

Bakteriell overvekst i tynntarmen

- *Diagnostikk og behandling*

Hilde Kristine Bratli Delbeck



Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Våren 2016

Veileder: Lars Aabakken, overlege, professor i medisin, leder for gastromedisinsk undersøkelsesenheter, OUS Rikshospitalet og Universitetet i Oslo

© Hilde Kristine Bratli Delbeck

År 2016

Tittel Overvekst av bakterier i tynntarmen – diagnostikk og behandling

Forfatter Hilde Kristine Bratli Delbeck

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

1 Abstract

Background: Small intestinal bacterial overgrowth is a common condition in which non-native bacteria and/or native bacteria are present in increased numbers resulting in excessive fermentation, inflammation, or in the worst cases malabsorption. The cause is often multifactorial and may involve anatomical abnormalities, motility disorders or a disturbance in the intestinal flora.

Object: The aim of this thesis is to understand what small intestinal bacterial overgrowth is and to investigate which methods and treatments that are in use to detect and treat the bacterial overgrowth in the small intestine.

Methods: Literature search

Results: The methods for diagnosis of bacterial overgrowth in small intestine lack standardization. Numerous studies have demonstrated that a significant heterogeneity exists when it comes to test preparations, procedures and interpretation of results. Limited randomized placebo-controlled studies have been implemented on therapy options. The recommendations are often based on empirical clinical practice and observational studies.

Conclusion: SIBO is a condition that often overlap with other disorders and diseases. As a result of this diagnosis and treatment of SIBO can be complicated. Several methods are in use to diagnose SIBO today. Noninvasive hydrogen and methane breath test with glucose or lactulose as a substrate is the most used method, but small bowel-aspiration for quantitative culture is considered the gold standard. Antibiotics are mainly the therapy for SIBO, but treatment of an underlying condition or malabsorption may be necessary. Probiotics as supplement and a FODMAP-diet can also be attempted.

Innholdsfortegnelse

1	Abstract	III
2	Innledning	1
3	Metode	2
4.1	Normalflora i tarmen	3
4.2	Etiologi	3
4.3	Patogenese	5
4.4	Klinisk manifestasjon	5
4.5	Irritabel tarmsyndrom	6
4.6	Diagnostikk.....	7
4.6.1	Radiologisk diagnostikk og endoskopi	7
4.6.2	Jejunal aspiratkultur	7
4.6.3	Pusteprøver.....	8
(1)	Hydrogenpusteprøver.....	8
(2)	Karbondioksidpusteprøver	10
4.7	Behandling:.....	13
4.7.1	Diettbehandling	14
4.7.2	Antibiotikabehandling.....	15
4.7.3	Behandling med probiotika	17
4.7.4	Behandling av inflammasjon sekundært til SIBO.....	18
5	Diskusjon.....	19
6	Konklusjon:.....	22
7	Litteraturliste.....	23

2 Innledning

Bakteriell overvekst i tynntarmen, også kalt Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) er en tilstand med økt bakterievekst i tynntarmen. Den økte bakterieveksten kan enten være en økning av individets egen normalflora, økning av fremmede bakterier, eller en kombinasjon av disse to. (12) SIBO anses for å være en ervervet og residiverende tilstand som kan gi individet mange kliniske symptomer som kan påvirke livskvaliteten i stor grad. Vanlige symptomer er oppblåsthet, flatulens og abdominale smerter. I de mest alvorlige tilfellene kan SIBO i tillegg forårsake malabsorpsjon av næringsstoffer og vitaminer. (20) Mange pasienter som diagnostiseres med SIBO har også andre underliggende tilstander som kompliserer blant annet behandlingen.

SIBO betraktes som en hyppig tilstand, men begrenset informasjon eksisterer når det gjelder prevalens av tilstanden i den generelle befolkningen. På grunn av manglende standardisering i hvordan man diagnostiserer SIBO, avhenger antallet stort sett av hvilken metode som anvendes for å påvise overveksten av bakterier. (20) Likevel estimerer man at mellom 6% og 16% av befolkningen lider av tilstanden. Prevalensen anses for å være høyere i den eldre befolkningen. (13)

SIBO er en tilstand som har eksistert i mange år, men det er først de senere årene at det har blitt rettet mer fokus på tilstanden og dens assosiasjon med irritabel tarmsyndrom (IBS). Mange klinikere har tro på at effektiv behandling av SIBO vil hjelpe pasienter med IBS. Dessverre eksisterer det utfordringer og usikkerhet knyttet til diagnostisering og behandling av tilstanden. I denne litteraturstudien ønsker jeg å finne ut mer om hva slags metoder som til nå er i bruk i diagnostisering og behandling av SIBO og deres effektivitet.

3 Metode

Prosjektoppgaven er bygget opp som en litteraturstudie på overvekst av bakterier i tynntarmen, med spesielt fokus på diagnostikk og behandling.

Av søkemetoder ble først pyramidesøk hos McMaster plus via helsebiblioteket tatt i bruk. Som søkeord ble «small intestinal bacterial overgrowth» benyttet. Søket ga generelt lite resultater. Videre ble databaser som Pubmed og Cochrane Library anvendt. Det var vanskelig å finne MeSH-ord for SIBO som ga gode søk. I Pubmed ble «small intestinal bacterial overgrowth AND review AND (diagnosis OR treatment)» anvendt som søkestrategi. Søket resulterte i 272 artikler og ble i første omgang begrenset til artikler skrevet på engelsk som var publisert de siste fem årene. For å finne informasjon om irriterbar tarmsyndrom og mulig assosiasjon til SIBO ble søkeordene «small intestinal bacterial overgrowth AND (diagnosis OR treatment) AND irritable bowel syndrome» benyttet. Dette søket gav 165 artikler etter at søket ble begrenset til kun artikler med engelsk som språk.

For å finne spesifikke metoder for diagnostikk og behandling og litt bakgrunnsinformasjon om tilstanden ble UpToDate og oversiktsartikler tatt i bruk.

4 Resultat

4.1 Normalflora i tarmen

Menneskekroppen er kolonisert av ulike mikrobepopulasjoner som samlet kalles mikrobiom. Det er estimert at det menneskelige mikrobiom inneholder rundt 10^{14} organismer. (20) Ved fødsel er tarmen steril. I løpet av noen timer begynner maternelle koliforme bakterier og streptococci å danne populasjoner i fordøyelseskanalen, etterfulgt av lactobacilli og enterococci. Etter tre uker er antallet koliforme bakterier redusert og bacteroider begynner å etablere seg i colon. Spedbarnets gener, mikrobiom, næring og miljø påvirker dannelsen av tarmfloraen. Etter det første leveåret forblir sammensetningen av tarmfloraen relativt konstant. Fordøyelseskanalen inneholder nå over 500 ulike bakteriearter, men konsentrasjonen og de ulike artene varierer langs kanalen. (12,20)

I ventrikkelen og proksimale del av tynntarmen er det vanligvis lite bakterier på grunn av tilstedeværelse av magesaft og effekten av peristaltikken. Lactobacillus, enterococcus, streptococcus, stahpylococcus og fakultative anaerober er vanlig i konsentrasjoner rundt 10^4 organismer/mL i midtre del til distale del av jejunum. (12,20) Konsentrasjonen av koliforme bakterier overstiger sjeldent 10^3 organismer/ mL ved normal motilitet og bacteroider er sjeldent tilstede i proksimale tynntarm. Terminal ileum derimot er en intermediær sone mellom den aerobe floraen i tynntarmen og den anaerobe floraen i colon. Konsentrasjonen av bakterier kan være høy her, opp mot 10^9 organismer/ mL og domineres av enterococci og lactobacilli. (12,20) Ved defekt ileocøkkalklaff derimot vil floraen i ileum ligne forholdene i colon der konsentrasjonen av mikroorganismer er rundt 10^{12} organismer/mL. Floraen her består hovedsakelig av anaerobe bakterier som escherichia coli, klebsiella, bacteroides, enterobacter clostridium, bifidobacterium og lactobacillus. (12)

Bakteriene som tilhører normalfloraen i tarmsystemet har til vanlig flere viktige funksjoner. De fermenterer disakkarider til fettsyrer som videre kan absorberes gjennom colonmucosa og bli brukt som energikilde. De produserer også næringsstoffer og vitaminer som folat og vitamin K. Normalfloraen er også med på å beskytte tarmsystemet mot patogene bakterier. Kryssbinding mellom bakterier og enterocytter via bindesteder og toll-like reseptorer gjør at de kan differensiere mellom patogene bakterier og kommensale bakterier, i tillegg til antigener fra maten. Dette fører til at de kommensale bakteriene beskytter verten mot bakterier som gir sykdom og hindrer immunrespons av proteinantigener fra maten. (1) Flere bakterier i tarmfloraen kan også produsere kjemiske stoffer og bacteriociner som dreper eller inhiberer proliferasjon av andre bakterietyper. Til slutt er bakteriell metabolisme av enkelte medikamenter i lumen nødvendig for at de skal virke. (12)

4.2 Etiologi

Ved SIBO har en eller annen prosess forstyrret den naturlige balansen som eksisterer i fordøyelsessystemet. Til vanlig har fordøyelsessystemet flere beskyttende mekanismer som hindrer overvekst av bakterier:

- Anterograd peristaltikk hindrer adherering av inntatte mikroorganismer
- Magesaft og galle ødelegger mange mikroorganismer før de forlater ventrikkelen
- Proteaser som pepsin og trypsin i ventrikkelen og duodenum er med på å drepe bakterier i GI-traktus
- Det intestinale mukuslaget fanger opp bakterier
- Intakt ileocøkkalklaff i tillegg til det anterograde bevegelsesmønsteret i ileum hindrer retrograd transport av bakterier fra colon til ileum

- Det enteriske immunsystemet har en viktig rolle. Sekretorisk IgA dannes av dette systemet og hjelper til med å hindre proliferasjon av bakterier. Patogene bakterier kan derimot dempe lokal immunrespons, noe som kan medføre gastrointestinal dysfunksjon. (12)

Tarmfloraen kan deles opp i to grupper: grampositive bakterier og coliforme bakterier. Grampositive bakterier som streptococcus, staphylococcus, enterococcus, lactobacillus og corynebacterium finnes vanligvis i ventrikkelen, duodenum og proksimale jejunum. Til vanlig ved fysiologisk pH i ventrikkelen drepes nesten 99% av bakteriene innen fem minutter, men ved en økning av pH til 3 eller mer, gis bakteriene anledning til å kolonisere seg her. Gastropareser, atrofisk gastritt (autoimmunt eller *Helicobacter pylori*), høy alder med hypoklorhydria, kronisk bruk av protonpumpehemmere, gastrektomi eller gastrisk bypass er alle eksempler på faktorer som kan medvirke til slike forstyrrelser. (20)

