

ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKO-TERAPEUTICKÝ POSTUP

69. metodický list racionálnej farmakoterapie

Syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve (SIBO)

Definícia

Syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve (z angl. small intestinal bacterial overgrowth – SIBO) je vysoko heterogénny syndróm charakterizovaný zvýšeným počtom alebo aj abnormálnym druhovým zložením baktérií v tenkom čreve (1).

Epidemiológia

Výskyt SIBO v populácii nie je presne známy. Zložitosť problematiky zrejme podmieňujú aj geografické rozdiely, ktoré odzrkadľujú údaje, že SIBO sa vyskytuje u zdravých v rozmedzí od 2,5 do 22 %. Naviac demograficky častejšie postihuje ženy a jeho výskyt rastie s vyšším vekom, u starších ľudí 70- až 90-ročných sa udáva až u 90 % jedincov. Starší ľudia majú prirodzene zníženú tvorbu žalúdočnej kyseliny, zníženú motilitu alebo užívajú lieky, ktoré túto sekréciu znižujú (napr. inhibítory protónovej pumpy – PPI). U morbidne obéznych je SIBO prítomné prítomné v 17 %. Riziko vzniku SIBO je aj u pacientov s karcinómom pankreasu aj pri chronickej pankreatitíde v 30 – 40 % prípadov, pri cirhóze pečene v 50 – 60 % a pri non-alkoholovej steatohepatitíde (NASH) taktiež až v 50 %. Až 50 % pacientov s celiakiou má prítomné SIBO, zvlášť v prípade refraktérnej celiakie nereagujúcej na bezgluténovú diétu. Pacienti so syndrómom dráždivého čreva (IBS – z angl. Irritable bowel syndrome) majú podľa publikovanej metaanalýzy z roku 2020 prítomné SIBO v 31 % prípadov (1, 2). Pri Crohnovej chorobe, resp. ulceróznej kolitíde, bol popísaný výskyt SIBO u 45,2, resp. 59 % pacientov a v rámci akútnej divertikulitídy hrubého čreva u 59 %. Pri cystickej fibróze u 56 % a sklerodermii u 43 – 56 % pacientov (3).

Etiopatogenéza

Uvádza sa, že prítomnosť viac ako 1×10^5 baktérií CFU (colony-forming units – kolónie formujúce jednotky) v mililitri v aspiráte z proximálnej časti jejuna predstavuje zlatý štandard pre diagnózu SIBO. Diskutuje sa, že v prípade pozitívnej kultivácie najmä koliformných

baktérií (vyskytujúcich sa v hrubom čreve) by mohlo stačiť na stanovenie SIBO prítomnosť aj 10^3 CFU/ml. Za fyziologických okolností sú baktérie v tráviacom trakte rozložené nerovnomerne. Ich počet a druhová rôznorodosť narastá aborálnym smerom. V tenkom čreve sa nachádza asi $10^3 - 10^4$ CFU/ml. V terminálnom ileu 10^8 a v hrubom čreve 10^{10-11} . Baktérie v hornej časti zažívacieho traktu a v tenkom čreve sú väčšinou aeróbne, gram pozitívne *laktobacily*, *enterokoky* a orálne *streptokoky*. Naopak, črevná mikrobiota v hrubom čreve je tvorená prevažne gram negatívnymi, takmer výlučne anaeróbnymi kmeňmi baktérií. Medzi takéto kmene patria napríklad *escherichia*, *enteroky*, *klebsiely* a *proteus*. Za fyziologických okolností baktérie typicky nekolonizujú sliznicu tenkého čreva, nikdy sa nezhlukujú a nevytvárajú priestorové štruktúry ako v hrubom čreve a vždy sú oddelené od výstelky tenkého čreva vrstvou mucínu. Neoddeliteľnou podmienkou fyziologickej rovnováhy v tenkom čreve je intaktná slizničná imunita s primeranou funkciou slizničnej bariéry a permeability spolu s ďalšími preventívnymi mechanizmami ako sú sekrécia žalúdka – najmä HCL, intestinálna motilita, intaktná, kompetentná ileo-cekálna chlopňa, sekrečné IgA v intestinálnom sekréte a bakteriostatické vlastnosti pankreatickej sekrécie a žlče ako takej. Pri narušení ktorejkoľvek z týchto podmienok, resp. mechanizmov môže nastať vývoj SIBO (4). Prerastanie baktérií v tenkom čreve má svoj časový rozmer – akútny a chronický priebeh a súčasne lokálny dopad v tenkom čreve, ale aj dopad na systémovej úrovni postihnutého jedinca. Akútny dopad býva jasne rozpoznateľný vzhľadom na objavenie sa nešpecifických dyspeptických ťažkostí (viď klinický obraz). Ako sa však predlžuje doba prítomnosti SIBO, dochádza k poškodeniu sliznice tenkého čreva v podobe straty integrity celulárnych membrán, objavenia sa subepiteliálneho edému s vývojom chronickej mikroskopickej enteritídy. Výsledkom je zníženie až strata aktivity enzýmov klkov – vznik maldigescie, redukcia absorpčnej kapacity – vznik malabsorpcie až atrofie sliznice. Následne sa objavuje porucha funkcie slizničnej ba-

riéry a permeability s translokáciou baktérií do pečene cestou portálneho riečiska a eventuálne aj ďalej do systémového priestoru. Ak je táto translokácia mohutná, môžu aj probiotické baktérie na systémovej úrovni vyvolať syndróm systémovej zápalovej reakcie – SIRS (5). Na systémovej úrovni môžeme zaznamenať pri chronickom priebehu aj malnutričné prejavy s nedostatkom makro a mikro nutrientov, napr. hypokalciémia, hypovitaminóza vitamínov B₁₂, K, A, E, D a pod. (6).

Existuje množstvo chorôb, faktorov a stavov predisponujúcich na vývoj SIBO (1). Je nutné podčiarknuť, že etiológia je zvyčajne komplexná a súčasne môže byť prítomných aj viacero činiteľov vedúcich k SIBO (CAVE anamnéza). Je potrebné zdôrazniť aj negatívny vplyv nesprávneho zloženia jedálnička, ako je vysoký denný príjem cukrov, najmä rafinovaných, ultraprocesovaných potravín, alkoholu v jedle a pití, čo významným spôsobom prispieva k podporovaniu vytvorenia dysbiotického mikrobiómu v tenkom čreve. Zlyhanie antibakteriálnych mechanizmov môžeme zaznamenať pri poruche sekrécie HCl v žalúdku, ako sú achlórhydria a hypochlórhydria – napr. atrofická gastritída, dlhodobé podávanie inhibítorov protónovej pumpy, exokrinná insuficiencia v rámci chronickej pankreatitídy, primárne imunodeficitné stavy s poruchou syntézy imunoglobulínov ako sú IgA deficiencia a CVID (combined variable immunodeficiency). Obdobne aj vyradenie entero-hepatálneho obehu žlčových kyselín pri obštrukcii žlčových ciest máva za následok vznik SIBO až so závažnou translokáciou baktérií. Ďalším dôležitým mechanizmom je porucha motility v podobe spomalenia doby orocekálneho tranzitu obsahu čreva ako napr. pri DM typ 1. a 2., systémovej sklerodermii, Parkinsonovej a Chagasovej chorobe, post-radiačnej enteropatii, pseudo-obštrukcii tenkého čreva a pod. (7).

