



THERAPEUTICS

A. Frosi, G. Frosi

## RIASSUNTO

Gli acidi biliari sono prodotti dal fegato e hanno, come funzione principale, quella di solubilizzare i lipidi, favorendone la digestione e l'assorbimento.

Essi vengono riassorbiti per il 95% nell'ileo terminale e ritornano al fegato dove vengono riutilizzati (ricircolo degli acidi biliari).

Il fegato provvede a ricostituire quella quota di acidi biliari minore che non viene riassorbita e che viene persa con le feci.

L'alterazione dell'omeostasi degli acidi biliari può portare a una loro eccessiva quantità presente nell'intestino, causando Diarrea.

Il test diagnostico *gold standard* per la Diarrea da acidi biliari è il SeHCAT. Tuttavia esso è poco diffuso e raramente impiegato. In pratica la diagnosi è posta su base clinica, con metodiche routinarie e per esclusione.

La calcolosi della colecisti e di conseguenza la colecistectomia sono molto frequenti (la prima ha una prevalenza del 22%). La Diarrea post-colecistectomia ha un'incidenza dal 10% al 30% ed oltre.

Essa rappresenta un problema rilevante nella pratica clinica. La sua patogenesi è analoga a quella della Diarrea da acidi biliari.

Il trattamento di prima linea delle Diarree da acidi biliari è costituito dai prodotti sequestranti gli acidi biliari stessi.

Tuttavia, presentano vari inconvenienti ed effetti collaterali e sono poco graditi ai pazienti.

– Enterosgel® è un enteroadsorbente con un eccellente profilo di sicurezza.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che Enterosgel® possiede un discreto potere di assorbire gli acidi biliari (oltre a tossine e batteri presenti nel lume intestinale), senza essere a propria volta assorbito, né entrare in circolo, bensì venendo espulso con le feci.

Uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco con placebo, condotto in un'ampia popolazione di pazienti affetti da Sindrome dell'Intestino irritabile, variante diarroica, ha dimostrato l'efficacia di Enterosgel® in monoterapia, con una significatività statistica molto elevata.

– Da una casistica personale di 211 pazienti cui era stato prescritto Enterosgel®, sono stati estrapolati retrospettivamente i 15 casi in cui l'indicazione era Diarrea cronica da acidi biliari post-colecistectomia.

Età media dei pazienti: 50,4 anni; 12 F e 3 M. Dosaggio medio di Enterosgel®: 35 g/die.

Si sono ottenute 7 remissioni, 7 miglioramenti e 1 mancata risposta. L'aderenza e l'accettazione della terapia sono state eccellenti.

In tutti i casi la terapia con Enterosgel® è stata ben tollerata e non si sono verificati effetti collaterali né interferenze farmacologiche. Nella nostra esperienza, Enterosgel® si è rivelato un trattamento efficace e sicuro per contrastare la Diarrea cronica da acidi biliari post-colecistectomia.

## PAROLE CHIAVE

ACIDI BILIARI, DIARREA, INTESTINO IRRITABILE, DIARREA FUNZIONALE, COLECISTECTOMIA, ENTEROSGEL®

# ENTEROSGEL® NEL TRATTAMENTO DELLA DIARREA DA ACIDI BILIARI

## ENTEROSGEL® IN BILE ACID DIARRHOEA TREATMENT

### INTRODUZIONE

Sotto il profilo della composizione chimica gli acidi biliari sono composti anfipatici, poichè presentano nella loro molecola un gruppo idrofilo e un gruppo idrofobo.

Gli acidi biliari sono prodotti dal fegato; hanno come funzione principale, attraverso la loro proprietà detergente, di solubilizzare i lipidi in micelle, favorendone la digestione e l'assorbimento, anche tramite l'aumentata disponibilità delle lipasi.

**SUMMARY:** Bile acids are produced by the liver and their main function is to solubilize lipids, promoting their digestion and absorption.

95% of them are reabsorbed in the terminal ileum and returned to the liver where they are reused (enterohepatic circulation of bile acids).

The liver reconstitutes the minor amount of bile acids that is not reabsorbed and is lost in the faeces.

Alteration in the homeostasis of bile acids can lead to their excessive amount present in the intestine, causing diarrhoea.

The gold standard diagnostic test for bile acid diarrhoea is the SeHCAT. However, it is not widespread and rarely used. In practice, the diagnosis is made on a clinical basis, with routine methods and by exclusion criteria.

Gallstone disease and cholecystectomy are very frequent (the former has a prevalence of 22%). Post-cholecystectomy diarrhoea has an incidence of 10 to 30% or more. Therefore, it represents a relevant problem in clinical practice.

Its pathogenesis is analogous to that of bile acid diarrhoea.

The first-line treatment of bile acid-induced diarrhoea is bile acid sequestrant products. However, they have various drawbacks and side effects and are unwelcome to patients.