Overvekst av coliforme bakterier i proksimal tynntarm er et resultat av svikt i tynntarmens peristaltikk eller på grunn av anatomiske abnormiteter. Normalt styres tarmens motilitet av interstitielle celler kalt kajakceller eller GI-traktus' pacemakerceller. De initierer en slow wave-rytme som styrer peristaltikkens retning og kontraksjonsrate langs GI-traktus. I ventrikkelen er den rundt tre ganger i minuttet, mens i proksimale tynntarm er den 10-12 ganger per minutt. I tillegg initieres fase 3-kontraksjoner eller en massebevegelse i migrerende motorkomplekser hver 90-120 minutter i fastende tilstand som renser tarmen for resterende matpartikler. Alle primære eller ervervede tilstander som affiserer det enteriske nervesystemet eller muskelsystemet kan forårsake SIBO. Eksempler på tilstander er primære viscerale nevropatier eller myopatier, enteropati grunnet stråling, bindevevssykdommer (sklerodermi, polymyositt), paraneoplastiske syndromer, bivirkninger fra medikamenter (opioider, trisykliske antidepressiva, antikolinergika), muskulær dystrofi (Duchenne), Chagas sykdom og diabetes mellitus. (13,20)

Ulike anatomiske abnormiteter og kirurgi i tynntarmen kan føre til bakteriell stase og forstyrrelse av fordøyelsessystemets beskyttende mekanismer. Divertikler kan dannes langs hele tynntarmen. De små skaper sjelden store problemer, mens de store duodenale eller jejunale er assosiert med økt risiko for å danne SIBO med oppblomstring av coliforme bakterier. Fistler, strikturer og reseksjon av ileocøkkalklaffen øker også risikoen. Ved short bowel syndrome etter reseksjon av tynntarmen, skjer det en tilpasning der kryptene og lengden av villi øker, noe som gir økt absorpsjonsflate. Samtidig øker transittiden ved hjelp av nevroendokrine faktorer slik at tarmen kan absorbere mer. Den intestinale lumen dilateres også som en del av den kompensatoriske prosessen. Denne kombinasjonen øker bakteriekonsentrasjonen og gjør peristaltikken mindre effektiv i å fjerne bakterier. Blind loop syndrom (BLS) er en annen tilstand som kan oppstå etter abdominal kirurgi (Roux-en-Y, Billroth II, gastrisk bypass, transplantering av pankreas). Adhæranser på grunn av fibrosedannelse etter kirurgi gir obstruksjon i tynntarmen som igjen gir stase av tynntarmsinnholdet. Det skjer en kolonisering og proliferasjon av organismer som vanligvis er tilstede i tykktarmen. Gallesalter nødvendig for absorpsjon av fett og fettløselige vitaminer kommer ikke til det obstruerte segmentet og det kan utvikles et etterfølgende malabsorpsjonssyndrom. (12,19, 20)

Tarmfloraen kan også påvirkes av flere eksterne faktorer. Genetikk, diett, medikamenter, geografi, stress, livsstil og alkoholforbruk er eksempler på slike faktorer. Flere andre tilstander og sykdommer er assosiert med SIBO. De vanligste er kronisk pankreatitt, høy

alder, narkotikamisbruk, inflammatorisk tarmsykdom (IBD), og da spesielt Morbus Crohn med dannelse av intestinale fistler og divertikler i tynntarmen. Flere studier har også funnet antydninger til en assosiasjon mellom SIBO og irritable tarmsyndrom (IBS). I tillegg kan antibiotikabruk endre normalbalansen i tarmfloraen med etterfølgende endringer i bakteriekoloniseringen. Cystisk fibrose, kronisk NSAIDS-bruk og cøliaki er også tilstander og sykdommer som kan nevnes. (12,13)

4.3 Patogenese

Tilstedeværelsen av de ekstra bakteriene i tynntarmen ved SIBO er ikke direkte skadelig, men enkelte mer invasive kulturer kan igangsette inflammasjon hvis de havner i overvekt, noe som igjen gir symptomer. Den uspesifikke inflammasjonen kan variere fra mild til alvorlig og resultere i epiteliale forandringer som mukøse erosjoner og ulcerasjoner. Fakultative anaerobes gjør dette ved å skade den luminale overflaten via adheranser og produksjon av enterotoksiner, mens aerobe bakterier kan for eksempel produsere enzymer og metabolske produkter som kan indusere epiteliskade. Hos enkelte kan det også histologisk sees villøs atrofi og hyperplasi i lamina propria, noe som kan forveksles med cøliaki. (12)

Alt dette kan medføre malabsorpsjon på ulike måter:

- Bakteriell dekonjugering av gallesalter gir frie gallesalter som har toksisk effekt på intestinal mukosa. Ved fysiologisk pH er gallesalter fullt ioniserte, noe som hindrer deres absorpsjon i jejunum og gjør at de er i adekvat konsentrasjon for oppløsning av fett. Når de er dekonjugerte derimot, absorberes de i jejunum, noe som kan medføre at konsentrasjonen blir så lav at det påvirker fettabsorpsjonen.
- Enterocyttskade kan nedsette aktiviteten av disakkaridaser, samtidig som tarmbakterier nedbryter karbohydrater intraluminalt. Dette kan resultere i malabsorpsjon av karbohydrater.
- Det samme gjelder for malabsorpsjon av proteiner.
- Bakterier, spesielt anaerobe, syntetiserer kobalamin/ vitamin B12, men konkurrerer likevel med verten om absorpsjon av vitamin B12.

4.4 Klinisk manifestasjon

Størstedelen av pasienter med SIBO er asymptomatiske eller har uspesifikke symptomer som oppblåsthet, flatulens og abdominale smerter. Pasienter som lider av mer alvorlig SIBO kan i tillegg til diaréplager, også ha steatoré. Sjeldent sees vekttap pga. alvorlig diaré, malabsorpsjon eller lavt matinntak. Barn med SIBO har typisk kroniske abdominale smerter, men kan også ha tegn til feilernæring og problemer med vekt oppgang. Ved klinisk undersøkelse kan pasienter med hypoalbuminemi grunnet malabsorpsjon ha perifere ødemer. (7)

De fleste av disse symptomene kan direkte knyttes til overvekst av bakterier. Bakterienes degradering av karbohydrater til korte fettsyrekjeder og karbondioksid, hydrogen og metan kan for eksempel gi acidotisk avføring, distensjon av abdomen og flatulens. Hydroksylerte fettsyrer og frie gallesalter stimulerer sekresjon av vann og elektrolytter som gir diaré. Malabsorpsjon av vitamin B12 resulterer i anemi og nevrologiske forstyrrelser mens malabsorpsjon av fett kan medføre vekttap, steatoré og mangel på fettløselige vitaminer som A, D, E og K. Den bakterielle overveksten kan også forstyrre motiliteten i tynntarmen, noe som kan forårsake kvalme, anoreksi og oppblåsthet. (7) Inflammasjon og toksinproduksjon kan gi en hypersensitiv eller upassende reaksjon til absorberende bakterielle antigener. Bakterienes toksinproduksjon kan også ha en systemisk effekt på verten. Gram-negative

organismers endotoksiner aktiverer inflammatoriske cytokiner som igjen påvirker hepatocytmembrantransportører, noe som kan gi ikterus og leverskade. Tarmbakterier produserer ammoniakk fra degraderte proteiner og urea, og det økte ammoniakknivået er assosiert med utvikling av encefalopati hos pasienter med leversvikt. (12)

Flere pasienter kan i tillegg lide av symptomer sekundært til malabsorpsjonen. Nattblindhet, xeroftalmi og follikulær hyperkeratose kan ses ved vitamin A-mangel, mens nevropati med parestesier og sensorisk ataksi kan ses ved vitamin B12-mangel. Barn med B12-mangel kan oppleve asteni, failure to thrive og irritabilitet. En sjelden gang kan atrofisk glossitt og angulær cheilitis sees. Enkelte pasienter kan i verste fall få symptomer på tetanus ved hypokalsemi med perioral nummenhet, parestesier av hender og føtter og muskelspasmer. Barn kan også ha metabolsk beinsykdom grunnet vitamin D-mangel. Pasienter med short bowel syndrome eller som tidligere har vært gjennom jejunioileal bypass, kan også være plaget med dermatitt, artritt, nefrolitiasis eller hepatisk steatoré. Disse pasientene har ofte alvorlige tilfeller av SIBO. Spesielt pasienter med short bowel syndrome kan ha episodisk ataksi og delirium etter karbohydratinntak grunnet D-laktacidose. (7)

4.5 Irritabel tarmsyndrom

Irritabel tarmsyndrom (IBS), en tilstand med dysfunksjon av tarmen, kan lett forveksles med SIBO, og enkelte studier hevder at det er en sterk assosiasjon mellom IBS og SIBO. IBS er en vanlig tilstand som affiserer rundt fire til 30% av befolkningen i ulike deler av verden. IBS er ikke fatal, men fører til stor morbiditet og nedsatt livskvalitet. (14) Det kliniske bildet preges av abdominale smerter og ubehag, endret avføringsmønster i form av diaré, obstipasjon, oppblåsthet eller flatulens. Mindre typisk er symptomer som dyspepsi, dysfagi, tidlig metthetsfølelse, kvalme, fatigue, seksuell dysfunksjon, dyspareuni og dysmenorregia. IBS deles vanligvis opp i tre grupper ut fra det kliniske bildet. Pasienter med IBS-D (diaré) har hyppige løse tømminger med krampaktige smerter og urgency i forkant, mens pasienter med IBS-C (constipation) er plaget med obstipasjon med varighet alt fra uker til måneder. Avføringen er ofte hard (Bristol type 1 eller 2) med en følelse av ufullstendig tømming til tross for tom rectumampulle. IBS-M er en blanding av IBS-D og IBS-C. (15)

Etiologien for IBS er lite kjent. Flere årsaker har blitt foreslått uten at man har klart å konstatere helt og holdent hva tilstanden kommer av. Endret gastrointestinal motilitet med hyperfrekvente og irregulære luminale kontraksjoner eller forlenget transittid, visceral hypersensitivitet, dysbiose av tarmfloraen, SIBO, postinfeksiøs tilstand etter Giardia-infeksjon eller gallesyremalabsorpsjon kan være årsaker. Behandlingen avhenger av typen. Pasienter med IBS-D kan behandles med FODMAP-diett, spasmolytika, loperamid, cholestyramin eller trisykliske antidepressiva med antikolinerg effekt som nedsetter transittiden. Eventuelt kan man forsøke antibiotikakur med rifaximin. Probiotika og anxiolytika anbefales ikke. Hos pasienter med IBS-C kan man forsøke med osmotisk virkende laksantia, guanylat cyklaseagonister (Constella) eller prukaloprid (resolor), en selektiv serotoninreseptoragonist. (15)

IBS diagnostiseres ut fra Roma-III-kriteriene etter eksklusjon av andre tilstander:

- Residiverende magesmerter eller ubehag minst tre dager i måneden assosiert med to eller flere av følgende:
 - o Bedring ved defekasjon
 - o Debut assosiert med endret avføringsfrekvens
 - o Debut assosiert med endret form («appearance») på avføringen.

- Kriteriene skal være oppfylt de siste tre månedene og symptomdebut minimum seks måneder forut for diagnosen. (15)

4.6 Diagnostikk

Diagnosen SIBO bør mistenkes hos pasienter med de tidligere beskrevne symptomene eller hos pasienter tilhørende en av risikogruppene. Som første steg i utredningen bør pasienten undersøkes klinisk og det bør tas rutinemessige laboratorieprøver. Ved diaré eller steatoré er det viktig å utelukke om det er inflammatorisk eller infeksjøs årsak til symptomene, osmotisk eller sekretorisk årsak eller om det er grunnet malabsorpsjon eller feilernæring. Avføringen bør undersøkes, gjerne for fekalt fett, fekale elektrolytter, leukocytter og calprotectin.