Inou príčinou zmeny motility sú anatomické abnormality – napr. obštrukcia a divertikulóza tenkého čreva. V rámci nešpecifických črevných zápalov (IBD – inflammatory bowel disease) koloenterická fistula, spomalenie motility s následným spomalením orocekálneho tranzitného času, stáza pri striktúrach a adhéziách, resp. chirurgické zákroky ako ileocekálna resekcia alebo poškodenia ileocekálny chlopne, vedú k vzniku SIBO. Existujú aj údaje, že neadekvátna odpoveď ileocekálny chlopne na distenziu céka je asociovaná s výskytom SIBO (8). Iné brušné operácie ako napr. hysterektómia, gastrektómia, cholecystektómia, kolektómia, Roux-en-Y gastrický bypass, syndróm slepej kľučky a syndróm krátkeho čreva môžu byť taktiež asociované so vznikom SIBO. Je popísaný vysoký výskyt SIBO u chorôb pečene vrátane NASH – non-alkoholovej steatohepatitídy, ale najmä pri cirhóze pečene, ktorá býva sprevádzaná dysmotilitou tenkého čreva s následným spomalením orocekálneho tranzitného času. Nastáva stáza obsahu tenkého čreva s vývojom translokácie baktérií s následnou bakteriémiou až eventuálne so vznikom spontánnej bakteriovej peritonitídy (9).

Inými príčinami môže byť totálna parenterálna výživa, užívanie narkotík pre spomalenie pasáže, steatorea, AIDS, malignity a s nimi asociované operačné zákroky, syndróm dráždivého tračníka – IBS (z angl. irritable bowel syndrome), celiakia, hypotyreóza, sklerodermia, fibromyalgia, cystická fibróza, rosacea, syndróm nepokojných nôh (10).

Po kolektómii bola popísaná vyššia prevalencia syndrómu fungálneho prerastania v tenkom čreve (SIFO – small intestinal fungal overgrowth) v porovnaní s kontrolnou skupinou (11). Najčastejším kultivačným nálezom boli kandidy. Existujú viaceré štúdie podporujúce možnosť, že SIFO môže byť taktiež dôležitou súčasťou syndrómov mikrobiálneho prerastania v tenkom čreve (12). Nemožno vylúčiť, že k vzniku SIFO môže dôjsť aj po bežnej antibiotickej terapii alebo aj pri imunosupresívnej terapii. Inou súčasťou mikrobiómu v ľudskom čreve, ústach a na koži sú archaea, z nich tzv. metanogény, sú nielen najstaršie, ale aj najrozšírenejšie organizmy na zemi. Podobajú sa baktériám, ale majú iné molekulárno-genetické charakteristiky. Archaea, ako bežná súčasť mikrobiómu gastrointestinálneho traktu, môžu predstavovať ďalšiu súčasť syndrómov mikrobiálneho prerastania v tenkom čreve. Ich prítomnosť nepreukážeme vodíkovým dychovým testom, pretože sú jeho konzumentom a menia ho na metán, preto ich detekujeme metánovým dychovým testom. Predominantným metanogénom u ľudí je *Methanobrevibacter smithii* (13).

Klinický obraz

V klinickom obraze dominujú nešpecifické symptómy, ktoré sa môžu líšiť z hľadiska intenzity, závažnosti a trvania a sú prítomné u viac ako dvoch tretín pacientov so SIBO. V akútnej fáze ide o nafukovanie, zvýšenie plynatosti, grganie, bolesti brucha, hnačky (14). Menej často sa môže objaviť aj zápcha, popisuje sa súvislosť s metanogénnymi archae. Pri dlhodobom priebehu sa objavujú prejavy malabsopcie a malnutricie, úbytok hmotnosti, únava, znížená absorpcia kalcia, hypoproteinémia, hypoalbuminémia, steatorea, deficiencia v tukoch rozpustných vitamínov, vitamínu B₁₂ a sideropénia. Výsledkom býva osteopénia, osteoporóza, makroblastická a sideropenická anémia, neurologické ťažkosti z hypovitaminózy B₁₂. Na druhej strane sú hladiny kyseliny listovej pri SIBO zvýšené, keďže sa jedná o metabolický produkt baktérií. Výsledkom býva osteopénia, osteoporóza, makroblastická a sideropenická anémia, neurologické ťažkosti z hypovitaminózy B₁₂. Je treba mať na pamäti aj prítomnosť symptómov základnej etiologickej príčiny (6).

Diagnostika SIBO

Základom diagnostiky je **anamnéza**. SIBO sa spája s radom **nešpecifických príznakov** (plynatosť, abdominálny diskomfort a eventuálne bolesť brucha, hnačky alebo zápcha). Vyskytuje sa u pacientov s poruchami motility a pasáže tenkého čreva, anatomických abnormalít tenkého čreva a u všetkých malasimiláčnych stavov ako celiakia, Crohnova choroba, cirhóza pečene a pod.

Nález pri fyzikálnom vyšetrení je väčšinou nešpecifický, modifikovaný základným ochorením. Najvýznamnejším príznakom je nadúvanie (obligatórny príznak). I keď neexistujú validované skórovacie dotazníky pre tento symptóm, kritérium pre SIBO by malo byť, že pacient pociťuje tento príznak najmenej každý 2. deň po dobu dlhšiu než 50 dní. Často je prítomná latentná tetania, polyneuropatie z deficitu vitamínu B, kožné prejavy (rosacea) alebo sa môže prejaviť ako steatorea.

V laboratórnych parametroch môže byť prítomná anémia, hypovitaminóza vitamínu B₁₂, ale aj deficit železa, známky malnutricie ako lymfopénia, nízky sérový

prealbumín či transferín, D-laktát, zvýšené hepatálne hodnoty. Hodnota folátov a sérová koncentrácia vitamínu K sú väčšinou v norme alebo môžu byť zvýšené (v dôsledku bakteriálnej syntézy).