– Enterosgel® is an intestinal adsorbent, with an excellent safety profile.

*In vitro* studies have shown that Enterosgel® has a moderate power to absorb bile acids (as well as

toxins and bacteria present in the intestinal lumen), without being absorbed in turn, nor entering the circulation, but being expelled with the faeces.

A randomised, double-blind, placebo-controlled trial conducted in a large population of patients suffering from irritable bowel syndrome, diarrheal variant, demonstrated the efficacy of Enterosgel® as monotherapy, with a very high statistical significance.

– From a personal series of 211 patients who had been prescribed Enterosgel®, the 15 cases in which the indication was post-cholecystectomy chronic bile acid diarrhoea were retrospectively studied.

Mean age of patients: 50.4 years; 12 F and 3 M. Average dosage of Enterosgel®: 35 g/day.

There were 7 complete responses, 7 improvements, and 1 non-response.

Adherence and acceptance of the therapy were excellent.

In all cases, therapy with Enterosgel® was well tolerated and no side effects or pharmacological interactions occurred.

In our experience, Enterosgel® has proved to be an effective and safe treatment to counter chronic diarrhoea caused by bile acids after cholecystectomy.

**KEY WORDS:** BILE ACIDS, DIARRHOEA, IRRITABLE BOWEL SYNDROME, FUNCTIONAL DIARRHOEA, COLECISTECTOMY, ENTEROSGEL®

Di conseguenza, hanno un ruolo importante nell'assorbimento delle vitamine liposolubili.

Gli acidi biliari svolgono numerose altre funzioni:

- solubilizzazione del colesterolo nella bile
- omeostasi del glucosio
- metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine
- motilità intestinale
- crescita batterica intestinale
- infiammazione
- rigenerazione epatica
- epatocarcinogenesi
- consumo energetico.

Alterazioni dell'omeostasi degli acidi biliari possono portare a una loro eccessiva quantità nell'intestino, provocando Diarrea, squilibrio elettrolitico locale e accelerato transito intestinale.

La malattia che ne deriva è classificata come **Diarrea da acidi biliari**.

**Sintesi e ricircolo degli acidi biliari nel fegato**

La sintesi degli acidi biliari avviene negli epatociti, sottoposta a un sistema a *feedback* negativo controllato dal **Fattore di crescita dei fibroblasti 19 (FGF-19)**, a propria volta sintetizzato dagli enterociti (vedi oltre).

- La molecola di partenza è il colesterolo (FIG. 1).

Da esso, mediante l'azione dell'enzima colesterolo-7 $\alpha$ -idrossilasi, si formano gli acidi biliari primari: **acido colico** e **acido chenodesossicolico**.

Gli acidi biliari primari sono coniugati con la glicina e la taurina e rilasciati dal fegato, immessi nell'albero biliare e accumulati nella colecisti; in seguito raggiungono il lume intestinale, dove svolgono la propria funzione digestiva.

Coniugati nel modo suddetto, gli acidi biliari primari sono presenti nella bile sotto forma di sali di sodio e di potassio (sali biliari).

- Gli acidi/sali biliari costituiscono i principali componenti della bile; i re-

stanti componenti sono i pigmenti biliari, il colesterolo, gli acidi grassi, la lecitina, la fosfatasi alcalina e gli elettroliti. - Il 97% è costituito da acqua.

In seguito, gli acidi biliari vengono riassorbiti dagli enterociti dell'ileo terminale per mezzo di un trasportatore di acidi biliari sodio-dipendente, l'IBAT (*Ileal Bile Acid Transporter*, NdR).

Il 95-97% degli acidi biliari viene riassorbito in ciascun ciclo, per più cicli nelle 24 ore.