Blodprøver bør tas for å sjekke hemoglobin, leukocytter med differensialtelling, elektrolytter, vitamin B12, folat, total protein, albumin, thyroideaprøver og cøliakiprøver. (7)

Symptomatisk respons på antibiotika har også vært foreslått som verktøy i diagnostiseringen av SIBO, men metoden er omstridd. Overforbruk av antibiotika kan lede til resistens og i verste fall kan pasienten utvikle *Clostridium difficile*-infeksjon i colon. (4)

De fleste pasienter med SIBO har ingen patologiske funn ved laboratorieprøver. De pasientene som har patologiske funn er de med alvorlig eller kompleks SIBO. Uspesifikke laboratoriefunn av malabsorpsjon inkluderer makrocytisk anemi pga. B12-mangel og steatoré. I sjeldne tilfeller kan anemi være mikrocytisk som følge av blødninger fra intestinale ulcerasjoner eller ved ileitt og colitt. Pasienter kan også ha lave nivåer av tiamin og nikotinamid. Serum-folat og vitamin K er enten normale eller lett forhøyede. Pasienter med short bowel syndrome kan også ha eleverte serum D-laktatnivåer. Enkelte har hypoalbuminemi. I sjeldne tilfeller hos pasienter med alvorlig SIBO er det en reduksjon i konsentrasjon av kolesterol, gammaglobuliner, alfa-1-antitrypsin, fibrinogen og ceruloplasmin. (7)

4.6.1 Radiologisk diagnostikk og endoskopi

De fleste pasienter som diagnostiseres med SIBO har en kjent underliggende tilstand, men hos enkelte er etiologien ukjent og mer inngående undersøkelser bør gjøres. Inspeksjon med CT eller MR kan oppdage abnormiteter i den anatomiske strukturen. Partiell obstruksjon, dilatasjon av lumen, divertikler eller fistler kan for eksempel påvises ved denne metoden. MR spesielt har høy sensitivitet for påvisning av strikturer. Gastroskopi eller coloskopi benyttes ofte i den initiale utredningen, men kan også benyttes til å undersøke underliggende tilstander eller for å utelukke differensialdiagnoser som IBD. Hos de fleste pasienter er det normale funn. Hos de med alvorlige tilfeller kan det derimot være colitt eller ileitt sekundært til absorberte bakterielle antigener. Uspesifikke funn som mukøs ødem, tap av normalt vaskulært mønster, flekkvis erythem og eventuell ulcerasjon i sjeldne tilfeller kan sees.

Histopatologiske endringer ved SIBO inkluderer villøs atrofi, intraepitelial lymfocytose og eosinofili. (7)

4.6.2 Jejunal aspiratkultur

Jejunual aspirat anses som gullstandarden for å diagnostisere SIBO. (4,7) Jejunal aspirat gjøres ved gastrointestinal endoskopi eller ved hjelp av fluoroskopi. Aspiratet bør så bli overført til et anaerobt transportmedium og innholdet bør dyrkes for aerobe og anaerobe organismer. SIBO ble tidligere definert som 10^5 organismer/mL, men denne definisjonen er omdiskutert og ikke validert. En systematisk oversikt oppdaget at friske kontrollpersoner hadde konsentrasjoner lik eller mindre enn 10^3 organismer/mL og at konsentrasjoner lik eller mer enn 10^5 organismer/mL som regel fantes hos Billroth II-pasienter. Nå til dags anses en

tilstedeværelse av 10^3 organismer/mL som nok til å diagnostisere SIBO (4). Denne metoden er invasiv, kostbar og tidkrevende og en del usikre momenter er tilknyttet den. Under uttakelsen er det blant annet fare for forurensning. Hvilke arter og konsentrasjonen av dem varierer også fra pasient til pasient, men de vanligste artene er streptococci, bacteroides, escherichia coli og lactobacilli. En usikkerhet tilknyttet denne metoden går på at det er stor variasjon i antall bakterier og hvilke arter som finnes i de ulike segmentene av tynntarmen. Ved å hente ut aspirat fra et enkelt segment, er det ikke sikkert at dette området er representativt for resten av mikrobiota som forårsaker symptomer. I tillegg er det enkelte bakteriestammer som det ikke er mulig å dyrke. (7)

4.6.3 Pusteprøver

Pusteprøver har lavere sensitivitet og spesifisitet sammenlignet med jejunal aspiratkultur, men til gjengjeld er de lette å utføre, ikke-invasive, mindre kostbare og brukes ofte for å diagnostisere SIBO. Ved en pusteprøve blir en bestemt dose karbohydratsubstrater metabolisert av tarmfloraen. Som resultat produseres analytter som absorberes i tynntarmen og til slutt utskilles gjennom pusten. Bakteriemengden i tynntarmen estimeres ut i fra analyttkonsentrasjonen etter standardiserte mål. Pusteprøver har generelt noen svakheter. Feiltolkning kan lett skje. I de fleste tilfeller er det vanskelig å skille mellom metabolisme i tynntarmen og colon på prøvesvarene. Hos substratene glycocholic acid, d-xylose, sorbitol og laktulose som ikke eller kun delvis absorberes i tynntarmen er dette spesielt problematisk. Enkelte tilstander som øker passasjen i tarmsystemet kan også påvirke prøvens nøyaktighet uavhengig av anvendt substrat. (5)

Menneskelige celler kan ikke produsere metan- eller hydrogengass. (4) Pusteprøver utføres med måling av hydrogen og metan eller av radioaktiv karbondioksid. Hydrogenprøver baseres på prinsippet om at bakteriers metabolisme av uabsorberte karbohydratsubstrater er eneste kilde til hydrogen og metan i utåndingen. Stoffene måles ved hjelp av gasskromatografi og rapporteres som konsentrasjon i deler per million (ppm). Måling av metan i tillegg til hydrogen antas å bedre nøyaktigheten til prøven. Cirka 15 til 20 % av individer har metandannende bakterier som konverterer hydrogen til metan eller hydrogensulfid. Hos disse pasientene vil det derfor bli en falsk negativ test hvis det kun testes for hydrogennivåer. Metan brukes ikke i kroppen og skilles ut, enten som flatus (80%) eller i pusten (20%). (5)

(1) Hydrogenpusteprøver

Laktulose og glukose er karbohydratsubstratene som er mest brukt ved pusteprøve. De er ikke-toksiske og kan testes på alle, inkludert barn og gravide. Det er likevel ingen standardisering i forberedelser, utførelse og tolkning av prøven, men Rome Consensus Conference Expert Group publiserte i 2009 anbefalinger til forberedelse og utførelse av prøven. (6) For at testen skal bli mest nøyaktig, burde følgende prosedyre for eksempel overholdes:

- Spesifikk mat som brød, pasta og fiber burde unngås de tolv siste timene før testen for disse kan forlenge hydrogensekresjon og elevere basale hydrogennivåer.
- Sigarettøyking eller fysisk aktivitet som gir hyperventilering burde unngås to timer før testen.
- Før testen bør munnhulen skylles med antiseptisk middel for å unngå at orale bakterier kan forårsake falsk positiv test. En tannpuss anbefales også.

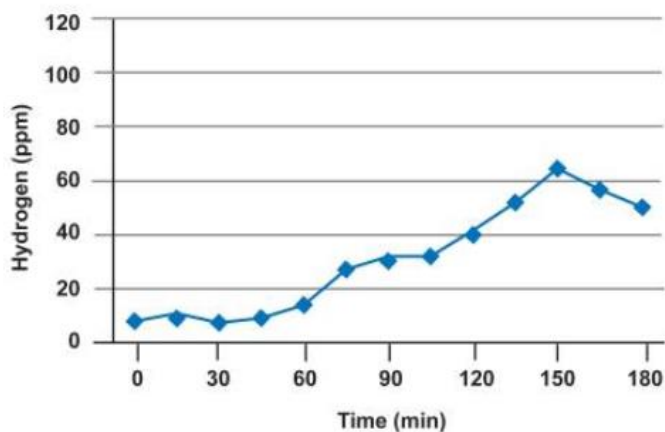
Det anbefales å kansellere prøven hvis grunnlinjen for hydrogen er over 16 ppm i utåndingen, noe som kan tyde på bakteriell fermentering av dårlig absorberte karbohydrater eller røyking i forkant av prøven. (6) Testen har noen svakheter. Karbohydrater transporteres raskt til colon,

spesielt hos pasienter med short bowel syndrome, noe som kan gi falskt positivt svar. Falskt negativt svar kan skje hos 30-40 % av pasientene på grunn av lavt antall anaerobe organismer. (7) En systemisk oversikt fra 2008 basert på elleve studier prøvde å validere nøyaktigheten til LBT og GBT som diagnostisk verktøy for SIBO. Den rangerte sensitiviteten for LBT var mellom 31%-68% og spesifisiteten rangerte fra 44%-100%. For GBT varierte den mellom 20%-93% i sensitivitet og mellom 30% -86% for spesifisitet. (4)

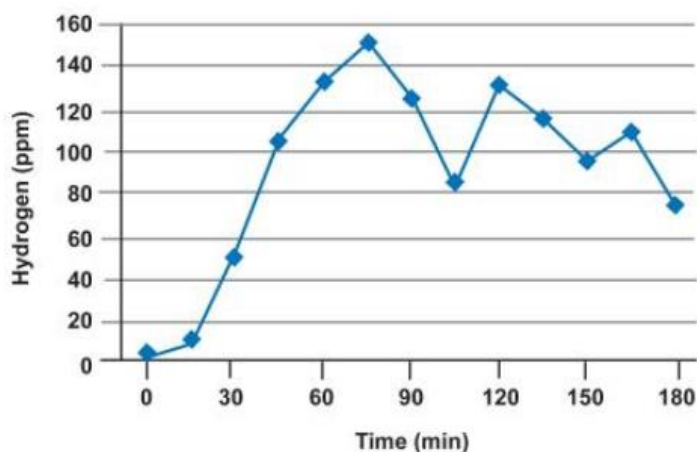
Spesifikke faktorer må tas hensyn til ved bruk av de ulike karbohydratsubstratene. Laktulose er et syntetisk, ikke-absorberbart disakkarid bestående av fruktose og galaktose. Den nedbrytes av tarmbakterier i colon til kortkjedete fettsyrer og til gassene hydrogen og/eller metan. Pasienten inntar 10 g laktulose i 200 mL vann. Pusteprovver innhentes i 15 minuttintervaller i 120-240 minutter. (5) Hos individer uten SIBO vil en registrere forhøyede nivåer av både hydrogen og metan, eller kun en av dem to til tre timer etter inntak.

