

N. POLIMENI, A. LAURIA,
F. POLIMENI

Contaminazione Batterica Intestinale (SIBO): il ruolo del Breath test al Lattulosio e l'impiego della Rifaximina

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 10, N. 3, 139-145, 2008

TITLE

Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO): the role of Lactulose Breath Test and the use of Rifaximin

KEY WORDS

Small Intestinal Bacterial Overgrowth, Lactulose Breath Test, Rifaximin

PAROLE CHIAVE

Contaminazione Batterica dell'Intestino Tenue, Breath test al Lattulosio, Rifaximina

U.O. di Gastroenterologia – Azienda Ospedaliera “Bianchi-Melacrino-Morelli” Reggio Calabria

Indirizzo per la corrispondenza:
Dr. Natale Polimeni
E-mail: npolimeni@hotmail.it

Summary

Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) refers to a condition characterized by abnormal growth of colonic bacteria in the small intestine. Many conditions can determine an alteration of the omeostasis of the intestinal microflora and many gastrointestinal diseases are associated. Patients with SIBO have frequently specific symptoms and signs and the Lactulose Breath Test is useful for the diagnosis of this disease. Rifaximin is a semisynthetic, rifamycin-based non-systemic antibiotic, that has shown great efficacy and safety in the treatment of SIBO.

Riassunto

La Contaminazione Batterica dell'Intestino Tenue (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth – SIBO*) è una condizione caratterizzata dalla colonizzazione e dalla successiva crescita della flora batterica del colon nell'intestino tenue. Numerose sono le condizioni che possono causare un'alterazione dell'omeostasi della flora intestinale e diverse le patologie intestinali associate. La SIBO si accompagna spesso alla comparsa di segni e sintomi clinici e, per la sua diagnosi, viene comunemente impiegato il Breath Test al Lattulosio. La Rifaximina, derivato non assorbibile della rifamicina, ha dimostrato elevata efficacia e tollerabilità nella terapia della SIBO.

Introduzione

Le alterazioni in senso qualitativo e quantitativo della microflora intestinale causano una modifica dell'equilibrio dinamico esistente fra ambiente, flora batterica ed ospite (1) e possono determinare l'insorgenza della Contaminazione Batterica dell'Intestino Tenue (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth – SIBO*),

ovvero di una condizione caratterizzata dalla colonizzazione e dalla successiva crescita della flora batterica del colon nell'intestino tenue (2).

Tale evento induce a sua volta profonde modificazioni nella fisiologia di questo segmento intestinale, determinando disturbi motori e sensoriali con importanti risvolti sintomatologici (3).

Patogenesi della SIBO

I principali meccanismi fisiologici coinvolti nell'omeostasi della flora batterica intestinale sono rappresentati da:

- a) Secrezione acida gastrica: controlla la popolazione batterica, principalmente quella anaerobica, dell'intestino prossimale;
- b) Attività motoria gastrointestinale: ha la funzione di trasportare i batteri e gli alimenti non digeriti dai segmenti intestinali prossimali verso quelli più distali;
- c) Secrezioni bilio-pancreatiche: hanno essenzialmente un'azione batteriostatica;
- d) Integrità della mucosa e della barriera mucosa intestinale.

Numerose sono le condizioni che possono causare un'alterazione dell'omeostasi della flora intestinale (Tab. 1) e diverse sono le patologie gastrointestinali associate (Tab. 2).

Sono infatti riconosciute almeno tre alterazioni dell'anatomo-fisiologia intestinale direttamente provocate da un'alterata microflora intestinale (4):

1. infiammazione della mucosa;
2. alterata motilità, in particolare del colon;
3. alterata sensibilità viscerale.

Manifestazioni cliniche

Esiste un quadro clinico comune nella SIBO (Tab. 3) anche se l'in-

Tabella 1 - Condizioni che possono causare alterazioni della flora intestinale

<i>Alterazioni anatomiche</i>	Atrofia Gastrica Stenosi Diverticoli
<i>Alterazioni post-chirurgiche</i>	Resezione gastrica e intestinale Bypass digiuno-ileale Resezioni ileo-cecali
<i>Alterazioni della motilità</i>	Neuropatia diabetica Sclerosi sistemica progressiva Incontinenza valvola ileo-cecale Svuotamento gastrico accelerato
<i>Altro</i>	Malnutrizione Immunodeficienza Età avanzata Terapia a lungo termine con Inibitori della Pompa Protonica Dieta

Tabella 2 - Patologie gastrointestinali associate

<i>Patologie Gastrointestinali</i>	Malattie infiammatorie croniche intestinali Sindrome dell'intestino irritabile Malattia celiaca Intolleranze/allergie alimentari Colite da <i>Clostridium difficile</i>
------------------------------------	---

tensità del singolo sintomo può differenziarsi in base al meccanismo che l'ha causata.