Endoskopický nález je u väčšiny pacientov v norme. Zlatým štandardom diagnostiky je **kultivácia jejunálneho aspirátu**, ktorá sa však u nás v bežnej praxi nevykonáva, nakoľko je finančne nákladná a invazívna. Aspirát sa získava pomocou špeciálnej sondy zavedenej do jejuna cez nos, alebo pri enteroskopii (prípustná je aj hlboká intubácia distálneho duodena gastroskopom). Celkovo by sa malo odobrať 3 – 5 ml jejunálneho aspirátu (s maximálnym úsilím o zamedzenie kontaminácie aspirátu z vyšších etáž) a vzorka sa odosiela na aeróbnu i anaeróbnu kultiváciu.

Počet bakteriálnych kolónií je založený na raste **kultivovateľných baktérií**. Diagnostickým kritériom je koncentrácia JTK/ml ≥ 10 (jednotka tvoriaca kolónie – colony forming units).

Hlavnou diagnostickou metódou a najčastejšie využívanou metódou diagnostiky SIBO sú neinvazívne **dychové testy**, založené na princípe detekcie vydychovaného plynu po požití záťažového substrátu (najčastejšie glukózy alebo laktulózy). Diagnostická presnosť však nie je vysoká a pri porovnaní s výťažnosťou z jejunálneho aspirátu je zhoda asi v 65 %. Dychové testy sú v súčasnosti hlavnou diagnostickou metódou SIBO. Hladiny nameraných plynov sa stanovujú v jednotkách ppm (parts per milion).

- **Vodíkový dychový test:** štandardne sa realizuje s laktulózou. Glukóza by sa mala použiť, ak je testovanie laktulózou nejednoznačné (napr. nie je možné rozlíšiť medzi prerastaním baktérií v tenkom čreve alebo rýchlym tranzitom tenkého čрева a následnou fermentáciou už v hrubom čreve – veľký nárast produkcie plynu v druhej polovici testovania). Glukóza je preferovaná aj u pacientov so skráteným tenkým črevom (napríklad bariatrické operácie, Roux Y resekcia).
- **Metánový dychový test:** slúži k detekcii premnoženia mikroorganizmov produkujúcich metán a odporúča sa u symptomatických pacientov so zápchou. **Metán** je produkovaný archaea mikroorganizmami (prokaryotické mikroorganizmy, odlišné od baktérií produkujúcich vodík, aj eukaryotov). Termín IMO (Intestinal Methanogen Overgrowth) je z toho dôvodu vhodnejší ako SIBO.

Treba zohľadniť, že u 30 – 50 % dospelých belochov sa metán natívne produkuje v čreve, ale vodík u 90 – 98 %. Preto by bolo najideálnejšie realizovať obidva testy súčasne.

Dychové testy sú osvedčenou diagnostickou metódou, vykonáva ich široká škála zdravotníckych pracovníkov pomocou rôznych metodík, ale interpretácia výsledkov je medzi centrami stále nejednotná. To vedie k určitej kontroverzii týkajúcej sa používania a interpretácie dychových testov, ako aj o samotnej diagnóze SIBO a jej liečbe (6, 15, 16) (C2).

Postup pri testovaní pacientov

Na správne stanovenie diagnózy SIBO je nevyhnutné, aby pacient dodržal striktnu prípravu na testovanie, vid' tabuľku 1. V prípade, že príprava dodržaná nebola, test by sa nemal v daný deň realizovať.

Tabuľka 1. Príprava pacienta pred dychovým testom

• Minimálne 4 týždne pred dychovým testom neužívať ATB.
• Test by sa nemal vykonávať 1 týždeň po kolonoskopickom vyšetrení alebo po akomkoľvek prípravku na úplné vyčistenie čрева, vrátane výplachu hrubého čрева.
• Vynechať promotilné lieky/látky a laxatíva najmenej 1 týždeň pred testovaním.
• 8 – 12 hodín pred vyšetrením nejest'.
• Je vhodné minimalizovať fyzickú aktivitu (necvičiť).
• Ráno pred vyšetrením umyť zuby len s kefkou a vodou (bez zubnej pasty).
• Ráno, pred vyšetrením, je vhodné vypiť pohár teplej vody čím sa znižuje riziko nameranej zvýšenej východiskovej hodnoty ppm.
• Krátko pred testovaním nepiť sýtené nápoje, povolené je len malé množstvo čistej pitnej vody, nefajčiť, nežuť žuvačky, necmúľať cukríky.
• Bez informovania lekára nebrať ráno pred vyšetrením, žiadne lieky, ktoré by mohli ovplyvniť výsledok testovania a ani výživové doplnky (vitamíny a pod.). Neexistuje jasné usmernenie v prípade probiotík, je však vhodné ich aspoň 1 týždeň pred testovaním vysadiť.
• Nie je nutné vysadiť PPI pred dychovým testom.
• 3 dni pred vyšetrením je vhodné konzumovať ľahko stráviteľné jedlo – napr. pečené alebo grilované morské plody, ryby, kuracie, morčacie, chudé hovädzie alebo bravčové mäso, vajcia, biela ryža, dostatočný pitný režim – voda, obyčajná káva alebo čaj. Pri príprave jedál používať minimálne množstvo oleja, korenín a soli. Všetky ostatné potraviny nie sú počas prípravnej diéty povolené.
• Strava by mala byť bezzvyšková, s obmedzením fermentovaných potravín – komplexných sacharidov, vlákniny, je potrebné vyhnúť sa potravinám ako cibuľa, strukoviny, kapusta, pór, mlieko a mliečne výrobky. Je potrebné vynechať jednoduché cukry (sladkosti, malinovsky...), ovocie a zeleninu a výrobky obsahujúce fruktózový (kukuričný) sirup a alkohol. Ak má pacient špeciálne diétne požiadavky, mal by sa obrátiť na odborníka, ktorý test vykonáva a prebrať to s ním.
• Počas celej doby vyšetrenia by pacient nemal jesť, piť ani fajčiť.
• Diabetici sú vystavení riziku zhoršenej kontroly glykémie pred a počas dychového testu v dôsledku prípravy a vykonávania dychového testu.

Štandardizácia testu

- pacient obdrží sterilný náustok a vloží si ho do už vopred kalibrovaného dychového analyzátora
- prvý výdych do analyzátora prebieha nalačno – východisková hodnota
- následne je perorálne podaný roztok **10 g laktulózy, eventuálne 75 g glukózy** (zriedený v 250 ml čistej nesýtenej pitnej vody izbovej teploty alebo roztok s daným množstvom vody v prípade laktulózy pacient zapije)
- následne vo zvolených **15- až 30-min. intervaloch po dobu 90 – 120 min. v prípade vodíkového testu vydychuje do analyzátora (180 min. v prípade metánového testu)**
- vyšetrenie by malo pokračovať, až kým sa nepozoruje jednoznačný dôkaz fermentácie laktulózy v hrubom čreve – navýšenie hodnoty ppm po 90. až 120. min., eventuálne dlhšie (180 – 240 min).

