece, sono di tipo prevalentemente iatrogeno, legati al vasto uso di inibitori della pompa protonica, che di fatto, operano una vagotomia farmacologica su larga scala. Poiché la sintomatologia iniziale può essere sfumata e i disturbi più severi si manifestano dopo 1-5 anni di trattamento con IPP, quando il medico e il paziente si sono per così dire assuefatti a esso, tanto da trascurarli quasi nell'anamnesi farmacologica, occorre che il medico faccia uno sforzo razionale di associazione diagnostica. Dal punto di vista terapeutico, un trattamento efficace e sicuro appare essere oggi la rifaximina polimorfo alfa. Il

dosaggio e la durata del trattamento devono però essere adeguati, pena l'insuccesso o la facile recidiva: il dosaggio di 1.200 mg/die per 2 settimane appare quello coronato da maggior successo. Dal punto di vista preventivo, la valutazione dell'appropriatezza della terapia con IPP rappresenta la misura più importante, con la sospensione temporanea o l'adeguamento posologico e con alternative terapeutiche (farmaci ad azione locale) quando necessario. È attualmente in corso la valutazione dell'azione preventiva dei probiotici nei confronti della SIBO IPP-indotta. Nell'attesa dei risultati di tale studio, il paziente deve essere trattato con rifaximina polimorfo alfa, previo l'esecuzione del *breath test* al glucosio o al lattulosio. Quando il sospetto clinico fondato è molto alto e l'urgenza lo richiede, alcuni studiosi consigliano un approccio terapeutico diretto, *ex iuvantibus*, purché fatto con dosi e durata idonee.

Conflitto di interesse: Nessuno.

### Messaggi chiave

1. La sovracrescita batterica intestinale, SIBO, può facilmente confondersi con condizioni cliniche diverse ed essere etichettata con diagnosi "di comodo" come sindrome dell'intestino irritabile
2. L'incidenza della SIBO è in aumento, perché alle cause classiche, si è ultimamente aggiunta un'eziologia iatrogena, soprattutto dovuta alla diffusione notevole, e, non di rado inappropriata, della terapia a lungo termine con IPP
3. Il suo riconoscimento diagnostico mediante *breath test* al glucosio o al lattulosio, permette un trattamento efficace e sicuro con rifaximina polimorfo alfa, purché eseguito con dosaggio idoneo (1200 mg/die) e per una durata adeguata (2 settimane)

### Bibliografia

- 1 Donaldson RM Jr. *Normal bacterial population of the intestine and their relation to intestinal function.* N Engl J Med 1964;270:938-45.
- 2 Hooper LV, Midvedt T, Gordon JI. *How host-microbial interactions shape the nutrient environment of mammalian intestine.* Ann Rev Nitr 2002;22:283-307.
- 3 Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. *Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy.* Clin Gastroenterol Hep 2010;8:504-8.
- 4 Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, et al. *The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicentre study.* Am J Gastroenterol 2008;103:2816-23.
- 5 Elphic DA, Chew TS, Higham SE, et al. *Small intestinal bacterial overgrowth in symptomatic older people: can it be diagnosed earlier?* Gerontology 2005;51:396-401.
- 6 Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. *Overuse of proton pump inhibitors.* J Clin Pharm Ther 2000;25:333-40.
- 7 Lombardo L, Viganò L, Tabone M, et al. *Use and misuse of proton pump inhibitors. A survey on a general population.* Am Coll Gastroenterol, Washington DC, abs 2011.
- 8 Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill MT, et al. *Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth.* Am J Gastroenterol 2012;107:730-5.
- 9 Lombardo L. *PPI & SIBO: predisposition or cause?* Am J Gastroenterol 2012; in press.
- 10 Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. *Using breath tests wisely in gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation.* Am J Gastroenterol 2002;97:1113-26.
- 11 Scarpignato C, Pelosini I. *Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic.* Digestion 2006;73(Suppl 1):13-27.
- 12 Esposito I, Leone G, Di Gregorio G, et al. *Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: an observation on non-absorbable antibiotics.* World J Gastroenterol 2007;13:6016-21.
- 13 Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A, et al. *Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth.* Aliment Pharmacol Ther 2005;22:31-5.
- 14 Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, et al. *Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth.* Aliment Pharmacol Ther 2000;14:551-6.
- 15 Di Stefano M, Miceli E, Missanelli A, et al. *Absorbable versus non-absorbable antibiotics in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth in patients with a blind-loop syndrome.* Aliment Pharmacol Ther 2005;21:985-2.
- 16 Attar A, Flourie B, Rambaud JC, et al. *Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a cross-over, randomized trial.* Gastroenterology 1997;117:794-7.