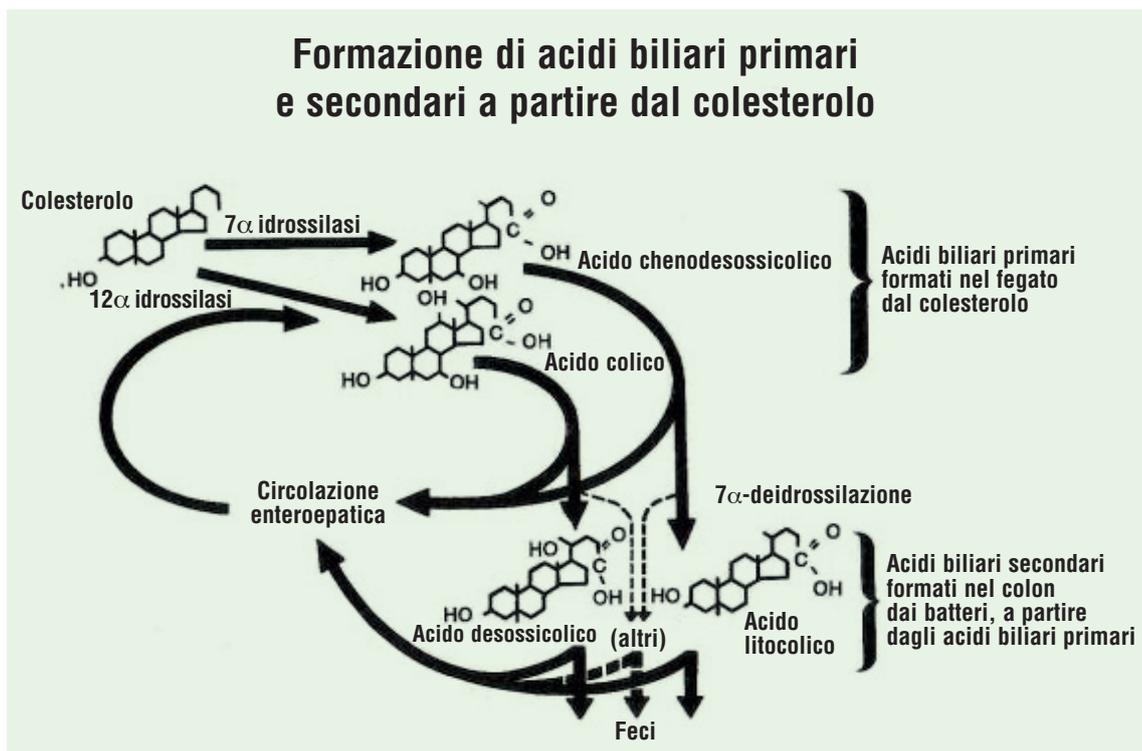
Il 3-5% viene eliminato con le feci.

Gli acidi biliari fuoriescono dagli enterociti e si immettono nel flusso ematico portale tramite un altro trasportatore, l'OST (*Organic Solute Transporter*, NdR); una volta ritornati al fegato, rientrano negli epatociti per mezzo di altri sistemi di trasporto polipeptidici sodio-dipendenti, il NTCP (*Na<sup>+</sup>-taurocholate cotransporting polypeptide*, NdR) e l'OATP (*Organic Anion Transporting Polypeptide*, NdR).

- Gli acidi biliari secondari, desossicolico e litocolico, si formano nel colon per effetto della flora batterica, a partire dagli acidi biliari primari.

FIG. 1

Sintesi degli acidi biliari primari e secondari nel fegato a partire dal colesterolo e loro successivo destino nel circolo enteroepatico.



L'acido desossicolico viene in massima parte riassorbito, mentre l'acido litocolico lo è solo in piccola parte.

- Vi sono altri acidi biliari secondari presenti in tracce nella bile, tra cui l'acido ursodesossicolico, uno stereoisomero dell'acido chenodesossicolico.
- L'acido ursodesossicolico di sintesi è utilizzato come farmaco con le indicazioni: dissoluzione dei calcoli di colesterolo nella colecisti e nelle vie biliari, Colangite biliare primitiva, Colangite sclerosante primitiva, colestasi associata alla Fibrosi cistica.

Il fegato provvede a ricostituire quella quota di acidi biliari minore che non viene riassorbita e che viene eliminata con le feci.

### Patogenesi della Diarrea da acidi biliari, in particolare nella Sindrome dell'intestino irritabile variante diarroica e nella Diarrea funzionale

Gli acidi biliari aumentano la permeabilità della mucosa intestinale, inducono secrezione di acqua e di elettroliti e accelerano il tempo di transito stimolando le contrazioni del colon.

Una causa di Diarrea da acidi biliari è stata identificata nel deficit di FGF-19, prodotto negli enterociti, che regola la sintesi epatica degli acidi biliari.

– Nei pazienti con questo tipo di Diarrea, gli acidi biliari sono aumentati nelle feci; sono state documentate anche alterazioni nella composizione del microbioma.

Non vi è una diminuzione del riassorbimento degli acidi biliari e la loro quantità totale è aumentata.

Nelle alterazioni sopraindicate è descritta una base genetica.

In condizioni cliniche con un substrato organico importante come Morbo di Crohn, esiti di resezioni ileali e Ileite attinica (post-radioterapia), la Diarrea da acidi biliari ha una patogenesi diversa ed è dovuta a un loro mancato o insuf-

ficiente riassorbimento nell'ileo.

- In questi casi la Diarrea da acidi biliari rientra nelle Sindromi da malassorbimento propriamente dette.

### Classificazione del malassorbimento e della Diarrea da acidi biliari

**Tipo 1**, da disfunzione ileale e compromesso riassorbimento degli acidi biliari dovuti a:

- Morbo di Crohn
- Resezione ileale
- Post-radioterapia (acuta e cronica)
- Neoplasie con interessamento ileale (es. Linfomi).

**Tipo 2**

- Idiopatica
- Sindrome dell'Intestino Irritabile variante diarroica
- Diarrea funzionale.