Interpretácia výsledkov dychového testu

Dychové testy nie sú jednoznačne štandardizované, rôzne protokoly sa líšia dávkou, koncentráciou substrátu

tov, dĺžkou testovania, intervalmi zbierania vzoriek dychu a cut-off hodnotami (východiskové (VH) a vrcholové). Preto vyhodnocovanie dychových testov musí robiť kvalifikovaný odborník a pohľad na pacienta musí byť kom-

plexný s prihliadnutím na jeho celkový zdravotný stav a prítomnú kliniku počas testovania. Tabuľka 2 a schéma 1 popisujú interpretáciu výsledkov dychového testu.

Tabuľka 2. Interpretácia výsledkov dychového testu

Vodíkový dychový test s vysokou východiskovou hodnotou (> 20 ppm)		
<ul style="list-style-type: none"> • príčinou môže byť nedodržanie prípravy • narušená mikroflóra v ústnej dutine, zvýšená kazivosť zubov • SIFO – SMALL INTESTINAL FUNGAL OVERGROWTH, plesňové prerastanie čreva (premnoženie kvasiniek) = test sa odporúča ukončiť a preložiť na iný termín		
Zvýšenie o 10 ppm vodíka do 60 minút – SIBO pozitívne (Európsky konsenzus), alebo o 20 ppm vodíka do 90 minút (AGA konsenzus)		
Zvýšenie vodíka po 90 minútach – normálna fermentácia laktulózy baktériami v hrubom čreve (nezistená v glukózovom dychovom teste)		
<ul style="list-style-type: none"> • oneskorené stúpanie H₂ nad 20 ppm po 90. min. testovania – predĺžený oro-cekálny tranzit (pomalá tranzitná zápcha, narušená motilita čreva) • kontinuálne stúpanie H₂ nad 20 ppm bez poklesu až do 90min. (insuficiencia ileocekálnej chlopne) s prítomným diskomfortom “BACKWASH ileitis” – návrat obsahu hrubého čreva do terminálneho ilea, pacient môže pociťovať bolesť v pravom hypogastriu 		
Nedostatočné zvýšenie vodíka po 90 minútach – možný pomalý tranzit v tenkom čreve alebo možná produkcia sírovodíka		
<ul style="list-style-type: none"> • nízke hodnoty vodíka pod 5ppm počas celej doby testovania a prítomná klinika • non H₂ producent 		
Prítomnosť metánu (>10 ppm) – nadmerná produkcia metánu v dôsledku premnoženia metanogénov		
Zvýšenie nameranej hladiny vodíka a metánu (kombinovaný test) o 15 a viac nad východiskovú hodnotu do 90 – 120 min. s použitím substrátu – 75 g glukózy		
Pozitívne SIBO	Negatívne SIBO	Premnoženie metanogénu
Zvýšenie vodíka od VH o >10 ppm do 60 min. (Európsky konsenzus)	Oneskorené stúpanie ppm hodnoty vodíka (najsťôr po 90 min.)	Nameraná hodnota > 10 ppm metánu v ktoromkoľvek bode testovania
Zvýšenie vodíka od VH o >20 ppm do 90 min. (Severoamerický konsenzus)		
Výraznejšie zvýšenie vodíka od VH o > 20 ppm krátko po 90 min. V prípade pozitívnej anamnézy s prítomnou výraznejšou klinikou počas samotného testovania – posúdenie multidisciplinárneho tímu		
Zvýšenie nameranej hladiny vodíka a metánu (kombinovaný test) > 15 nad VH do 90 – 120 min. s použitím substrátu – 75 g glukózy		
Neplatný vodíkový test		
VH > 20 ppm (neplatí pre metán!)		