Laktuloseprøven anses som positiv for SIBO hvis en av følgende har skjedd:

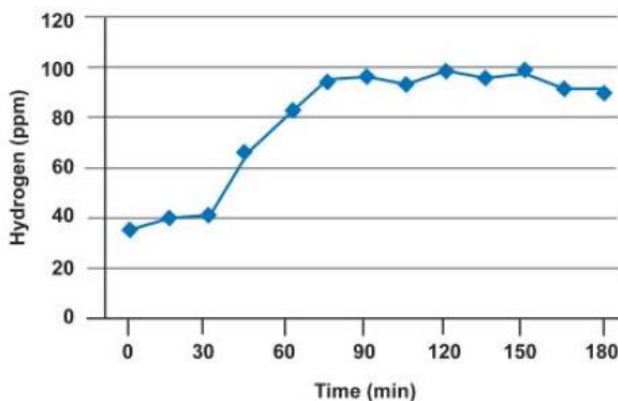
- En økning av hydrogen på mer enn 20 ppm over grunnlinjen innen 90 minutter (figur 3)
- Det ses et mønster med dobbel topp, en tidlig elevasjon av hydrogenproduksjon innen en time etter inntak, etterfulgt av senere topp to til tre timer senere når laktulosen metaboliseres i colon (figur 2). Ved SIBO i terminal ileum er det vanskelig å avgjøre om det er normalt eller ikke. Vanligvis ses kun én topp dessverre.
- En økning av metan på mer enn tre ppm uansett tid under testen. (7)



Figur 1: LBT hos en pasient med ingen tegn på overvekst av bakterier i tynntarmen. (13)



Figur 2: LBT med to topper som henspiller bakteriernes metabolisme i tynntarmen og så colon hos en med SIBO. (13)



Figur 3: LBT med rask stigning av hydrogennivået til mer enn 20 ppm over basisnivået hos en pasient med SIBO. (13)

Glukose, et monosakkarid, kan også bli brukt som substrat. Den fermenteres i tynntarmen til blant annet hydrogen før absorpsjon i proksimale tynntarm. Glukosen administreres oralt i en bestemt dose, 50 mg oppløst i 250 mL vann. Hydrogen blir registrert i utåndingen ved oppstart og deretter hvert 15. minutt i tre timer. En glukosetest er positiv hvis hydrogenkonsentrasjonen er lik eller mer enn 12 ppm i pusten innen to timer i forhold til basisnivået ved start. Senere studier tyder på at høyt hydrogennivå er mer assosiert med manglende faste og forberedelse til prøven enn SIBO. Det er også mulig at glukosetesten ikke er sensitiv for distal SIBO på grunn av at all glukosen absorberes i proksimale del av tynntarmen. Hos pasienter med jejunal aspirat som tilsier SIBO, er sensitiviteten 20%-93 % og spesifisiteten 45%-86 %. (5,7). I en annen studie som sammenlignet duodenal aspiratkultur og et positivt GBT-resultat gitt som en elevert hydrogenverdi på 20 mm mer enn basisnivået, var henholdsvis sensitiviteten og spesifisiteten 77% og 66% (4)

(2) Karbondioksidpustepøver

I starten ble merket karbondioksidgass brukt i målingen av SIBO. Denne metoden krever innhenting av pustepøver i intervaller i alt fra fire til 24 timer. En av de største utfordringene med denne prøven var å skille mellom endogen produksjon av karbondioksid som kan variere stort mellom ulike individer med eller uten sykdom. Substratet glycocholic acid merket med ^{14}C kan benyttes. Ved bakteriell fermentering produseres merket glysin som konverteres til merket CO^2 . Den merkede karbondioksidgassen absorberes raskt videre til sirkulasjonen og utskilles til slutt via lungene. En forhøyning av merket CO^2 i ekspirert luft seks timer etter inntak antas å være et positivt resultat. Den store begrensningen med prøven er manglende evne til å skille bakteriell dekonjugering av glycocholic acid i tynntarmen fra colon, spesielt ved tilstander som økte transittiden i tynntarmen. Sensitivitet på prøven er mellom 33%-100% og spesifisitet mellom 76%-86%. En stor bekymring var også langvarig stråling ved eksponering av ^{14}C -merkede substrater. Halveringstiden for ^{14}C er på 5730 år. En studie ønsket å belyse dette og konkluderte med at eksponering var lik tre uker med bakgrunnsstråling. (5)

^{14}C -D-xylose, en pentose, kataboliseres av gramnegative aerobere og kan også brukes som karbohydratsubstrat. Under denne prosessen løslates den radioaktive isotopen $^{14}\text{CO}_2$ som etter absorpsjon, er mulig å registrere i pusten. Hos normale individer, er $^{14}\text{CO}_2$ -nivåene toppet ved katabolismen av xylose i colon. Hos pasienter med SIBO, løslates $^{14}\text{CO}_2$ i tynntarmen. En positiv test er definert som akkumulert $^{14}\text{CO}_2$ på 4,5 % innen fire timer. Sensitiviteten og spesifisiteten er relativt lik glukosetesten, 30-95 % sensitivitet og spesifisitet på 40-94 % for

SIBO. Svakheter med denne testen er tilstander assosiert med svekket gastrisk tømning som kan gi falske negative svar. Rask intestinal tømning kan derimot føre til falske positive svar. Koadministrering av intestinal transportmarkør som mål på overføringstiden kan bedre spesifisiteten. Denne testen brukes lite klinisk på grunn av at den gir eksponering for stråling. Testen er spesielt kontraindisert hos barn og gravide. Bruk av den stabile isotopen ^{13}C istedenfor ^{14}C er det begrenset data av. (5,7)

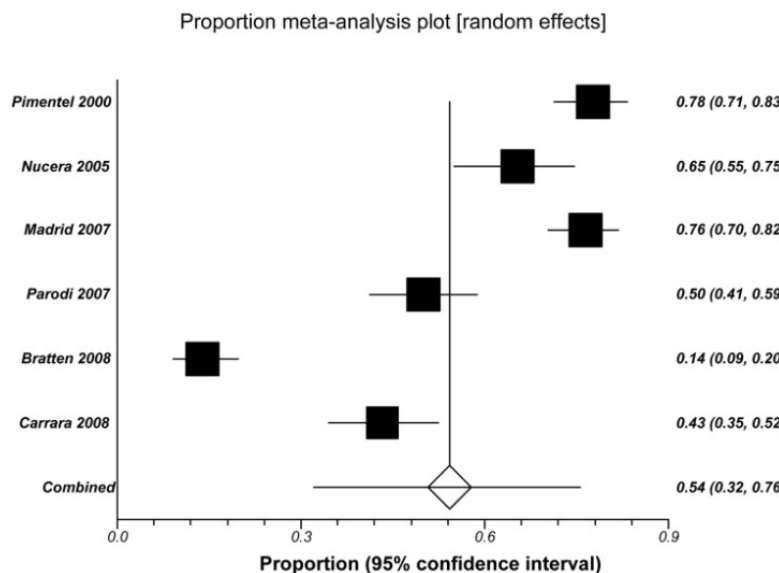
En oversiktsartikkel fra 2014 kalt «Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Maximizing Test Accuracy», publisert i *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, oppsummerer de ulike metodene for påvisning av SIBO ved hjelp av pustep prøver. Artikkelen sammenlignet videre bruk av laktulose (LBT) og glukose (GBT) i pustep prøver ved hjelp av 11 sammenlignbare kliniske studier som sammenlignet hydrogenpustep prøver med jejunal aspiratkultursvar. Median sensitivitet og spesifisitet var på 62,5% og 81,8% for GBT og 52,5% og 85,7% for LBT. Artikkelen opplyser også om en studie utført i India av 325 pasienter, der 175 var diagnostisert med IBS etter Roma II-kriteriene, mens de resterende 150 var sammenlignbare i alder og kjønn. Studien viste at en positiv GBT var signifikant mer sannsynlig hos IBS-pasientene enn hos kontrollgruppen. 6% mot 0,7% for å være nøyaktig, noe som gav $P < 0,01$. Hos de med positiv LBT var det ingen forskjell. Ved å bruke GBT som gullstandard, rapporterte studiet videre en sensitivitet på 64%, en spesifisitet på 68%, en PPV på 12% og en NPV på 97% av LBT hos SIBO-pasienter. (5)

Ghoshal et al ønsket å evaluere forekomsten av SIBO blant IBS-pasienter ved hjelp av aspiratkulturer fra tynntarmen, LBT og GBT. Artikkelen hadde også som mål å sammenligne de ulike diagnostiske teknikkene og evaluere symptomer som kunne medvirke til å mistenke SIBO blant IBS-pasienter. Bakgrunnen for artikkelen var flere studier de siste årene som rapporterte at mellom fire og 78% av individer med IBS har SIBO. En studie på 80 pasienter, diagnostisert med IBS etter Roma-III-kriteriene, ble først undersøkt for SIBO ved hjelp av aspiratkulturer fra tynntarmen. Et bakterieantall på 10^5 mikroorganismer/mL ble ansett som positivt resultat. GBT og LBT ble så utført på to ulike dager. Et resultat med hydrogenverdier på 12 ppm over basisnivået ble ansett som positiv GBT. For LGT derimot ble en økning av hydrogen på mer enn 20 ppm over basisnivået innen 90 minutter eller et mønster med to topper betraktet som positivt resultat. Metan ble også målt under testene. En fastende verdi på over 10 ppm eller en økning på 10 ppm fra basisnivået ble vurdert som positivt utslag. Av kliniske symptomer hadde 80% av pasientene abdominale smerter, 98,8% abdominalt ubehag, 96,3% merket bedring etter defekasjon, 91,3% hadde ufullstendig tømning, 60% hadde hard avføring, mens 61,3% hadde løs avføring. 19% av pasientene hadde et bakterieantall lik eller over 10^5 mikroorganismer/mL. Sammenlignet med aspiratkulturene hadde 15 (27%) av pasientene med SIBO og ingen uten SIBO, en positiv GBT (sensitivitet 27% og spesifisitet 100%). For LBT hadde ingen av de med SIBO og kun en uten SIBO to topper (sensitivitet 0% og spesifisitet 98%). Fem av de 15 hadde derimot en økning på 20 ppm over basisnivået innen 90 min, mens 23 av de gjenværende 65 fikk samme resultat (sensitivitet 33% og spesifisitet 65%). Når det gjelder metanmåling hadde 2/15 med SIBO og 26/63 av pasientene uten SIBO et høyt nivå under LBT (sensitivitet 13,3% og spesifisitet 58,7%). For å oppsummere hadde cirka en femtedel av IBS-pasientene SIBO ved aspiratkultur av tynntarmen. Hyppigheten av SIBO var også høyere hos pasienter med løs avføring. (14)

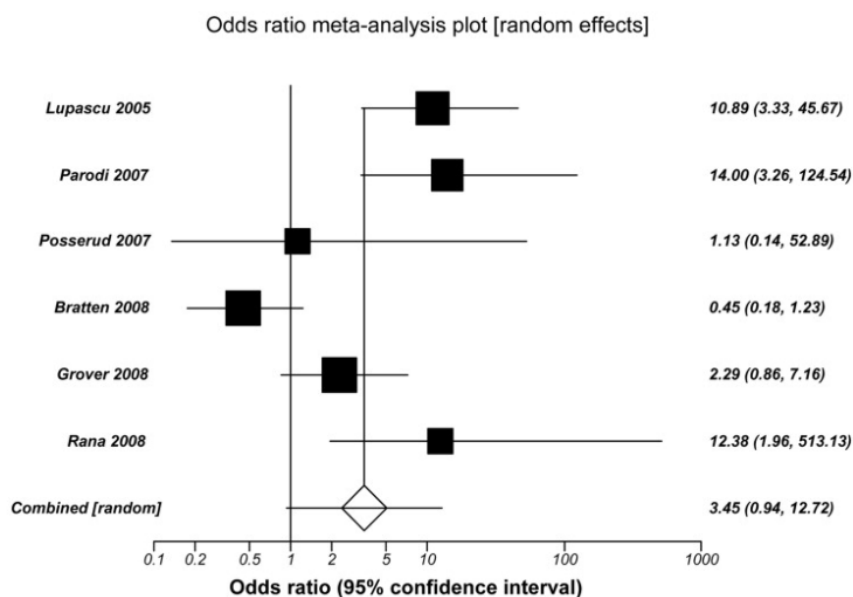
En artikkel fra 2009 ønsket å belyse samme spørsmål. En systematisk oversikt og metaanalyse av prevalens av SIBO blant IBS-pasienter ble gjennomført. Medline og Embase ble brukt som databaser i søket av artikler som til slutt gav tolv studier som møtte alle inklusjonskriteriene. Totalt var 2247 individer innrullert i de tolv studiene, der 1921 av dem møtte kriteriene for