Sebbene siano anche descritti casi di SIBO con decorso asintomatico, evento prevalente nella popolazione anziana, tale patologia è più fre-

quentemente caratterizzata da una sindrome clinica che, accompagnandosi al malassorbimento, è contraddistinta dalla presenza di diarrea, steatorrea, perdita di peso, dolore addominale, meteorismo e flatulenza (5).

Tabella 3 - Quadro clinico nella SIBO

<i>Segni e Sintomi</i>	
	Diarrea Cronica
	Dolore addominale
	Meteorismo
	Stearorrea
	Astenia
	Calo ponderale
	Anemia megaloblastica
	Neuropatia periferica

Il malassorbimento della Vitamina B12 provoca anemia megaloblastica e, nei casi più severi, danni neurologici quali deficit cognitivi, neuropatie periferiche, sindromi da demielinizzazione.

Se si verifica un deficit di cobalamina si osserva il calo ponderale con steatorrea.

Il malassorbimento delle Vitamine liposolubili può inoltre determinare deficit specifici (Tab. 4).

Certo è che in alcune condizioni può non essere semplice, nella patogenesi del malassorbimento, discriminare quanto sia rilevante il peso della condizione predisponente e quanto quello della SIBO.

Diagnosi di SIBO

Il gold standard per la diagnosi di SIBO è rappresentato dall'analisi colturale dell'aspirato digiunale: viene considerato positivo un campione che identifichi una presenza di batteri > 10 (alla V) (6).

Tuttavia questa metodica è gravata da alcune limitazioni che ne pregiudicano l'impiego clinico, invasività e scarsa riproducibilità innanzitutto.

I test del respiro, fra cui il Breath Test al lattulosio, si basano invece sulla valutazione della presenza di idrogeno nell'aria espirata quale indice e misura dell'attività metaboli-

ca dei batteri intestinali. Essi rappresentano quindi una metodica senz'altro meno invasiva e con un valore di riproducibilità riportato in letteratura pari al 98% (7).

Il Breath Test al lattulosio (8), attraverso la misurazione dell'escrezione respiratoria di H₂ e CH₄, è in grado sia di dimostrare una contaminazione prossimale (digiuno) o distale (ileo), che di valutare il tempo di transito oro-cecale (orocecal transit time, OCTT).

Il test viene eseguito somministrando 10 g di lattulosio disciolti in 100 ml di acqua o, in alternativa, 15 ml di sciroppo al lattulosio in 85 ml di acqua.

Le misurazioni vengono quindi eseguite ogni 15 minuti, a partire dal tempo 0', per 3 ore e, nell'ambito della SIBO, il test viene considerato positivo in presenza di entrambi questi criteri:

- a) un picco precoce, con almeno due valori consecutivi di H₂ superiori a 10 ppm rispetto al valore basale;
- b) un picco tardivo, a distanza di 15-20' da quello precoce, e con un valore superiore a 20 ppm rispetto al valore basale.

Il picco precoce corrisponde infatti all'idrolisi del lattulosio da parte della flora batterica contaminante il digiuno o l'ileo, mentre quello tardivo è legato all'arrivo del lattulosio residuo nel colon.

Tabella 4 - Deficit vitaminici

<i>Deficit</i>	<i>Manifestazione clinica</i>
Vitamina A	Cecità notturna
Vitamina D	Osteomalacia, Tetania
Vitamina E	Neuropatie

Il ruolo della Rifaximina nella SIBO

La terapia della SIBO deve porsi diversi obiettivi:

1. trattare la patologia primaria o eliminare la condizione predisponente;
2. eliminare la flora batterica contaminante;
3. eliminare i sintomi;
4. correggere i deficit nutritivi.

La natura polimicrobica della flora contaminante nella SIBO rende necessario l'uso di antibiotici ad ampio spettro e in quest'ambito la Rifaximina, derivato non assorbibile della rifamicina, ha dimostrato una buona efficacia nei confronti sia degli aerobi che degli anaerobi, come i bacteoidi, i lattobacilli e i clostridi.

La mancanza di assorbimento sistemico rende inoltre questa molecola particolarmente adatta ad agire topicamente nel lume intestinale senza causare effetti collaterali.