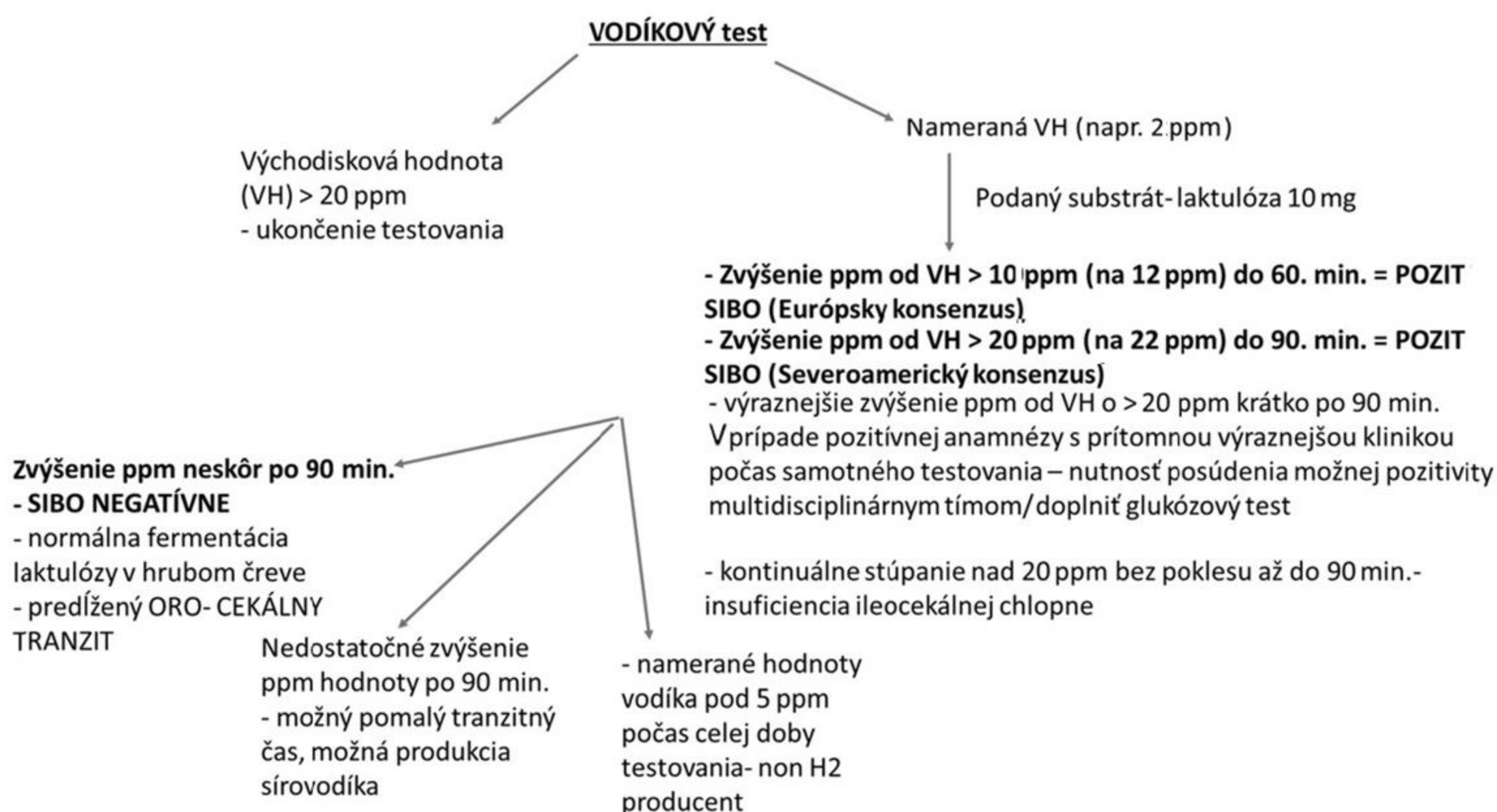


Schéma 1. Interpretácia výsledkov dychového testu

Ako SIBO pozitívny test sa považuje zvýšenie nad základnú hladinu o 10 ppm vodíka za 60 minút (európsky konsenzus) alebo o 20 ppm vodíka za 90 minút (AGA konsenzus). Kritériá z USA môžu mať viac falošne pozitívnych výsledkov, pretože sa predpokladá, že u približne polovice ľudí dosiahne laktulóza hrubé črevo do 90 minút. Pri nejednoznačných (hraničných) výsledkoch sa môže doplniť ešte glukózový test, aby sa poskytla vyššia diagnostická presnosť.

Aj keď sa metán v rámci diagnostiky SIBO bežne nepoužíva, môže naznačovať nerovnováhu v črevnom mikrobióme aj v tenkom čreve. Nízke hladiny metánu sú bežné u zdravých jedincov, avšak vysoké hladiny metánu (> 10 ppm) sú spojené so zápchou a nadúvaním. Hladina metánu ≥ 10 ppm na začiatku alebo v ktoromkoľvek bode počas testu svedčí o pozitívite na metanogénu. Keďže metán môže ovplyvniť tranzit, je ťažké nájsť istotu, či sa metanogénne organizmy nachádzajú v tenkom čreve alebo v hrubom čreve, takže SIBO by sa nemalo komentovať, ak nedôjde k súčasnému zvýšeniu vodíka. Hladiny metánu sú často > 10 ppm na začiatku testovania, napriek dodržiavaniu prípravy pred testovaním. Vysoká základná hladina metánu nie je indikáciou na zastavenie testu (bežnejšie u pacientov s nadúvaním a zápchou) ako je tomu pri vodíkovom teste (9, 13, 17 – 21).

Iné spôsoby diagnostiky

- **dychový test s 13C-laktózo-ureidom**, stanovenie mastných kyselín s krátkym reťazcom v jejunálnom aspiráte, sérové nekonjugované žlčové kyseliny, kys. p-aminobenzoová v moči
- **stanovenie sírovodíka (H₂S) vo vydychovanom vzduchu**
- v minulosti sa dychové skúšky vykonávali pomocou rádioaktívne označeného substrátu (napr. D-xylózy)
- serologické stanovenie etanolu
- **domáce súpravy na testovanie**
- **sekvenovanie génov** – 16S ribozomálnej RNA (rRNA)
- **perorálne požitie kapsuly**, ktoré dokážu merať in vivo vodík a oxid uhličitý po požití sacharidového jedla a využívanie kapsúl, ktoré môžu odoberať vzorky baktérií z tenkého čreva
- **empirický test rifaximínom** 200 mg (2-0-2/2-2-2 na 7 – 10 dní), event. edukovaný nutričným terapeutom o low FODMAP diéte.

Diferenciálna diagnostika

Nutné je odlišiť funkčné tráviace poruchy bez bakteriálneho prerastania a chronické infekcie gastrointestinálneho traktu (napr. lambliózu) a osoby splňajúce diagnostické kritériá IBS (ROME IV) od funkčnej plynatosti. IBS je jednou z najčastejšie hodnotených komplikácií s väzbami na SIBO. Metaanalýzy naznačujú, že až 78 % osôb s IBS trpí SIBO.

V prípade klasického SIBO s pozitívnym vodíkovým dychovým testom by koncovými ukazovateľmi správnej diagnostiky a úspešnej terapie malo byť zlepšenie nadúvania, respektíve ústup klinických ťažkostí v spojení s normalizáciou kontrolného vodíkového dychového testu, ktorý je vhodné vykonať najskôr 3 mesiace po ukončení liečby. Zápcha je kľúčovým znakom metánu.

Keďže sa ukázalo, že produkcia metánu a zápcha sú v korelácii, kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom by malo byť zníženie hladín metánu oproti východiskovej hodnote so zodpovedajúcim ústupom zápchy.

Na základe nešpecifickej symptomatológie by malo byť SIBO súčasťou každej diferenciálnej diagnostiky. Diagnostika by mala byť robená v zariadeniach poskytujúcich zdravotnícku starostlivosť a na získanie presnej diagnózy je nevyhnutná kombinácia správnej interpretácie symptómov, klinický úsudok skúseného odborníka (lekára) alebo aj diskusia v rámci multidisciplinárneho tímu, v kombinácii so zvýšenou produkciou plynu počas najčastejšie realizovanej diagnostickej metódy u nás – dychového testu (1, 2, 7).

Terapia

Manažment syndrómu bakteriálneho prerastania v tenkom čreve by mal byť v prvom rade zameraný na identifikáciu a úpravu (ak je to možné) vyvolávajúcej príčiny. Nutná je prípadná korekcia nutričného deficitu, predovšetkým u pacientov so signifikantnou maldigesciou a malabsorpciou. Výnimočne je u pacientov so SIBO s významnou malnutríciou potrebné (prechodne) iniciovať parenterálnu alebo enterálnu výživu. Kauzálnu formu terapie predstavuje podávanie antibiotík.

Antibiotická terapia

Cieľom antibiotickej terapie SIBO nie je eradikácia mikroflóry tenkého čreva, ale jej modulácia do miery, ktorá vedie ku klinickému zlepšeniu pacienta a ústupu ťažkostí (7). Vo všeobecnosti, účinná antibiotická liečba pokrýva aeróbne aj aneoróbne spektrum črevných baktérií (22). V prípade opakovaných eradikácií je vhodná rotácia, resp. zmena antimikrobiálnej účinnej látky z dôvodu rizika vzniku rezistencie (22). V rámci cyklického podávania antibiotík je vhodné ich podávanie 10 – 14 dní do mesiaca v mesačných intervaloch (6) (B1). Relaps ochorenia je po jednom podaní ATB približne 44 % v priebehu 9 mesiacov po terapii, pričom rizikové faktory k relapsu predstavujú vyšší vek, apendektómia a chronické užívanie inhibítorov protónovej pumpy (22).