IBS. Den sammenlagte prevalensen for positiv LBT var 54% (95% CI 32%-76%) for seks studier hvis de kriteriene som gav lavest prevalens ble brukt (figur 4). En statistisk signifikant heterogenitet ble oppdaget mellom studiene ($I^2=98\%$, $P<.001$) Fire studier rapporterte totalt 637 individer med positiv GBT. Sammenlagt ble dette en prevalens på 31% (95% CI 14%-50%) for studiene. Også her ble det oppdaget en statistisk signifikant heterogenitet mellom studiene ($I^2=96\%$, $P<.001$) For positiv jejunal aspiratkultur derimot var prevalensen 4% (95% CI 2%-9%). Den sammenlagte odds ratioen for positiv test for SIBO i individer sammenlignet med friske asymptomatiske individer var 3,45 (95% CI, 0,9-12,7) eller 4,7 (95% CI 1,7-12,95) avhengig av kriteriene som definerte en positiv test. (18)

Seks av de 12 studiene var kasus-kontrollstudier med 1248 individer, der 922 testet positivt for IBS ifølge Roma-II-kriteriene og positivt utslag på enten LBT, GBT, jejunal aspiratkultur eller sukrosehydrogentest. Hvis kriteriet som angav lavest prevalens på positiv test ble benyttet, var prevalens for SIBO blant IBS-pasientene 21% sammenlignet med 7% hos friske, asymptomatiske kontrollindivider. Odds ratioen sammenlagt for positiv test for SIBO i individer med IBS sammenlignet med friske individer ble da 3.45 (95% CI, 0.9–12.7). (18)



Figur 4: Prevalens av positiv LBT hos individer med IBS (18)



Figur 5: Odds ratioen sammenlagt for positiv test for SIBO i individer med IBS sammenlignet med friske individer (18)

Diagnosen SIBO stilles altså hvis pasienten har typiske kliniske symptomer, og enten en positiv pusteprobe eller det påvises overvekst av bakterier i jejunal aspiratkultur. Andre diagnoser må også være utelukket:

- Cøliaki: Pasienter med cøliaki har lignende symptomer: økt fekalt fett og villøs atrofi ved tynntarmsbiopsi. De har derimot negativ pusteprobe og positivt utslag på cøliakiprøver.
- Kronisk pankreatitt: Abdominale epigastriske smerter med utstråling til ryggen er det mest typiske. Oppblåsthet og steatoré er også vanlig, mens pusteproven er negativ.
- Kronisk mesenterisk iskemi: Postprandiale abdominale smerter, eventuelt kronisk diaré grunnet malabsorpsjon sekundært til iskemisk skade, mens pusteproven er negativ
- Inflammatorisk tarmsykdom: I sjeldne tilfeller kan pasienter med SIBO ha flekkvis colitt eller ileitt. (7)

Stadig søkes det etter nye metoder for å diagnostisere SIBO. De siste årene har det skjedd store fremskritt innenfor genteknologi som gjør det mulig å utføre fylogenetiske analyser blant annet. En annen mulighet er metabolsk profilering av kroppsvæsker ved å anvende metabonomisk teknologi. Ved å kombinere proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$) spectroscopy med andre analysemetoder, er det mye som tyder på at det er mulig å danne metabolske profiler av kroppsvæsker som viser akkumulering av spesifikke komponenter i syke individer. Hos individer med malabsorpsjonssyndrom og SIBO er det målt signifikante høyere medianverdier av gallesalter, kolesterol, acetat, laktat og formiat enn hos kontrollindivider. Bruk av elektronisk nese og FAIMS (Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry) til å oppdage VOCs (lettflyktige organiske forbindelser) fra luminale gasser er også en metode som eventuelt kan benyttes i fremtiden for å diagnostisere SIBO (22).

4.7 Behandling:

Det finnes ulike metoder for å behandle SIBO. Den vanligste metoden er behandling med antibiotika, men flere andre eksisterer. SIBO er en residiverende tilstand, spesielt hos pasienter med underliggende tilstander som har forårsaket eller delvis forårsaket SIBO. Behandling av disse tilstandene er nødvendig for å bedre SIBO og forebygge nye episoder. Den underliggende tilstanden kan være intestinal stase grunnet anatomiske abnormiteter som fistler, strikturer, divertikler, medikamentelt induert dysmotilitet eller etiologien kan være multifaktoriell. (9)

Ikke-kirurgiske tilstander assosiert med intestinal stase bør hvis mulig behandles. Man kan seponere medikamenter som opioider og benzodiazepiner som påvirker tarmmotilitet, eller man kan vurdere alternativer til medikamentene hvis seponering ikke er mulig. Ved treg motilitet, som ved kronisk intestinal pseudo-obstruksjon, kan prokinetiske medikamenter som metoklopramid, domperidon, cisaprid, erytromycin og tegaserod benyttes. Store studier er ikke blitt gjort, men en viss gunstig effekt er erfart. Slike motilitetsregulerende midler kan brukes ved siden av antibiotika hos pasienter med SIBO og påvist dysmotilitet. Kan også brukes som monoterapi hvis ikke adekvat respons, eller hvis pasienten er intolerant mot antibiotika. En kort to ukers prøvetid med erytromycin (30 – 50 mg/ kg, maks 2 gram om dagen) er tilstrekkelig til å identifisere eventuell effekt. Oktreotid, et medikament som inducerer fase 3 hos migrerende motorkomplekser i tynntarmen kan også benyttes. En pilotstudie av fem pasienter med SIBO og skleroderma, fikk bedring av symptomer og nedsatt ekskresjon av hydrogen i utåndingen etter administrering av lave doser (50 mg). (9)

Gjentatte studier har funnet en sammenheng mellom langvarig og høyt forbruk av syrehemmende medikamenter, spesielt protonpumpehemmere (PPI). Resultatene for disse studiene har vært motstridige, men man kan likevel vurdere om behandling av gastroøsofagal reflux er hensiktsmessig. Hvis mulig, kan man prøve å seponere medikamentet en kort tid for å se om det har en virkning, altså lindre symptomene for SIBO. Hvis seponering ikke er et akseptabelt alternativ, kan man prøve å redusere dosen til minstedosen. (9) Ved iatrogen kirurgisk årsak til SIBO og ved fistler mellom proksimal og distal tynntarm, kan kirurgisk intervensjon være nødvendig hos pasienter med kronisk diaré og vekttap, hvis behandling med diett og antibiotika ikke er tilstrekkelig. Hos pasienter med dilaterte tynntarmsegmenter og redusert motilitet kan den bakterielle overveksten reduseres ved hjelp av intestinal tapering procedure. I de mest alvorlige tilfellene, de pasientene med short bowel syndrome og tarmsvikt, kan det være nødvendig med tarmtransplantasjon. (9)

4.7.1 Diettbehandling

En diettbehandling vil ikke kurere, men lindre symptomer på SIBO. Dietten bør hovedsakelig bestå av næringsstoffer som lett absorberes i tynntarmen og dermed ikke er føde for bakteriene. Karbohydrater er den primære næringsgruppen for bakteriene, så en diett lav på karbohydrater, lite fiber og rik på fett anbefales. Fettet metaboliseres i liten grad av bakterier og er en stor energikilde. Substitusjon av fett, istedenfor karbohydrater, kan hindre utvikling av D-laktacidose, produksjon av tarmgass, oppblåsthet og abdominalt ubehag. Laktasemangel kan utvikles hos voksne pasienter med SIBO, og laktoseprodukter burde unngås hos pasienter med positiv test for laktoseintoleranse. For pasienter med malabsorpsjon, kan det være behov for tilskudd av vitamin B12, kalsium, magnesium, jern og fettløselige vitaminer som A, D og K. (9) I de siste årene har det også vært en økende interesse blant pasienter når det gjelder bruk av alternative medisiner. Lite forskning er gjort på feltet, men bruk av peppermynnteolje kan for eksempel ha effekt (4).

Lembo MS et al hadde som mål å avgjøre om lav FODMAP-diett bedret symptomer hos IBS-pasienter. FODMAP eller «fermentable oligo-, di-, and monosaccharides and polyols» er kortkjedete karbohydrater som absorberes lite i tynntarmen, men som lett kan fermenteres og øke osmolariteten i den intestinale lumen. Som resultat produseres gass av bakteriene og det intestinale innholdet blir mer vandig. Dilatasjon av colonlumen gir symptomer som forsterkes av visceral hypersensitivitet. FODMAP kan også indusere endret tarmmotilitet som medfører oppblåsthet, smerte og flatulens. Studiet inkluderte 192 pasienter behandlet med lav

FODMAP-diett. Ved oppstart gjennomgikk pasientene hydrogen- og metanpusteprøver, i tillegg til opplæring i FODMAP. 90 av pasientene med median oppfølgingstid på 15,7 måneder ble studert. Henholdsvis 75,6 %, 37,8% og 13,3% av disse pasientene hadde fruktosemalabsorpsjon, laktosemalabsorpsjon og SIBO. De fleste symptomer, inkludert abdominal smerte, oppblåsthet og flatulens hadde en signifikant bedring ($P < 0.001$ for alle). Størst forbedring var hos pasienter med fruktosemalabsorpsjon. Studiet oppdaget en signifikant positiv korrelasjon mellom de pasientene som forpliktet seg til dietten og de som merket bedring av symptomer. (17)

En retrospektiv observasjonstudie utført i 2003 ønsket derimot å undersøke effekten av en 14-dagers «flytende diett» i normalisering av LBT hos IBS-pasienter. Pasientene ernærte seg kun ved hjelp av Vivonex Plus oppløst i vann i en mengde beregnet etter høyde og vekt. Bakgrunnen for studiet var en oppfattelse om at flytende diett absorberes helt proksimalt i tynntarmen og gir dermed ikke næring til bakteriene. Før oppstart og etter 14 dager gjennomgikk pasientene igjen en LBT. Ved patologisk høye verdier ble pasientene anbefalt syv dager ekstra med flytende diett. 124 IBS-pasienter deltok i studiet. 14 individer fullførte ikke dietten, mens hos 17 individer manglet det LBT-resultater. 80 % av de resterende 93 pasientene opplevde normalisering av LBT etter 14 dager. Hos de 19 pasientene som hadde forhøyede verdier, opplevde kun fem individer normalisering etter 21 dager. 63 av de 93 pasientene ble fulgt opp en måneds tid etterpå. 83% av dem opplevde en signifikant klinisk bedring. (21)