**Tipo 3**, altre patologie gastrointestinali che possono causare malassorbimento:

- Post-colecistectomia
- Malattia celiaca
- Colite microscopica
- Contaminazione batterica (sovraccrescita) dell'intestino tenue
- Pancreatite cronica.

**Tipo 4**, aumentata sintesi epatica di acidi biliari

- da metformina.

### Clinica della Diarrea da acidi biliari

Occorre innanzitutto differenziare le forme secondarie di Tipo 1, che devono essere diagnosticate e sottoposte a trattamenti specifici (non escludono di potervi associare un trattamento per la disfunzione degli acidi biliari).

– La sintomatologia lamentata dai pazienti, nei casi più tipici di Diarrea da acidi biliari, consiste in Diarrea caratterizzata da aumento della frequenza delle evacuazioni, feci liquide o semiliquide (acquose), non ematiche, urgenza al vana e incontinenza fecale.

Può esservi dolore addominale; l'impatto sulla qualità di vita è penalizzante.

Questi sono sintomi comuni a varie forme di Diarrea eziologicamente e patogeneticamente molto diverse tra di loro.

La Steatorrea è presente solo nelle forme organiche importanti per interessamento dell'ileo > 100 cm.

– Il medico prescriverà gli esami per la diagnosi differenziale ed eziologica delle Diarree.

In alcuni casi, secondo criteri ben definiti, in cui è fondamentale la presenza o meno di sintomi o segni di allarme, si sottopone il paziente a esofago-gastroduodenoscopia e/o a pancoloscopia con biopsie.

La coloscopia con biopsie può essere indicata anche in presenza di calprotectina normale, come unico strumento per giungere alla diagnosi di Colite microscopica.

Nei pazienti con Diarrea cronica la Diarrea da acidi biliari è una eventualità patogenetica che merita sempre di essere valutata attentamente.

La questione è complicata dalla scarsa disponibilità di test diagnostici oggettivi per la diagnosi di Diarrea da acidi biliari.

– Sono stati messi a punto vari test; tuttavia quasi tutti presentano inconvenienti che ne rendono molto difficile la loro implementazione nella pratica clinica di routine.

- Il test diagnostico considerato *gold standard* per la Diarrea da acidi biliari è il SeHCAT test (*75selenium homotaurocholic acid*).

È un metodo di misurazione attendibile del tasso di *turnover* degli acidi biliari.

– Il test comporta l'ingestione da parte del paziente di una capsula contenente SeHCAT. La presenza dell'isotopo al settimo giorno viene misurata con una gamma camera ed espressa in percentuale della dose somministrata.

È considerato patologico un valore < 15%, grado lieve; < 10%, grado moderato; < 5%, grado grave.

Il test utilizza l'acido biliare sintetico omotaurocolico coniugato con <sup>75</sup>Se-lenio, che non risente della degradazione dei batteri intestinali.

È riassorbito nell'ileo e in parte escreto nelle feci in modo analogo a quanto avviene per gli acidi biliari naturali.

L'assorbimento di radiazioni ionizzanti da parte del paziente è molto basso: 0,26 mSv.

– SeHCAT è un radiofarmaco diagnostico per esclusivo uso ospedaliero.

Il test SeHCAT ha una **sensibilità** dell'**89%** e una **specificità** del **100%**.

Il risultato quantitativo del test ha una buona correlazione con la risposta terapeutica (vedi oltre).

– Molti degli studi di correlazione tra varie forme di Diarrea e loro potenziale patogenesi da acidi biliari qui citati si basano sull'esecuzione di questo test.

A motivo della difficoltà che si incontra a far eseguire un test per la diagnosi di Diarrea da acidi biliari, in pratica si attua frequentemente un periodo di trattamento *ex adjuvantibus* con prodotti che posseggono la proprietà di sequestrare gli acidi biliari, tenendo presenti le controindicazioni e gli effetti collaterali.

È necessario anche considerare la difficoltà ad individuare la dose efficace di tali prodotti e il fatto che essi possono legare anche altri possibili agenti eziologici di Diarrea (es. tossine).

### Diarrea da acidi biliari, Sindrome dell'intestino irritabile e Diarrea funzionale

Per rendersi conto delle dimensioni del "fenomeno Diarrea da acidi biliari" si consideri che da ampi studi di popolazione la prevalenza negli adulti di Sindrome dell'Intestino Irritabile variante diarroica o di Diarrea funzionale è del **5%** (una persona su 20); da più studi si è – inoltre – potuto evidenziare che almeno 1/3 di essi (con tutta probabilità una quota superiore) è affetto da Diarrea da acidi biliari idiopatica (circa 1,5% dell'intera popolazione adulta).

Questo dato è confermato da numerose ricerche, anche dopo la riclassificazione di queste Sindromi (Criteri di Roma IV).