Metaanalýza 10 randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií využívajúcich rôzne druhy antibiotík preukázala ich 51,1 % účinnosť v porovnaní s 9,8 % pre placebo v zmysle normalizácie dychových testov ako primárneho sledovaného výstupu (2) (A1). Úprava klinických prejavov korelovala s hodnotami dychových testov. Slabou stránkou štúdií je ich heterogénny design a malá vzorka skúmanej populácie.

Najvyššiu mieru účinnosti eradikácie pri dobrom bezpečnostnom profile vykazuje podávanie rifaximínu (23) (A1). V štúdií sledujúcej efekt podávania rifaximínu u pacientov so syndrómom dráždivého čreva (IBS) bola úspešnosť liečby dosiahnutá u 59,7 % pacientov s pozitívnym dychovým testom a signifikantne nižšia u pacientov s negatívnym dychovým testom (29,8 %), čo nepriamo poukazuje na efektivitu rifaximínu v liečbe syndrómu bakteriálneho prerastania v tenkom čreve (22) (B2). Výsledky ďalšej metaanalýzy zahŕňajúcej 1331 pacientov v 32 štúdiách udáva úspešnosť eradikácie v 70,8 % prípadov s priemernou mierou nežiaducich účinkov u 4,6 % pacientov (15) (B1). Úprava alebo úplné vymiznutie

symptómov bolo prítomné u 67,7 % pacientov, u ktorých bola úspešná eradikácia (tab. 3).

Tabuľka 3. Prehľad antibiotík, ktoré je možné využiť v terapii SIBO a ich efektívnosť (9) (A1)

Antibiotikum	Odporúčaná denná dávka (mg)	Efektívnosť (%)	Dĺžka terapie (dni)
Rifaximín	1650	61 – 78	14
Amoxicilín-klavulonát	1750	50	10 – 14
Ciprofloxacín	1000	43 – 100	
Doxycyklín	100 – 200	NA	
Metronidazole	750	43 – 87	
Neomycín	1000	33 – 55	
Norfloxacin	400	30 – 100	
Tetracyklín	1000	87,5	
Trimetoprim-sulfamethoxazol	320/1600	95	

Na základe výsledkov dostupných relevantných štúdií (tab. 4) je možné konštatovať, že podávanie rifaximínu v dávke 1650 mg denne počas 14 dní má najvyššiu mieru úspešnosti liečby, avšak pri tomto dávkovaní je vyššia miera vzniku nežiaducich účinkov ako pri dávke 1100 mg denne (15) (B1).

Tabuľka 4. Sumarizácia výsledkov klinických štúdií terapie rifaximínom (15) (B1)

	Efektívnosť liečby [%]	Nežiaduce účinky [%]
Kumulovaná denná dávka [mg]		
600	16,7	10
800	50 – 100	3 – 13
1200	34 – 87	2 – 8
1600	80	15
Dĺžka terapie [dni]		
5	66,7	NA
7	16 – 80	8,8 – 13,0
10	33 – 100	3,5
14	87	2 – 4,7
28	34	3,6 – 9,0

V liečbe nadmerného bakteriálneho prerastania s produkciou metánu je vhodná kombinácia neomycínu a rifaximínu vzhľadom na to, že metán produkujúca baktéria *Methanobrevibacter smithii* je rezistentná na širokú paletu antibiotík. U pacientov s dokázanou nadmernou produkciou metánu bola dosiahnutá normalizácia výsledkov dychového testu v monoterapii u 28 % pacientov užívajúcich rifaximín a 33 % užívajúcich neomycín v porovnaní s 87 % pacientov užívajúcich dvojkombináciu rifaximín/neomycín (24) (B2). Možný pozitívny efekt na zníženie produkcie metánu môžu mať aj statíny vzhľadom na ich efekt na metanogézu na bunkovej úrovni (6) (C2). Uvedený efekt je však nutné potvrdiť ďalšími klinickými štúdiami.

Probiotiká

Úroveň dôkazov o efektívnosti probiotickej terapie v liečbe SIBO je nízka, daná predovšetkým malým počtom relevantných štúdií. Podávanie *Sacharomyces bou-*

lardii v monoterapii alebo v kombinácii s metronidazolom u pacientov so SIBO a systémovou sklerózou viedlo k signifikantne vyššej miere eradikácie a úprave výsledkov dychového testu pri porovnaní s monoterapiou metronidazolom (25) (C2).

Suplementácia kmeňom *Bifidobacter infantis* v priebehu 2 týždňov zvýšilo produkciu metánu počas laktulózy dychového testu, čo viedlo k pozitívnym výsledkom SIBO u niektorých pacientov (26) (C2). Na druhej strane, 4-týždňová liečba *Lactobacillus reuterii* viedla k signifikantnému poklesu produkcie metánu a kompletnému vymiznutiu jeho produkcie u 55 % sledovaných subjektov. Podávanie *Bifidobacterium infantis* a *Lactobacillus reuterii* nie je asociované so zmenou produkcie vodíka (27) (C2).

Podľa meta-analytických údajov je možné tvrdiť, že podávanie probiotík môže mať pozitívny vplyv na normalizáciu, resp. na redukcii vydechovaných plynov v dychového testoch u pacientov so syndrómom bakteriálneho prerastania v tenkom čreve, ale nie je účinné v prevencii SIBO (28) (A1).

Prokinetiká

Napriek tomu, že vzhľadom na etiopatogézu syndrómu bakteriálneho prerastania sa dá predpokladať, že úpravou, resp. stimuláciou propulznej peristaltiky tráviaceho traktu je možné ovplyvniť nadmernú kolonizáciu proximálnych úsekov gastrointestinálneho systému, v súčasnosti nie sú dostupné dôkazy o efektívnosti bežne dostupných prokinetik na eradikáciu SIBO alebo aj zmiernenie symptómov tohto ochorenia (15) (B1). Existujú obmedzené dôkazy, že prokinetiká u pacientov s cirhózou pečene vedú k normalizácii výsledkov dychového testu (29) (C2).

Diétne opatrenia

Úloha diéty v manažmente SIBO je v súčasnosti nedostatočne dokázaná. Vzhľadom na to, že intolerancia karbohydrátov je častá u pacientov s nadmerným bakteriálnym prerastaním v tenkom čreve, je možné zvážiť iniciáciu diéty s obmedzením istých špecifických druhov cukrov. Výraznejšie obmedzenie predstavuje tzv. low FODMAP diéta (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols), teda výrazná reštrikcia viacerých typov karbohydrátov. Táto diéta je vhodná predovšetkým u pacientov so súčasne prítomným syndrómom dráždivého čreva. Na druhej strane, príjem FODMAP v potrave môže prispievať k eubióze črevnej mikrobioty, vzhľadom na to, že stimuluje rast *Akkermansia muciphila*, *Bifidobacteria* a *Faecalibacterium prausnitzii* a zároveň facilituje tvorbu mastných kyselín s krátkym reťazcom, ktoré sú okrem iného dôležité pre normálnu diferenciáciu črevného epitelu. Vzhľadom na to, že cieľ pri liečbe SIBO je eubióza, diéta s obmedzením FODMAP môže pôsobiť kontraproduktívne a mala by byť zvážaná individuálne, napríklad v prípade pacientov, u ktorých je zároveň diagnostikovaný IBS (27) (C2).