4.7.2 Antibiotikabehandling

De fleste pasienter med SIBO behandles med antibiotika. Målet er å redusere, ikke utrydde tarmfloraen, noe som forhåpentligvis lindrer symptomene. De anbefalte antibiotikakurene er basert på de mest vanlige bakteriene assosiert med SIBO. Dessverre er resistensbestemmelse av bakteriekulturer dyrket fra jejunal aspirat lite hensiktsmessig. Flere bakterietyper gir ulik sensitivitet, og mange arter i tarmen kan ikke dyrkes i kultur. (9) En metaanalyse av ti placebo-kontrollerte studier stadfestet at antibiotikabehandling er overlegen placebobehandling med en sammenlagt normaliseringsrate på 51% (95% CI 47% - 56%) for antibiotika sammenlignet med 10 % (95% CI 5% - 18%) for placebo. (4)

Generelt er det blitt utført få randomiserte kontrollerte studier knyttet til SIBO og antibiotikabehandling. De fleste anbefalinger er basert på observasjonsstudier. Hvilken type antibiotika som bør benyttes er usikkert. Rifaximin, et antibiotikum som ikke absorberes i tarmen, benyttes mest i dosering 1650 mg per dag. Et annet alternativ er amoxicillin-clavulanat 30 mg/kg/dag. Metronidazol 20 mg/kg/dag kombinert med en cephalosporin 30 mg/kg/dag som cephalixin eller trimethoprim-sulfametoxazol, eller oral gentamicin 10 mg/kg/dag, kan også brukes. En studie gjort hos barn, diagnostisert med SIBO viste god effekt av metronidazol og trimetoprim-sulfametoxazol. Man kan også prøve norfloxacin 800 mg/dag. (9) . En studie randomiserte 142 SIBO-pasienter diagnostisert ved hjelp av GBT til enten bruk av metronidazol 250 mg eller rifaximin 400 mg 3 ganger daglig i en uke. Etter en måned normaliserte hydrogenverdiene for 63% av pasientene som brukte rifaximin, mens for metronidazol var det kun 44%. ($P < 0,05$). Likevel er det riktig å bemerke seg at antallet som falt ut av studien var signifikant høyere i metronidazol-gruppen. (4) En annen artikkel publisert i «New England Journal of Medicine» basert på to identiske dobbelblindede placebo-kontrollerte studier som randomiserte 1258 IBS-pasienter uten obstipasjon til to grupper: Gruppe 1 som mottok placebo og gruppe 2 som mottok rifaximin 550 mg tre ganger daglig i 14 dager. Etter fire uker var det signifikant bedring av symptomer hos gruppene som

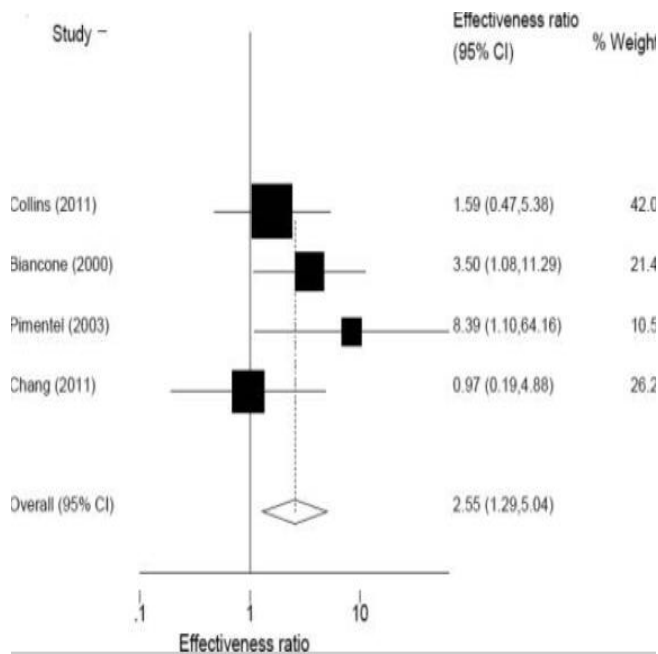
mottok rifaximin i forhold til de som mottok placebo. Sammenlagt 40,7% mot 31,7% ($P < 0,001$) i de to studiene. Adekvat lindring for oppblåsthet opplevdes hyppigere i gruppene som mottok rifaximin enn placebo, 40,2% mot 30,3% sammenlagt. ($P < 0,001$). (23)

Empirisk sett er det erfart at en antibiotikakur på syv til ti dager kan bedre symptomene og ha en effekt som kan vare i måneder. Enkelte pasienter vil kanskje trenge en kur av lengre varighet, en til to måneder, før en respons merkes. Det er ikke blitt gjort noen kontrollerte studier av hvilken varighet en slik kur bør ha. Anbefalingene baseres derimot på kliniske erfaringer. Residiv av SIBO er ofte vanlig etter behandling. I en studie med 80 pasienter vellykket behandlet med rifaximin, var residivfrekvensen 13%, 28 % og 44 % etter tre, seks og ni måneder. Sannsynligheten for residiv var større hos pasienter som var eldre, appendektomert eller hadde kronisk PPI-bruk. Pasientene opplevde på ny abdominalt ubehag, oppblåsthet, flatulens og diaré. (9)

En primærstudie publisert i *Alimentary Pharmacology Therapeutics* i 2007 ønsket å vurdere effekten av høydose rifaximin mot en medium dose for å se hvordan det påvirket effekten, toleransen og bivirkninger hos pasienter med IBS. Studien var basert på 80 pasienter diagnostisert med SIBO ved hjelp av pusteprobe med glukose. Eksklusjonskriteriene var pasienter under 18 år, bruk av antibiotika siste tre måneder, hypersensitivitet mot antibiotika, graviditet eller amming og alvorlig sykdom som cancer, nyre- eller leversvikt. Pasientene ble randomisert i to grupper, den ene behandlet med 1600 mg/dag rifaximin (gruppe 1), den andre med 1200 mg (gruppe 2). Glukosetesten ble gjentatt en måned etter syv dagers kur. Ved ITT-analysen var normaliseringsraten i gruppe 1 80%, mens den var 58% i gruppe 2. I PP-analysen var resultatet henholdsvis 82% og 61%. Få bivirkninger ble observert i studiet. Seks pasienter opplevde bivirkninger i gruppe 1 og åtte i gruppe 2. Obstipasjon og dyspepsi var bivirkningene som ble observert. (3)

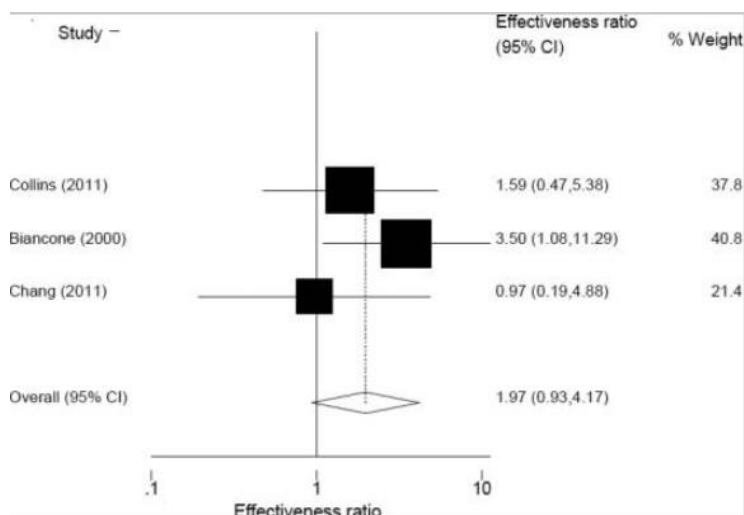
En systemisk oversiktsartikkel med metaanalyse, publisert i 2013, ønsket å sammenligne den kliniske effekten av ulike antibiotika i behandling av symptomatiske pasienter med dokumentert SIBO. Fire databaser ble brukt i søket for å finne randomiserte kliniske kontrollstudier som sammenlignet ulike antibiotika, ulike doser av samme antibiotika og antibiotika og placebo. Av 1356 artikler var det ti som møtte inklusjonskriteriene for studien. I åtte av disse studiene var Rifaximin benyttet som antibiotika, mens metronizadol, neomycin og ciprofloxacilin var anvendt i de resterende studiene. Det primære utfallet var normalisering av repeterende pustepøver som bekreftelse på bedring av SIBO. Hvilket karbohydratsubstrat som ble brukt i pustepøven var ikke tatt hensyn til i metaanalysen. Oversikten ønsket også å vurdere den kliniske responsen som sekundært utfall, men på grunn av signifikant heterogenitet angående metoder for måling og rapportering av symptomer før og etter behandling var metaanalyse ikke mulig, men ble istedenfor rapportert ved hjelp av beskrivelser. Relative risikorasjoner for normalisering av pustepøver med 95 % konfidensintervaller ble beregnet for hver analyse. Rifaximin-monoterapi ble evaluert i åtte studier der ulike doser ble sammenlignet. Den sammenlagte rate for normalisering av pusteprobe rangerte fra 21,7 % (95 % CI 12,1-34,2) ved lave doser, 46,1 % (95 % CI 35,4-57) ved høye doser til 60,8% (95 % CI 53,2-68,1) ved medium doser. Rifaximin kombinert med hydrolysert guar gum var brukt i en studie med rate på 85 % (95% CI 70,2-94,3). Metronidazol var brukt i to studier med en kombinert rate på 51,2 % (95% CI 40,1-62,1), mens ciprofloxacilin hadde en rate på 100% (95% CI 76,8-100). Ciprofloxacilin var til gjengjeld kun brukt i en studie med kun 14 pasienter i hver gruppe. Kombinert rate for gruppene behandlet med placebo var derimot kun 9,8 % (95% CI). (2)

To kliniske studier dokumenterte klinisk respons hos pasienter med normalisering av pusteprøve. Symptomatisk bedring ble definert som reduksjon av symptomskår på mer enn 50%. Fire studier rapporterte symptomatisk respons uavhengig av normalisering av pusteprøve. De siste gjenværende fire studiene opplyste ikke om klinisk effekt av behandlingen. To metaanalyser var mulige ut i fra dataene. Den første sammenlignet generelt antibiotikabehandling mot placebo.



Figur 6: Behandling av SIBO med AB var assosiert med høyere rate av normalisering av pusteprøve enn ved placebo. Odds ratio 2,55, (95% CI 1,29-5,04, P=0,03)

Den andre metaanalysen inkluderte tre studier som sammenlignet bruk av rifaximin mot placebo.