### Diarrea post-colecistectomia

La calcolosi della colecisti ha una prevalenza altissima, dal **10** al **22%** nella popolazione generale.

La metodica laparoscopica della colecistectomia, poco invasiva, con minore morbilità e mortalità rispetto a quella laparotomica, ha facilitato la colecistectomia e aumentato il numero di questi interventi.

L'incidenza della Diarrea post-colecistectomia è molto variabile (dal **10** a più del **30%**), con un intervallo più ampio (dal **2,1** al **57,2%**) in alcuni altri studi.

È un evento ben noto, indipendente dalla tecnica operatoria utilizzata, videolaparoscopica o laparotomica.

Questo sintomo, non presente prima dell'intervento, può essere molto disturbante per il paziente ed avere impatto negativo sulla qualità di vita.

– È ragionevole ritenere che la sua patogenesi sia analoga a quella della Diarrea da acidi biliari. Tale patogenesi sarebbe dimostrata nel **63,5%** dei casi di Diarrea post-colecistectomia.

La rimozione della colecisti, l'organo di stoccaggio degli acidi biliari, porterebbe a una sintesi eccessiva degli stessi, tramite la limitazione del fisiologico *feed-back* negativo; di conseguenza, a livello ileale, si sovraccarica il meccanismo di ricaptazione degli acidi biliari, i quali, presenti in eccesso, causano Diarrea.

– Fisiologicamente FGF-19, che, come visto, controlla la sintesi degli acidi biliari, ha un ritmo circadiano, con un picco a mezzanotte.

Dopo la colecistectomia tale andamento viene perduto e a mezzanotte FGF-19 si abbassa.

Nella maggioranza dei pazienti, la Diarrea post-colecistectomia persiste per un periodo limitato di tempo (3-6 mesi), ma in alcuni casi si riscontra ancora dopo 2 e più anni.

Considerando che l'intervento di colecistectomia è uno dei più frequentemente eseguiti, ben si comprende l'entità del fenomeno.

### Colite microscopica

Sono riconosciute due forme di Colite microscopica, la Colite collagenosica e la Colite linfocitaria.

Nella prima, l'associazione con disfunzione degli acidi biliari (44%) è maggiore rispetto alla seconda.

– La diagnosi richiede l'esecuzione di biopsie colonscopiche multiple; se, nel corso di una colonscopia apparentemente normale, tali biopsie non vengono eseguite, la diagnosi sfugge.

Entrambe le forme di colite microscopica possono essere idiopatiche o secondarie a numerosi farmaci (inibitori di pompa protonica, antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina, antinfiammatori non steroidei, statine).

La sintomatologia è molto simile a quella della Diarrea da acidi biliari idiopatica, anche se spesso è più intensa.

Diarrea acquosa non ematica, urgenza a volte notturna, dolori addominali e perdita di peso ne costituiscono il quadro sintomatologico.

La patologia può causare squilibrio idro-elettrolitico talvolta pericoloso.

### Morbo celiaco

È stata dimostrata l'associazione tra Celiachia e alterazione dell'omeostasi degli acidi biliari anche se con sensibili differenze da studio a studio.

### Enterite da radiazioni e Diarrea da acidi biliari

Si considerano due forme:

- acuta, conseguenza di irradiazione generalmente in zona pelvica, in cui si assiste a riduzione dell'assorbimento degli acidi biliari secondaria a danno dell'intestino tenue e transito accelerato;
- cronica, come effetto collaterale persistente nel tempo post-radioterapia nelle stesse sedi.

In entrambe, la componente di malassorbimento di acidi biliari svolge un ruolo riconosciuto.

### Malattie infiammatorie intestinali

Tipicamente, è la Malattia di Crohn che può essere caratterizzata da Diarrea da acidi biliari, anche nelle forme non ileali.

La patogenesi è la disfunzione ileale e il deficit di riassorbimento degli acidi biliari.

Nella Colite ulcerosa il fenomeno è stato poco studiato e, comunque, non sembra essere altrettanto importante.

### Resezione ileale

In queste condizioni, qualunque sia stata la causa, venendo a mancare il Tratto anatomico deputato al riassorbimento degli acidi biliari, la patogenesi della Diarrea da acidi biliari è evidente.

### TERAPIA DELLE DIARREE DA ACIDI BILIARI

Il trattamento di prima linea delle Diarree da acidi biliari è costituito dai prodotti sequestranti gli acidi biliari stessi.

– La sintesi epatica di acidi biliari è sufficiente per mantenerne una concentrazione intestinale adeguata all'assorbimento dei grassi.

In questa categoria di medicinali, in-

nanzi tutto si ricordi la **colestiramina**.

– Come noto, questo è un farmaco autorizzato per il trattamento delle ipercolesterolemie; può essere impiegato nella terapia della Diarrea da acidi biliari solo *off-label* (per impieghi diversi da quelli per i quali è stato autorizzato).