Obmedzenie tukov v potrave sa zdá vhodné len u tých pacientov so SIBO, u ktorých je zároveň prítomná malabsorpcia tukov (napríklad v rámci syndrómu krátkeho čreva alebo pri chronickej pankreatitíde) (6) (C1).

Existujú málo preukázané dôkazy, že tzv. elementárna diéta môže prispievať k eradikácii SIBO, predovšetkým

u pacientov s inými obmedzeniami v možnostiach ma-
nažmentu (napr. alergie) alebo pri opakovaných zlyhaniach
liečby ako adjuvantná podpora. Makronutrienty v rámci
elementárnej diéty sa absorbujú primárne v proximálnych
úsekoch tenkého čreva, čím je obmedzený príjem týchto
zložiek baktériami v distálnych častiach, čím je zároveň
zabezpečený dostatočný nutričný status pacienta (30) (C2).

U obéznych pacientov a u tých, ktorí preferujú tzv. zá-
padný štýl stravovania (bohatý na sacharidy, tuky), je
vhodná redukcia hmotnosti a normalizácia stravovacích
návykov, keďže existuje predpoklad vzťahu medzi obezi-
tou a rizikom k vzniku SIBO (31) (C2). Úroveň dôkazov
podporujúcich túto hypotézu je však aktuálne nízka a sú
nutné ďalšie relevantné dáta.

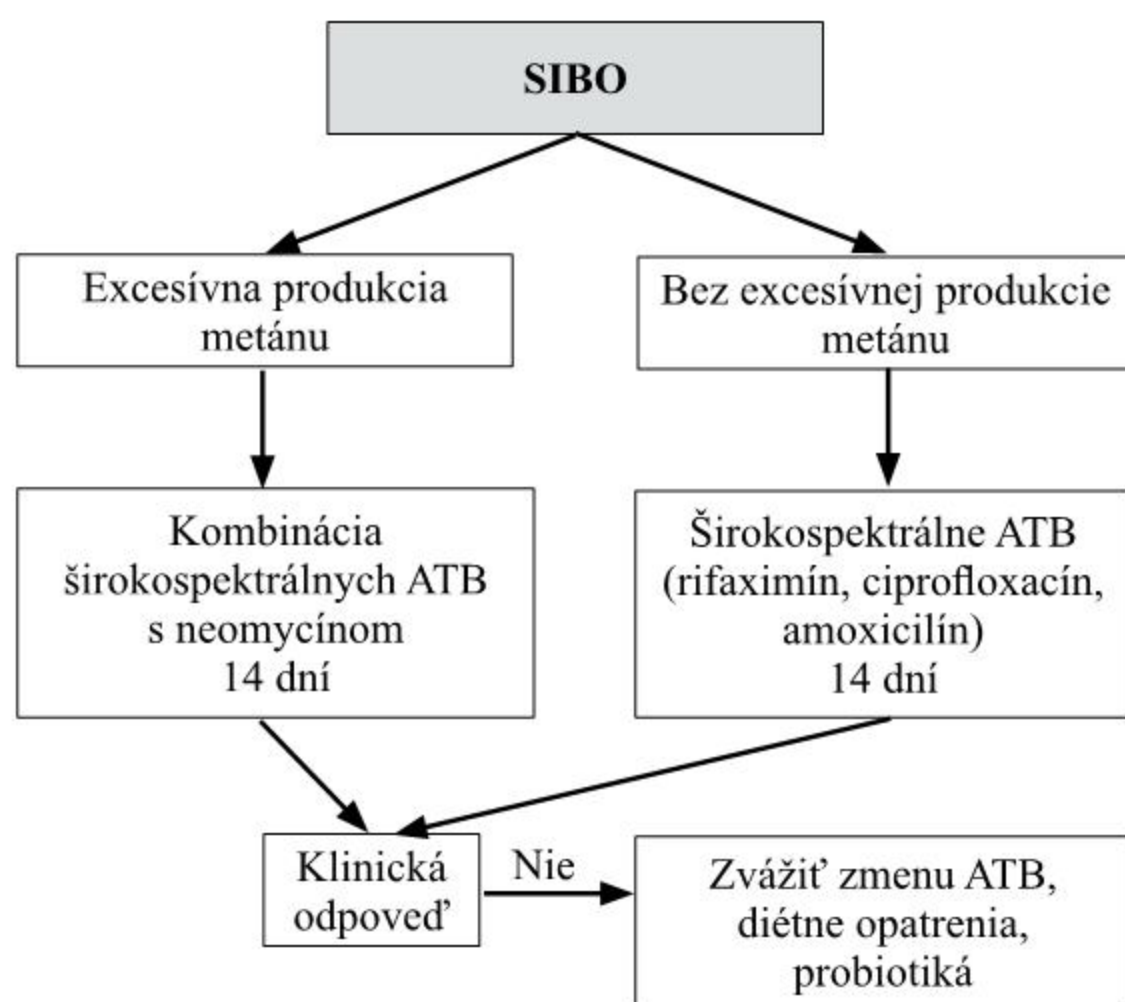


Schéma 2. Simplifikovaný návrh terapie SIBO (5) (B1)

Ďalšie/alternatívne možnosti terapie

Mindfulness stravovanie

Migrujúci motorický komplex (MMK) je zodpovedný za propulzívne pohyby tráviacej trubice. Má teda okrem iného očisťujúci efekt na proximálne úseky gastrointestinálneho traktu tým, že posúva zvyšky potravy, chýmus a nadbytočné baktérie ďalej do hrubého čreva (4) (C2). Na základe izolovaných dôkazov sa zdá, že u pacientov so syndrómom bakteriálneho prerastania v tenkom čreve je znížená frekvencia fázy III MMK (15) (C2). Je teda možné predpokladať, že tzv. „mindfulness stravovanie“, definované ako dostatočné prestávky medzi jedlami a vylúčenie malých jedál mimo hlavných, môže zohrávať úlohu v prevencii a liečbe SIBO (27) (C2).

Fytoterapia

Antimikrobiálny účinok je známy u viacerých rastlinných substancií ako napríklad cesnak, rozmarín, horčičné semienka, škoric, tymián, klinčeky či rasca (32) (C2). Napriek tomu nie sú v súčasnosti dostupné dostatočne jasné dôkazy o významnej efektívite fytofarmák predovšetkým v porovnaní s konvenčným podávaním antibiotík v liečbe bakteriálneho prerastania. Výsledky štúdie porovnávajúcej efekt podávania rifaximínu a komerčne pri-

pravených prípravkov zmesi bylín predpokladá dobrý efekt podávania fytofarmák (33) (C2). Avšak na základe daných málo preukázaných dát nie je možné odporučiť konkrétne fytofarmaká ako kauzálnu, primárnu liečbu SIBO (34) (C2).