Figur 7: Behandling med Rifaximin var assosiert med høyere rate sammenlignet med placebo, men var ikke statistisk signifikant. Odds ratio 1,97 (95% CI 0,92-4,17, P= 0,08)

4.7.3 Behandling med probiotika

Probiotika er definert som levende mikroorganismer med helsefremmende effekt. Spesielt melkesyrebakteriene *Lactobacillus acidophilus* og *Bifidobacterium bifidum* er kommensale

bakterier som utfyller hverandre og hjelper til med å opprettholde en sunn fordøyelse. De er eksempler på probiotiske organismer som skal skape balanse i mikrofloraen, samtidig som de skal motvirke sykdomsfremkallende organismer og være ufarlige selv. (8) Prebiotika er stoffer som gir næring til de gode tarmbakteriene og derigjennom hemmer kolonisering og oppblomstring av sykdomsfremmende bakterier. (10) Synbiotika er en kombinasjon mellom probiotika og prebiotika. Flere små studier er blitt gjort på bruk av probiotika som behandling med blandete resultater. (9)

En artikkel publisert i «Indian Journal of Medical Research» ønsket å vurdere effekten av probiotika lactobacilli i behandlingen av SIBO. 30 pasienter plaget med enten kroniske abdominale plager eller diaré, og med positiv hydrogenpusteprobe ble randomisert på en dobbeltblindet måte i to grupper: en gruppe som brukte probiotika (gruppe 1) og en kontrollgruppe (gruppe 2). Før oppstart, ble all bruk av antibiotika, PPI og andre medikamenter knyttet til fordøyelsessystemet seponert en måneds tid. Pasientene fastet de siste 12 timene og munnen ble skylt tre timer før pusteproven ble utført. Alle pasientene gjennomførte så en tre ukers aggressiv terapi med bredspektret antibiotika. En 15-dagers vedlikeholdskur med lactobacilli ble gitt en gruppe, mens den andre mottok kun antibiotika. Etter seks måneder ble resultater fra hydrogenpusteprover og symptomer fra fordøyelsessystemet analysert og sammenlignet mellom gruppene. Hydrogenpusteproven var negativ hos 93,3% hos gruppe 1 mot 66,7 % i gruppe 2. Hos alle de som mottok melkesyrebakterier var de abdominale smertene borte ($P=0,002$). Det var også signifikant bedring av symptomer som flatulens, diaré og raping ($P<0,05$) (11)

En annen artikkel fra 2013 ønsket å evaluere bruk av enten prebiotika eller probiotika som supplement til antibiotikabehandling. Studiet innrullerte 40 pasienter, diagnostisert med SIBO via LBT og GBT som ble fulgt opp i seks måneder. Ved oppstart ble pasientene tilfeldig randomisert i to homogene grupper. Gruppe 1 fikk rifaximin 400 mg per dag i syv dager, etterfulgt av syv dager med lactobacillus, mens gruppe 2 fikk antibiotika etterfulgt av kortkjedete frukto-oligosakkarider. Alle pasientene dokumenterte subjektive symptomer og avføringsmønster med Bristol-skala før oppstart og etter seks måneder. I gruppe 1 bemerket pasientene en signifikant bedring av fem av seks symptomer, mens pasientene i gruppe 2 opplevde bedring av fire av seks symptomer. Studiet konkluderte med at probiotika var mer effektivt enn prebiotika som supplement til antibiotikabehandling, selv om forskjellen ikke var signifikant (83,3% mot 66,6%, $P=0,57$) (16)

4.7.4 Behandling av inflammasjon sekundært til SIBO.

Ved alvorlige tilfeller av SIBO kan det utvikle seg en inflammasjonsreaksjon relatert til bakterieoverveksten. Colitt eller ileitt er typisk og kan lett mistolkes som Crohns MD. Enteritten kan fremme inflammatorisk kaskadereaksjon som igjen kan lede til inflammatorisk artritt. Mild til moderat enteritt assosiert med short bowel syndrome kan trenge antiinflammatorisk behandling i form av sulfasalazin eller kortikosteroider. (9)

5 Diskusjon

Det er flere momenter som kan være viktig å kommentere når det gjelder studier gjort på diagnostikk og behandling av SIBO.

Nå til dags er flere metoder i bruk for å oppdage bakteriell overvekst i tynntarmen. En stor utfordring i diagnostiseringen av SIBO er mangel på standardiserte metoder for å påvise bakteriell overvekst. Gullstandarden per i dag regnes for å være jejunal aspirat som hentes ut under steril endoskopering og etterfølgende dyrkning av aspiratet. Metoden er invasiv, kostbar og tidkrevende. Hva som defineres som positivt resultat er ikke validert. Før ble diagnosen SIBO fastsatt ved en bakteriekonsentrasjon på mer enn eller lik 10^5 organismer/mL, men denne definisjonen er revidert de senere årene til 10^3 organismer/mL. Årsaken er en systematisk oversikt som oppdaget at friske kontrollpersoner hadde en konsentrasjon lik eller mindre enn 10^3 organismer/mL, mens kun pasienter som hadde gjennomgått en Billroth II-operasjon hadde en konsentrasjon lik eller mer enn 10^5 organismer/mL. (4)

Selv om metoden regnes som gullstandard med høyest spesifisitet og sensitivitet, har den flere svakheter. Ved uthenting av aspirat fra et segment av jejunum er det ikke en selvfølge at dette segmentet er representativt for hele jejunum eller hele tynntarmen. Det forekommer også stor variasjon i fremgangsmåten. Ved søk på studier, finner man at både duodenal og jejunal aspirat er brukt til dyrkning. Det stilles også strenge krav til at prosedyren er steril i den forstand at enhver forurensing kan påvirke resultatet. Til slutt er det enkelte bakteriestammer i tarmfloraen som ikke kan dyrkes og som dermed kan medføre et falskt negativt resultat.

Hydrogenpustepøver med enten karbohydratssubstratet laktulose eller glukose er metoden som anvendes mest for å diagnostisere SIBO. Pustepøver generelt har lavere sensitivitet og spesifisitet enn jejunal aspirat, men er til gjengjeld mindre kostbare og ikke-invasive. Da RJ Saad et al sammenlignet resultatene fra jejunal aspiratkultur med hydrogenpustepøver fra 11 kliniske studier var median sensitivitet og spesifisitet på 62,5% og 81,8% for GBT og 52,5% og 85,7% for LBT i forhold til jejunal aspiratkultur. Glukose og laktulose som karbohydratssubstrater har både begrensninger og egenskaper som er relevante. Glukose absorberes helt i proksimale del av tynntarmen, og ved en positiv test vil mest sannsynlig den bakterielle overveksten være lokalisert her. Et negativt svar kan derimot ikke ekskludere bakteriell overvekst mer distalt i tynntarmen. Laktulose, i motsetning til glukose, absorberes ikke i tynntarmen, men den kan fermenteres av bakterier. Hos friske individer skjer dette i colon, mens hos SIBO-pasienter skjer dette i tynntarmen også. Dette resulterer i to topper av økt hydrogennivå under pustepøven. Dessverre sees dette sjelden i praksis, og klinikerne må tolke resultatet etter hvor raskt og høyt hydrogennivåene stiger. Kort sagt, kan man si at GBT favoriserer spesifisitet over sensitivitet, mens LBT gjør det motsatte. Det er dermed usikkert hvilket karbohydratssubstrat som egner seg best (5)

Fram til i dag er det mangel på standardisering i forberedelser, utførelse av prosedyre og tolkning av resultatene. Ved slurv i forberedelsene kan høye hydrogenverdier for eksempel være resultat av dårlig munnhygiene eller pågående fermentering av ikke-absorberte karbohydrater, og ikke takket være bakteriell overvekst. Slike overestimat kan også komme av rask passasje gjennom fordøyelsessystemet. (5) Spesielt ved short bowel syndrome er dette tilfellet. Ghoshal et al erfarte at transittiden gjennom tarmen varierte i stor grad mellom individer fra ulike land. I en studie fra India ble median transittid fra munnhulen til cecum målt til 65 minutter hos friske individer med en variasjon på 40 -110 minutter. I en tilsvarende

studie fra Taiwan ble derimot median transittid målt til 85 minutter. (14) Mest sannsynlig gjelder dette også for den vestlige populasjonen. Dette synliggjør viktigheten i bruk av intestinale transportmarkører samtidig med pusteprøvene.

Stor heterogenitet eksisterer i de ulike studiene når det gjelder hvilke verdier som antas å gi positivt eller negativt svar. Enkelte ganger er heterogeniteten så signifikant at det er vanskelig å stole på metaanalysen i systematiske oversikter som er basert på adekvat mengde studier. Ford AC et al sin systematiske oversikt med metaanalyse fra 2009 er preget av det. (18) Dette understreker behovet for store validerende studier og systematiske oversikter på feltet. Rundt 15-20% av befolkningen har bakterier som har metan eller hydrogensulfid som nedbrytningsprodukt istedenfor hydrogen. Hos disse individene vil det derfor bli en falsk negativ prøve hvis det kun testes for hydrogennivåer. Av den grunn er det viktig å inkludere testing for metan, i tillegg til hydrogen under pusteprøvene.

I enkelte tilfeller er det vanskelig å få et nøyaktig resultat av prøvene på grunn av pasientenes komorbiditet. Mange pasienter diagnostisert med SIBO har underliggende tilstander som kan komplisere både diagnostiseringen og behandlingen. De fleste studier som vurderer pusteprøvenes sensitivitet og spesifisitet er gjort hos pasienter med lite komorbiditet for å unngå påvirkning av testresultatene. Således er det vanskelig å overføre hydrogenverdiene som referanseverdier til bruk i klinisk praksis. Et eksempel på det er studien til Ghoshal et al som evaluerte forekomsten av SIBO hos IBS-pasienter ved hjelp av aspiratkulturer fra uspesifisert sted i tynntarmen, LBT og GBT. Innrullert i dette studiet var 80 indiske pasienter der ingen hadde organisk eller metabolsk sykdom. (14) I tillegg er det allment kjent at tarmfloraen er variabel rundt omkring i verden. En studie utført på for eksempel indiske pasienter kan ikke nødvendigvis benyttes som referanse til norske pasienter. (20)

Ingen behandling av SIBO har vist seg å være effektiv i den forstand at den kurerer tilstanden. Mange pasienter opplever derimot en bedring av symptomer i ulik grad og med varierende varighet ved hjelp av de ulike behandlingstypene. Dessverre får enkelte residiv kun noen måneder etter fullført behandling, mens hos andre kan man se en betydelig bedring i en lengre periode. Mye tyder på at det som påvirker behandlingsresponsen er pasientens komorbiditet. Så i behandling av SIBO bør man først behandle den underliggende tilstanden som forårsaker SIBO. Behandling av selve den bakterielle overveksten vil ha kortvarig effekt hvis den underliggende tilstanden lett forårsaker bakteriell overvekst igjen. Pasienter med anatomiske abnormiteter bør for eksempel behandles med kirurgisk intervensjon hvis mulig, mens pasienter med dysmotilitetssyndromer kan behandles med motilitetsregulerende midler.