Come per tutti i farmaci *off-label*, prima della sua prescrizione, il medico deve ottenere il consenso informato scritto del paziente.

La risposta terapeutica correla bene con il risultato quantitativo del test SeHCAT.

– La colestiramina presenta – tuttavia – vari inconvenienti, in quanto è difficile individuare la dose ottimale per il singolo paziente; è piuttosto sgradevole, provoca rilevante sequestro di importanti vitamine liposolubili, interferisce con l'assorbimento di altri farmaci e provoca stipsi; l'aderenza del paziente alla terapia può essere scarsa.

Altri sequestranti degli acidi biliari che sembrano garantire meno effetti collaterali e maggiore aderenza sono il colestipolo (Colestid) e il colesevelam (Cholestagel, compresse, da 4 a 6/die in 1 o 2 somministrazioni).

– Entrambi non sono privi degli inconvenienti caratteristici della colestiramina, appartenendo alla stessa classe farmacologica.

### ENTEROSGEL®

Enterosgel® (polimetilsilossano poliidratato) è un enteroadsorbente con un eccellente profilo di sicurezza, usato da decenni in varie parti del mondo, anche in neonati e anziani.

Chimicamente, si tratta di un composto organosiliconico insolubile in acqua.

– Gli enteroadsorbenti hanno la caratteristica, una volta ingeriti, di transitare lungo il Tratto gastrointestinale, assorbendo determinate molecole, tossine, legando batteri ivi contenuti, senza tuttavia essere assorbiti dall'intestino, né entrare nel circolo ematico, né essere metabolizzati, per venire infine elimina-

ti immutati con le feci, trascinando con sé quanto si è a loro legato.

– In Europa e in Italia, Enterosgel® è autorizzato come presidio medico consigliato nel trattamento sintomatico della Diarrea acuta e cronica associate a Sindrome dell'Intestino Irritabile e della Diarrea funzionale.

Generalmente gli enteroadsorbenti non sono selettivi, mentre Enterosgel® ha un profilo di assorbimento particolare; pertanto, ha la capacità di assorbimento crescente con l'aumento del peso molecolare del soluto.

Questa caratteristica può essere vantaggiosa nel limitare un assorbimento indesiderato di piccole molecole come quelle di farmaci.

– Enterosgel® si è dimostrato sicuro anche per lunghi periodi di somministrazione e mostra interazioni trascurabili con farmaci e micronutrienti.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che Enterosgel® possiede un discreto potere di adsorbire gli acidi biliari.

– Uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco con placebo è stato condotto in un'ampia popolazione di pazienti affetti da Sindrome dell'Intestino Irritabile, variante diarroica, utilizzando Enterosgel® in monoterapia.

– Il risultato era valutato rispetto a una variabile primaria composta di risposta costituita da due fattori: dolore addominale e consistenza delle feci.

Il **37,4%** dei pazienti trattati con Enterosgel® hanno risposto, contro il **24,3%** dei pazienti trattati con placebo, con una significatività molto elevata ( $p = 0,002$ ); è stata registrata una risposta meno evidente sul dolore addominale.

È stato anche evidenziato un miglioramento statisticamente significativo a favore di Enterosgel® rispetto ad altri parametri considerati: frequenza delle evacuazioni, urgenza alvina e gonfiore addominale.

Lo studio è stato protratto in aperto con solo Enterosgel® ed è stato confermato il miglioramento dei pazienti, maggiore per quelli già trattati con Enterosgel®,

PZ	GENERE	ETÀ aa	COMORBIDITÀ	COLONSCOPIA	ESITO DEL TRATTAMENTO
MC	F	29	Tiroidite di Hashimoto (in terapia con levotiroxina)	Si: normale	R
AL	F	54	Pregressa Colite da <i>Clostridium difficile</i> guarita	Si: normale	R
FI	F	43	nessuna	Si: normale	R
FS	F	65	nessuna	No	R
ES	F	30	Intolleranza al lattosio; Tiroidite di Hashimoto (in terapia con levotiroxina)	No	R
BS	M	47	Steatosi epatica dismetabolica	No	R
CM	M	28	nessuna	No	R
CN	F	68	Steatosi epatica dismetabolica	No	M
GA	F	53	Colite ulcerosa (in terapia con mesalazina)	Si: Colite ulcerosa in remissione	M
PF	F	25	nessuna	No	M
CM	F	71	Malattia diverticolare del colon sinistro	Si: vedi comorbidity	M (scarsa aderenza alla terapia)
PT	F	72	Malattia diverticolare del sigma	Si: vedi comorbidity	M
TH	F	86	Ipotiroidismo (in terapia con levotiroxina)	No	M
OA	M	57	Sindrome dell'Intestino irritabile	Si: normale	M
CS	F	28	Intolleranza al lattosio (in dieta priva di lattosio)	Si: normale	I

TAB. 1

– Risultati del trattamento con Enterogel®: R = remissione (7 pazienti); M = miglioramento (7 pazienti); I = invariato (1 paziente).

ma anche di quelli che in precedenza avevano assunto il placebo.