In letteratura sono ormai numerosi i trials che ne evidenziano la validità nella SIBO sia in termini di eradicazione batterica che di remissione sintomatologica (9).

Obiettivi

Lo scopo del nostro lavoro è quello di valutare l'efficacia della terapia con Rifaximina al dosaggio di 1200 mg/die nei pazienti affetti da SIBO.

Obiettivi secondari saranno quello di valutare l'incidenza della SIBO nella Sindrome dell'Intestino Irritabile (IBS) ed il ruolo di alcune condizioni predisponenti.

Materiali e metodi

Dal 1 Gennaio al 31 Dicembre 2006 sono stati effettuati 182 Breath Test al Lattulosio.

La popolazione era composta da 134 F (73,6%) e 48 M (26,3%) con un'età media di 39 a.

I pazienti erano suddivisi in due gruppi:

- Gruppo A: n. 147 (80,7%) affetti da IBS.
- Gruppo B: n. 35 (19,2%) affetti da condizioni potenzialmente predisponenti (Tab. 5).

Tutti i pazienti risultati positivi venivano trattati con Rifaximina al

dosaggio di 1200 mg/die per sette giorni e veniva quindi eseguito Breath Test di controllo a 30 giorni.

Risultati

Il Breath Test al Lattulosio è risultato positivo in 53 (29,1%) pazienti, 7 M (13,2%) e 46 F (86,7%), n. 39 (26,5%) appartenenti al Gruppo A e n. 14 (40%) al Gruppo B.

Nell'ambito del Gruppo B la positività in relazione alla patologia predisponente è stata la seguente (Tab. 6).

Il follow-up è stato possibile in 40 pazienti: 29 del Gruppo A e 11 del Gruppo B e il Breath Test di controllo è risultato: negativo in 34 casi (85%) e positivo in 6 casi (15%) (Tab. 7).

Tabella 5 - Condizioni potenzialmente predisponenti

Gruppo B (n. 35)	
Condizione	n. (% del totale del Gruppo B)
Malattia Celiaca	15 (42,8)
Malattia di Crohn	5 (14,2)
Diabete	5 (14,2)
Malattia Diverticolare	4 (11,4)
Anziani immunodepressi	3 (8,5)
Febbre Mediterranea Familiare	1 (2,8)
Gastrite Atrofica	1 (2,8)
Sindrome Aderenziale	1 (2,8)

Tabella 6 - Positività in relazione alla patologia predisponente

Gruppo B (n. 14 positivi)	
Condizione	n. (% del totale)
Malattia Celiaca	9 (64)
Malattia di Crohn	2 (14,2)
Diabete	0
Malattia Diverticolare	1 (7,1)
Anziani immunodepressi	1 (7,1)
Febbre Mediterranea Familiare	0
Gastrite Atrofica	0
Sindrome Aderenziale	1 (7,1)

Tabella 7 - Follow-up

	Follow-up	Breath Test di controllo	
		n. (% negativi)	n. (% positivi)
Gruppo A	n. 29	n. 25 (86,2%)	4 (13,7%)
Gruppo B	n. 11	n. 9 (81%)	2 (18%)

Discussione

Un recente studio ha valutato l'efficacia dell'impiego della Rifaximina nella SIBO con diversi schemi di trattamento: 600, 800 e 1200 mg/die ed ha dimostrato come nel gruppo che utilizzava il dosaggio più elevato (1200 mg/die) si otteneva la normalizzazione del Breath Test nel 60% dei casi contro il 16,7% dei pazienti con dosaggio ridotto (600 mg/die) (10).

Nel nostro lavoro la negatività del Breath Test di controllo nell'85% dei pazienti affetti da SIBO, e trattati con il dosaggio di 1200 mg/die,

sembra confermare e rafforzare tale dato.

La mancanza di effetti collaterali dimostra inoltre la sicurezza e la tollerabilità della molecola anche nei dosaggi più elevati.

La SIBO può associarsi alla IBS, tanto che il Breath Test al Lattulosio è parte del suo iter diagnostico e la decontaminazione del piccolo intestino sembra in grado di determinare un significativo miglioramento sintomatologico in questi pazienti.

Nella nostra casistica il 26,5% dei pazienti affetti da IBS è risultato positivo al Breath Test al Lattulosio.

Questo dato appare inferiore al range riportato in letteratura (30-85%) (11), ma in questi pazienti si è osservato comunque un alta percentuale di risposta al trattamento con Rifaximina (93%).