SIBO-pasienter behandles hovedsakelig med antibiotika. Rifaximin, en antibiotika som ikke absorberes i tarmen, virker som den mest potente av antibiotikatyperne utfra studiene som har blitt gjort. Rifaximin er også til gjengjeld det antibiotikumet som er studert mest. I metaanalysen som Shah SC et al utførte i 2013 var rifaximin benyttet i hele åtte av de ti studiene som møtte inklusjonskriteriene. (2) Hvilken dose som bør benyttes er det også gjort flere studier på. En dose på 550 mg tre ganger daglig virker som det mest effektive. Pimentel M et al kom frem til det samme i to identiske dobbelblindede placebo-kontrollerte studier. (2,4,23). Samtidig er det flere kliniske erfaringer som gir inntrykk av at samtidig behandling med probiotika bedrer effekten og varigheten av behandlingen. (11,16). I valgte studier har det vært lite informasjon om komplikasjoner eller bivirkninger av antibiotikaforbruk. En primærstudie utført i 2007 nevner derimot at bivirkninger som obstipasjon og dyspepsi ble observert, men i liten grad (3). Likevel anses diettbehandling med lav FODMAP-inntak som det tryggeste behandlingalternativet med få bivirkninger. (17)

I mange av studiene var det relativt få deltakere og kun et fåtall av studiene i de enkelte systematiske oversiktene hadde et adekvat pasienttall innrullert. I en studie som sammenlignet bruk av ciprofloxacin med placebobehandling var det kun 14 stykker i hver gruppe (2), mens en annen studie som ønsket å evaluere bruk av enten prebiotika eller probiotika som supplementbehandling til antibiotikum, hadde kun 40 individer inkludert. Slike studier som opererer med lave pasienttall kan ha såpass dårlig statistisk styrke at det kan bli problematisk å overføre resultatene til klinisk praksis. I tillegg var det stor heterogenitet blant studiene som ble sammenlignet i de systematiske oversiktene. (16). De fleste av anbefalingene angående behandling av SIBO stammer fra erfaringsbasert klinisk praksis. Få randomiserte kontrollerte studier er blitt gjennomført. I de fleste studiene er det observasjonsstudier eller retrospektive observasjonsstudier som er blitt foretatt. På denne måten har man i dag kommet frem til at en antibiotikakur på syv til ti dager vanligvis kan bedre symptomene og ha en effekt som kan vare i flere måneder. (9)

Det kliniske bildet til IBS og SIBO er relativt like, men hvor stor assosiasjonen er mellom tilstandene er omdiskutert. Ghoshal UC et al konkluderte i en studie at cirka en femtedel av IBS-pasientene hadde SIBO ved aspiratkultur i tynntarmen. Som positivt resultat på dyrkningen av aspiratet var en bakteriekonsentrasjon på mer eller lik 10^5 organismer/ mL. (14) Nå til dags er derimot definisjonen på SIBO en bakteriekonsentrasjon på 10^3 organismer/ mL eller mer. Man kan da tenke seg at prevalensen av SIBO blant IBS-pasienter mest sannsynlig er høyere. Et eksempel på at det kanskje er tilfellet er en annen studie utført i 2009 der prevalensen var på 31 % basert på positiv GBT. (18) Etiologien til IBS er også omdiskutert. SIBO er blant annet en av faktorene som har vært foreslått (15)

De senere årene har flere spekulert på om fekal transplantasjon er en aktuell behandling for SIBO. Fekal transplantasjon (FMT) innebærer infusjon av fekal suspensjon fra en frisk person til fordøyelseskanalen til en syk person. Det fekale transplantatet er biologisk aktivt, en kompleks mikstur av levende organismer med stort terapeutisk potensial. Fra før har FMT vært benyttet hos pasienter med residiverende *Clostridium difficile*-infeksjon. I en studie med 55 pasienter med IBS og IBD, behandlet med FMT, ble det rapportert at 20 pasienter ble kurert, ni pasienter fikk mindre symptomer, mens 26 pasienter opplevde ingen respons. Nå til dags er dette ikke et behandlingsalternativ for SIBO. For få studier er blitt gjennomført på feltet og man vet for lite om hva som vil skje ved infusjon av FMT hos en pasient med bakteriell overvekst. Men håpet er at ved tilgang til nye metoder som kan påvise patogene organismer i avføringen, kan man sikre at FMT-infusjonen ikke gjør vondt verre, men gjenoppretter den naturlige balansen i tarmfloraen. (24).

6 Konklusjon:

SIBO er en diffus, hyppig tilstand som ofte overlapper med andre sykdommer. De fleste som diagnostiseres med bakteriell overvekst har en underliggende tilstand eller tilstander som enten forårsaker eller forverrer den bakterielle overveksten. Spesielt irritabel tarmsyndrom virker å ha en sterk assosiasjon med SIBO. Etiologien til SIBO er ikke kartlagt fullstendig, men regnes som oftest for å være multifaktoriell. Det kliniske bildet preges av uspesifikke symptomer som abdominale smerter, oppblåsthet eller flatulens. Alt dette vanskeliggjør både diagnostiseringen og behandlingen av tilstanden. Nå til dags er det også mangel på standardiserte, effektive og nøyaktige metoder som lett påviser bakteriell overvekst. Dyrkning av aspirat og telling av bakteriekonsentrasjon anses for å være gullstandarden med høyest sensitivitet og spesifisitet, men metoden er kostbar, tidkrevende og har flere svakheter. Hydrogenpustepøver er mest anvendt, men sensitiviteten og spesifisiteten er relativt lave til at prøven kan sees som et godt verktøy til påvisning av bakteriell overvekst. Behandlingsalternativene som er tilgjengelige per dags dato er dessverre lite effektive. Antibiotika anses som den mest potente behandlingsmetoden, men heller ikke den kurerer tilstanden. De andre alternativene er lite studert, men bruk av probiotika som supplementbehandling og lav FODMAP-diett virker som kan ha en effekt. For enkelte pasienter kan også behandling av underliggende tilstander og feilernæring grunnet malabsorpsjon være nødvendig.

Selv om SIBO har eksistert i mange år, er det generelt et stort behov for standardiserte og mer nøyaktige metoder for å påvise bakteriell overvekst. Metodene som per dags dato finnes er rett og slett ikke gode nok. Feiltolkninger som gir falske negative resultater eller falske positive resultater skjer hyppig. Når det gjelder behandling av SIBO er de ulike alternativene ikke forsket nok på. De fleste studiene utført på feltet er basert på for få pasienter som igjen gir for dårlig statistisk styrke til at det kan overføres til klinisk praksis.

7 Litteraturliste

1. Wells JM. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. Proc Natl Acad Sci USA [elektronisk artikkel]. 2011 Mar [hentet 2016-02-01]; 15;108. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=20826446&myncbishare=helsebiblioteket>
2. Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Oct [hentet 2016-01-21]; 38(8): 925-934. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819138/>
3. Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, Lupascu A, Merra G, Cammarota G, Cazzato IA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther [elektronisk artikkel]. 2007 Apr [hentet 16-01-21]; 25(7): 781-6. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17373916>
4. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. Curr Gastroenterol Rep [elektronisk artikkel]. 2016 Jan [hentet 2016-02-02];18(2):. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780631>
5. Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. Clin Gastroenterol Hepatol [elektronisk artikkel]. 2014 Des [hentet 16-01-21];12(2): 1964-72. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24095975>
6. Gasbarrini A, Corazza G.R, Gasbarrini G... Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. Aliment Pharmacol Ther [elektronisk artikkel]. 2009 Mar [hentet 16-02-17]; 25(7): 781-6. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344474>
7. Pimentel, M. Clinical manifestations and diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth [Internett]. 2016-01-25 [hentet 16-01-21]. Tilgjengelig fra: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-small-intestinal-bacterial-overgrowth?source=machineLearning&search=small+intestinal+bacterial+overgrowth&selectedTitle=2%7E125§ionRank=1&anchor=H2#H2>
8. Tønjum, T. Probiotika [Internett]. Oslo: Store norske leksikon; 2009.02.13 [hentet 2016-02-18]. Tilgjengelig fra: <https://sml.sn.no/probiotika>
9. Pimentel, M. Treatment of small intestinal bacterial overgrowth [Internett]. 2015-11-16 [hentet 16-01-21].Tilgjengelig fra: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-small-intestinal-bacterial-overgrowth?source=machineLearning&search=small+intestinal+bacterial+overgrowth&selectedTitle=1%7E125§ionRank=1&anchor=H130992248#H130992248>
10. Norsk opplysningskontor for helsekost [Internett]. Oslo: Norsk Opplysningskontor for Helsekost; [hentet 2016-02-18]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsekostopplysningen.no/Innhold/Kost--Kosttilskudd/Andre-kosttilskudd/Pro--og-prebiotika/>
11. Khalighi AR, Khaligu MR, Behdani R, Jamali J, Khosravi A, Kouhestani SH, Radmanesh H, Esmaealzadeh S, Khalighi N. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)--a pilot study. Indian J Med Res [elektronisk artikkel]. 2014 Nov [hentet 2016-02-17];140(5):604-8. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579140>

12. Pimentel, M. Small intestinal bacterial overgrowth: Etiology and pathogenesis [Internett]. 2016-02-16 [hentet 16-01-21]. Tilgjengelig fra: <http://www.uptodate.com/contents/small-intestinal-bacterial-overgrowth-etiology-and-pathogenesis>
13. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Comprehensive Review. *Gastroenterol Hepatol (NY)* [elektronisk artikkel]. 2007 Feb [hentet 2016-01-18];3(2):112-122. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3099351/>
14. Ghoshal UC, Srivastava D, Ghoshal U, Misra A. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [elektronisk artikkel]. 2014 Jul [hentet 2016-02-10];26(7):753-60. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849768>
15. Den norske legeforeningen [Internett]; 2016-04-25 [hentet 2016-02-20]. Tilgjengelig fra: [http://legeforeningen.no/PageFiles/172674/Irritabel%20tarmsyndrom%20\(IBS\).pdf](http://legeforeningen.no/PageFiles/172674/Irritabel%20tarmsyndrom%20(IBS).pdf)
16. Rosania R, Giorgio F, Principi M, Amoruso A, Monno R, Di Leo A, Lerardi E. Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: a comparative evaluation. *Curr Clin Pharmacol* [elektronisk artikkel]. 2013 May [hentet 2016-02-21];8(2):169-72. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23244247>
17. Magge S, Lembo A. Low-FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (NY)* [elektronisk artikkel]. 2012 Nov [hentet 2016-02-21];8(11):739-45. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672410>
18. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin gastroenterol Hepatol* [elektronisk artikkel]. 2009 Dec [hentet 2016-02-20];7(12):1279-86. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602448>
19. Eisner T. Blind loop syndrome [Internett]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine: MedlinePlus; 2014-11-02 [hentet 2016-02-25]. Tilgjengelig fra: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001146.htm>
20. Bohm M, Siwiec RM, Wo JM. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Clin Pract* [elektronisk artikkel]. 2013 Jun [hentet 2016-01-31];28(3):289-99. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614961>
21. Pimentel M, Constantino T, Kong Y, Bajwa M, Rezaei A, Park S. A 14-day elemental diet is highly effective in normalizing the lactulose breath test. *Dig Dis Sci* [elektronisk artikkel]. 2004 Jan [hentet 2016-02-22];49(1):73-7. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=a+14-day+elemental+diet+is+highly>
22. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* [elektronisk artikkel]. 2013 Oct [hentet 2016-01-28];38(7):674-88. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=review+article%3A+small+intestinal+bacterial+overgrowth+-+prevalence%2C+clinical+features%2C+current>
23. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* [elektronisk artikkel]. 2011 Jan [hentet 2016-02-24];364(1):2-32. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208106>
24. Forfatter AA. Intestinal Microbiota and the Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Gastrointestinal Disease. *Gastroenterol hepatol (N Y)* [elektronisk artikkel]. 2014 Apr [hentet 2016-02-

29];10(4):230-237. Tilgjengelig fra:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073534/>