– Enterogel® ha mostrato un profilo di sicurezza favorevole, con una bassa percentuale di pazienti che hanno presentato effetti collaterali, simile a quella dei controlli trattati con placebo.

► Conseguentemente, l'indicazione all'uso di Enterogel® nella Sindrome dell'Intestino Irritabile variante diarroica appare solidamente supportata.

La Diarrea funzionale è un'entità clinica ad alta prevalenza, attualmente tenuta disgiunta dalla Sindrome dell'Intestino Irritabile, ma che presenta molte analogie con essa; nella pratica clinica, è

spesso difficile distinguere nettamente le due condizioni.

– L'impiego di Enterogel® in questa patologia è da ritenersi consolidato.

Sulla base delle nozioni patogenetiche, dei dati sperimentali *in vitro* e degli studi clinici fino ad ora pubblicati, esiste il razionale all'estensione dell'uso di Enterogel® anche per altre Sindromi diarroiche da alterazione dell'omeostasi degli acidi biliari.

– La Diarrea post-colecistectomia è molto frequente, talvolta protratta per mesi o anni ed è un'altra condizione in cui Enterogel® può trovare indicazioni.

– **Avvertenza:** se il paziente dovesse assumere anche acido ursodesossicolico (come avviene in casi particolari) è necessario distanziare i due trattamenti in ore diverse della giornata; è consigliabile evitare l'acido ursodesossicolico a rilascio prolungato.

Nella Colite microscopica, in forme lievi o moderate, prima di intervenire con corticosteroidi, mesalazina o farmaci sequestranti gli acidi biliari, è utile proporre un ciclo di Enterogel®, quantomeno *ex adjuvantibus*, soprattutto se si considera che raramente si tratta di casi in cui è urgente intervenire.

– Anche nella Diarrea da Enterite da ra-

diazioni e nella Sindrome da sovraccrescita batterica nell'intestino tenue la terapia con Enterogel® può trovare un ruolo benefico.

### UTILIZZO DI ENTEROSGEL® IN UNA CASISTICA DI PAZIENTI AFFETTI DA DIARREA POST-COLECISTECTOMIA

Da una casistica personale di 211 pazienti cui è stato prescritto Enterogel® (in larga maggioranza per Sindrome dell'Intestino Irritabile variante diarroica o Diarrea funzionale), sono stati estrapolati **15 casi** in cui l'indicazione alla prescrizione è stata la diagnosi di **Diarrea cronica da acidi biliari post-colecistectomia**.

Lo studio è retrospettivo, basato sull'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti e degli esami di laboratorio e strumentali.

I criteri di risposta alla terapia sono stati quelli usualmente utilizzati per valutare l'efficacia di un trattamento antidiarroico come di seguito indicato.

- Diarrea **risolta** (completa remissione): non più di 3 scariche alvine al giorno (considerate nella norma), non urgenza defecatoria, feci formate.
- Diarrea **migliorata**: diminuzione di almeno il **50%** delle scariche alvine, isolati episodi di urgenza defecatoria, feci non sempre formate.
- Diarrea **invariata** o **peggiorata** (mancata risposta).

Otto pazienti erano stati sottoposti a colonscopia, in 5 risultata normale.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ai principali esami ematochimici e delle feci per escludere altre cause prevalenti di Diarrea e per confermare la diagnosi.

– L'età media dei 15 pazienti considerati era **50,4 anni** (25-86; DS = 18,9); **12 F** e **3 M**; questi dati riflettono la prevalenza della Colelitiasi nel genere femminile, nella nostra casistica particolarmente accentuata.

Sintomi gastrointestinali peggiori nel genere femminile, dopo colecistectomia, sono peraltro segnalati in letteratura. Il dato è del tutto coerente con l'atteso.

Il dosaggio medio di Enterogel® è stato di **35 g/die**, in 2 o 3 somministrazioni, in un range da 30 a 45 g (dosaggio consigliato dal produttore); 1 cucchiaino = 15 g.

– Abbiamo preferito evitare dosaggi più alti per non incorrere nel rischio di stipsi, segnalato per questo prodotto.

Il periodo di somministrazione è stato da un minimo di **4 settimane**, a **più mesi** (non è stato possibile precisare ulteriormente questo ultimo dato).

Non sono stati somministrati altri farmaci o prodotti con proprietà anti-diarroiche nel periodo di somministrazione di Enterogel®.

I probiotici sono stati sospesi.

– Le 3 pazienti con comorbidità Ipotiroidismo erano in terapia sostitutiva e risultavano eutiroidee.