Transplantácia fekálneho mikrobiómu

V poslednej dobe sa transplantácia fekálneho mikrobiómu dostáva do pozornosti ako možná terapeutická modalita pri mnohých ochoreniach tráviaceho traktu, od ulceróznej kolitídy po syndróm dráždivého čreva. Jasne dokladovaný pozitívny efekt je zatiaľ preukázaný len v liečbe rekurentnej infekcie *Cl. difficile* (35). Existuje predpoklad, že transplantácia fekálneho mikrobiómu môže mať dobrý efekt v liečbe SIBO, avšak v súčasnosti je len obmedzené množstvo dôkazov podporujúcich toto tvrdenie (36) (C2).

Literatúra

- SACHDEV A.H., PIMENTEL M.: Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance, *Ther Adv Chronic Dis*, 2013, s. 223–231.
- SHAH A. et al.: Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies, *Am J Gastroenterol*, 2020, s. 190–201.
- BURES J. et al.: Small intestinal bacterial overgrowth syndrome, *World J Gastroenterol*, 2010, s. 2978–2990.
- BÁNOVČIN P. et al.: Základy klinickej neurogastroenterológie, Interná klinika – gastroenterologická JLF UK a UN Martin, 2021.
- RAO S. et al.: Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility - 1st Edition, Elsevier Inc., 2020.
- ADIKE A., DiBAISE J.K.: Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management, *Gastroenterology Clinics of North America*, 2018, s. 193–208.
- QUIGLEY E.M.M. et al.: AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review, *Gastroenterology*, 2020, s. 1526–1532.
- ROLAND B.C. et al.: Low ileocecal valve pressure is significantly associated with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), *Dig Dis Sci*, 2014, s. 1269–1277.
- PIMENTEL M. et al.: ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth, *Am J Gastroenterol*, 2020, s. 165–178.
- KABÁTOVÁ J. a kol.: Celiakia – od symptómov k diagnostike a terapii, A-medi, 2019.
- RAO S.S.C. et al.: Does colectomy predispose to small intestinal bacterial (SIBO) and fungal overgrowth (SIFO)?, *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, s. 146.
- ERDOGAN A., RAO S.S.C.: Small intestinal fungal overgrowth, *Curr Gastroenterol Rep*, 2015, s. 16.
- BIN WAQAR S.H., REHAN A.: Methane and Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: Entwining Pillars of Emerging Neurogastroenterology, *Cureus*, n.d, s. e4764.
- AZIZ I. et al.: Small intestinal bacterial overgrowth as a cause for irritable bowel syndrome: guilty or not guilty?, *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, s. 196–202.
- GINNEBAUGH B. et al.: Small Intestinal Bacterial Overgrowth: How to Diagnose and Treat (and Then Treat Again), *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, s. 571–587.
- PONZIANI F.R. et al.: Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, s. 215–227.
- EISENMANN A. et al.: Implementation and interpretation of hydrogen breath tests, *J Breath Res*, 2008, s. 046002.
- PATERSON W. et al.: Breath Testing Consensus Guidelines for SIBO: RES IPSA LOCQUITUR, *Am J Gastroenterol*, 2017, s. 1888–1889.
- REZAIE A. et al.: Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus, *Am J Gastroenterol*, 2017, s. 775–784.
- SAAD R.J., CHEY W.D.: Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, s. 1964–1972; quiz e119-120.
- YU D. et al.: Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS, *Gut*, 2011, s. 334–340.
- REZAIE A. et al.: Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome

- with diarrhea, American Journal of Gastroenterology, 2019, s. 1886–1893.
23. DOMANSKI J.P. et al.: Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review, *Nutrients* 2022, Vol. 14, Page 3382, 2022, s. 3382.
 24. LOW K. et al.: A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test, *J Clin Gastroenterol*, 2010, s. 547–550.
 25. GARCÍA-COLLINOT G. et al.: Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis, *Dig Dis Sci*, 2020, s. 1134–1143.
 26. KUMAR K. et al.: Effect of *Bifidobacterium infantis* 35624 (Align) on the Lactulose Breath Test for Small Intestinal Bacterial Overgrowth, *Dig Dis Sci*, 2018, s. 989–995.
 27. WIELGOSZ-GROCHOWSKA J.P. et al.: Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review, *Nutrients*, 2022, s.3382.
 28. ZHONG C. et al.: Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence, *J Clin Gastroenterol*, 2017, s. 300–311.
 29. MADRID A.M. et al.: Long-Term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function, *Am J Gastroenterol*, 2001, s. 1251–1255.
 30. ADIKE A., DiBAISE J.K.: Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management, *Gastroenterol Clin North Am*, 2018, s. 193–208.
 31. SOUZA C. et al.: Diet and intestinal bacterial overgrowth: Is there evidence?, *World J Clin Cases*, 2022, s. 4713–4716.
 32. LAI P.K., ROY J.: Antimicrobial and chemopreventive properties of herbs and spices, *Curr Med Chem*, 2004, s. 1451–1460.
 33. CHEDID V. et al.: Herbal therapy is equivalent to rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth, *Glob Adv Health Med*, 2014, s. 16–24.
 34. NICKLES M.A. et al.: Alternative Treatment Approaches to Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review, *J Altern Complement Med*, 2021, s. 108–119.
 35. PARK J.H.: Clinical Usefulness of Fecal Microbiota Transplantation, *J Neurogastroenterol Motil*, 2017. s. 149–150.
 36. XU F. et al.: Clinical efficacy of fecal microbiota transplantation for patients with small intestinal bacterial overgrowth: a randomized, placebo-controlled clinic study, *BMC Gastroenterology*, 2021. s. 54.
-

Autori

MUDr. Marian OLTMAN, PhD.
Ing. Jarmila KABÁTOVÁ
MUDr. Radovan JURÍČEK
MUDr. Peter LIPTÁK

Oponenti

MUDr. Sylvia DRAŽILOVÁ, PhD.
MUDr. Tatiana NOVOTNÁ, PhD.

Štandardný diagnosticko-terapeutický postup **Edícia: Odborné odporúčania pre klinickú prax** **Metodické listy racionálnej farmakoterapie**

Redakčná rada

Jozef Holomán – vedúci redaktor
Ján Bielik, Viliam Foltán, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Ľubomír Jurgoš, Gustav Kováč, Milan Lehký,
Ľubica Slobodová, Dominik Tomek
Andrea Nýblová – výkonná redaktorka
SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel.: 02/59370 838, 02/59370 796, e-mail: jozef.holoman@szu.sk