Abbiamo invece registrato un alta prevalenza di SIBO nei pazienti affetti da Malattia Celiaca (60%) e Malattia di Crohn (40%).

Esistono ormai numerose evidenze che dimostrano la presenza di disturbi della motilità intestinale nei pazienti affetti da Malattia Celiaca e ciò rappresenta inevitabilmente un fattore di rischio per l'insorgenza di SIBO.

Ma è stata anche dimostrata un alta incidenza di questa condizione soprattutto fra i pazienti celiaci che non rispondono alla dieta priva di glutine.

In un lavoro di Tursi et al. del 2003 (12) su una casistica di pazienti refrattari alla dieta, il 66% risultava positivo al Breath test al Lattulosio ed aveva un miglioramento sintomatologico dopo la terapia con Rifaximina al dosaggio di 800 mg/die.

Per tale motivo gli Autori sottolineavano, nelle loro conclusioni, la necessità di eseguire il Breath test in tutti i pazienti affetti da Malattia Celiaca.

Il rationale d'impiego degli antibiotici nelle Malattie Infiammatorie Intestinali si basa sul possibile dei batteri intestinali nella patogenesi di tali condizioni (13).

L'ileo distale ed il colon, ovvero i segmenti maggiormente colpiti dall'infiammazione, sono anche quelli a più alta concentrazione batterica ed è dimostrata nei pazienti affetti da IBD un'alterazione della flora batterica con aumento dei ceppi aggressivi (*Bacteroides*, *Enterococchi*, *E. coli*) e riduzione di quelli protettivi (*Lattobacilli* e *Bifidobatteri*).

Uno studio condotto su pazienti con Malattia di Crohn lieve/moderata ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza d'impiego della Rifaximina al dosaggio di 600 mg/die per quattro mesi (14). Alla fine dello studio il 78% dei pazienti era in remissione sintomatologica (CDAI < 150) con una riduzione significativa dello score CDAI rispetto all'inizio del trattamento.

Un gruppo italiano ha inoltre eseguito un trial randomizzato impiegando la Rifaximina in associazione ad un probiotico vs Mesalazina nella prevenzione delle recidive post-chirurgiche nella Malattia di Crohn (15).

Dopo tre mesi di trattamento, nei pazienti in terapia con Rifaximina si osservava una significativa minore incidenza di recidiva endoscopica (10% vs 40%) e tale dato si manteneva alla fine dello studio (I anno).

Conclusioni

Il nostro studio ha confermato l'efficacia e la tollerabilità della Rifaximina nella terapia della Contaminazione Batterica Intestinale.

Il dosaggio di 1200 mg/die offre maggiori vantaggi rispetto alla dose standard e non si sono registrati effetti collaterali.

Si conferma l'importanza di alcune condizioni predisponenti, quali la Malattia Celiaca e le IBD, nella patogenesi della SIBO e quindi, soprattutto nei sottogruppi refrattari alla terapia, l'importanza di eseguire il Breath test al Lattulosio.

In tali casi il trattamento specifico riesce a migliorare significativamente il quadro sintomatologico.

Bibliografia

1. Simon GL, Gorbach SL. The human intestinal microflora. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 147-62.
2. Gregg CG, et al. Enteric bacterial flora and small bowel bacterial overgrowth syndrome. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: WS Saunders 2002; 1783-93.
3. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 915-31.
4. Saltzman JR, Russell RM. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth. *Comp Ther* 1994; 20: 523-30.
5. Certo M, Cuoco L, Papa A, Fedeli G, Corazza GR, Gasbarrini G. La Sindrome da contaminazione batterica del tenue in soggetti esenti da patologia "primaria" intestinale: una causa frequente di diarrea cronica. *Nuove Prospettive Terapia* 1996; 2: 1-12.
6. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990; 98 (2): 302-9.
7. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* 1988; 95 (4): 982-8.
8. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14 (3): 333-6.
9. Di Stefano M, Corazza GR. Treatment of small intestine bacterial overgrowth and related symptoms by Rifaximin. *Chemotherapy* 2005; 51 (suppl. 1): 103-9.
10. Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A, et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 31-5.
11. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 1622-71.
12. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (4): 839-43.
13. Sartor RB. Enteric microflora in IBD: pathogens or commensal? *Inflamm Bow Dis* 1997; 3: 230-5.
14. Shafran I, Johnson L. An open-label evaluation of rifaximin in the treatment of active Crohn's disease. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1165-9.
15. Campieri M, Rizzello F, Venturi A, et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs mesalazine. *Gastroenterology* 2000; 118: A781.