– Le 2 pazienti con Intolleranza al lattosio seguivano dieta priva di lattosio; ciononostante, soffrivano di Diarrea.

– Le 2 pazienti con Malattia diverticolare del colon/sigma non presentavano complicazioni delle stesse e non assumevano farmaci per tali condizioni (né antibiotici, né mesalazina).

– La paziente con Colite ulcerosa assumeva cronicamente mesalazina, soffrendo tuttavia di Diarrea.

Come da prassi, è stato dettagliatamente illustrato ai pazienti il razionale del trattamento proposto ed è stato ottenuto il loro consenso informato.

### RISULTATI DELLA TERAPIA CON ENTEROSGEL® E CONCLUSIONI

Su **15** casi considerati si sono ottenute **7 remissioni** (risposte complete), **7 miglioramenti** (di cui 1 ha evidenziato scarsa aderenza al trattamento), e **1 mancata risposta** (sintomi invariati ma non peggiorati).

I dati clinici ricavati (**TAB. 1**) sembrano indicare che la presenza di comorbidità influisca negativamente sulla risposta al trattamento della Diarrea post-colecistectomia con Enterogel®.

Ad eccezione di un caso, l'aderenza e l'accettazione della terapia sono state ottime.

È lecito considerare che, aumentando il dosaggio di Enterogel® (come è stato proposto da alcuni Autori), si sarebbe potuta ottenere una risposta completa (remissione) laddove è stata parziale e un miglioramento nell'unico caso con sintomatologia invariata.

In tutti i casi la terapia con Enterogel® è stata ben tollerata e non sono stati rilevati effetti collaterali.

Seguendo le opportune avvertenze di somministrazione di Enterogel®, in particolare facendo attenzione a un adeguato distanziamento temporale dall'assunzione di farmaci per altre comorbidità, non sono stati osservati casi di interferenza con l'assorbimento intestinale di altri principi attivi (ad esempio levotiroxina, mesalazina), clinicamente rilevabili.

► In conclusione, Enterogel® si è rivelato efficace e sicuro per contrastare la Diarrea cronica da acidi biliari post-colecistectomia.

– Per analogia patogenetica, riteniamo che il suo utilizzo sia da prendere in considerazione e la sua indicazione estensibile anche ad altre condizioni patologiche di Diarrea da acidi biliari descritte in questo articolo. ■

### Bibliografia essenziale

- Camilleri M. – Bile Acid Diarrhea: Prevalence, Pathogenesis, and Therapy. *Gut and Liver* **2015**; 9: 332-339.
- Fani B. et Al. – Pros and Cons of the SeHCAT Test in Bile Acid Diarrhea: A More Appropriate Use of an Old Nuclear Medicine Technique. *Gastroenterol Res Pract* **2018**: 2097359.

- Farrugia A. *et Al.* – Postcholecystectomy diarrhoea rate and predictive factors: a systematic review of the literature. *BMJ Open* **2022**;12: e046172.
- Frosi A. – Iter diagnostico e gestione clinica delle diarree nell'adulto. *Il Bassini*, **2010**; 30: 47-53.
- Loscalzo J. *et Al.* – Harrison's Principles of Internal Medicine, **2022** Edition. Pag. 2461 (par.: Luminal phase of digestion).
- Howell C.A. *et Al.* – Enterosgel® for the treatment of adults with acute diarrhoea in a primary care setting: a randomised controlled trial *BMJ Open Gastroenterology* **2019**; 6: e000287.  
doi: 10.1136/bmjgast-2019-000287.
- Howell C.A. *et Al.* – Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel® for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs. *Scientific Reports* **2019**; 9:5629  
([www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)).
- Howell C.A. *et Al.* – Double-blinded randomised placebo-controlled trial of Enterosgel® (polymethylsiloxane polyhydrate) for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *I. Gut* **2022**; 71:2430-2438.
- Mottacki N. *et Al.* – Review article: bile acid diarrhoea – pathogenesis, diagnosis, and management. *Aliment Pharmacol Ther* **2016**; 43: 884-898.
- Shiha M.G. *et Al.* – High prevalence of primary bile acid diarrhoea in patients with functional diarrhoea and irritable bowel syndrome-diarrhoea, based on Rome III and Rome IV criteria. *EClinicalMedicine* 25 (**2020**) 100465.

### Riferimento bibliografico

FROSI A., FROSI G. – Enterosgel® nel trattamento della Diarrea da acidi biliari.

*La Med. Biol.*, **2024**/1; 17-24.

### autori

#### Dott. Alberto Frosi

- Specialista in Medicina Interna
- Specialista in Igiene e Medicina Preventiva
- Epatologo, Gastroenterologo

IRCCS Multimedica  
Via Milanese, 300  
I – 20099 Sesto San Giovanni (MI)

#### Dott. Giacomo Frosi

- M.Sc., PhD
- Ricercatore

Sogeti – Eurostat, Lussemburgo