

Racecadotril e diarrea: un farmaco nuovo, efficace e utile?

Roberta Ciambra*, Giovanni Simeone**, Antonella Stazzoni*, Maria Francesca Siracusano***

*Pediatria di famiglia AUSL Cesena; **Pediatria di famiglia AUSL 1 Brindisi; ***Pediatria di famiglia AUSL 5 Messina

Con la collaborazione del "Gruppo scenari" di *Quaderni acp*, coordinato da Maria Francesca Siracusano e Antonio Clavenna

Abstract

Racecadotril and diarrhea: is it a useful and efficacious medicine?

Racecadotril, a new treatment for acute diarrhea together with oral rehydration, is required by doctors and patients. Scientific literature has been analyzed in order to verify treatment's efficacy. Racecadotril, as shown by one meta-analysis and some clinical trials, reduces fecal output at 48 hours (primary outcome) and diarrhea duration. Regarding its use in primary health care practice, data coming from a trial with this kind of setting should be considered.

Quaderni acp 2008; 15(4): 171-174

Key words Gastroenteritis. Diarrhea. Racecadotril. Acetorphan

L'introduzione nella terapia della diarrea acuta di un nuovo farmaco, il racecadotril, da affiancare alla soluzione reidratante orale (SRO), per diminuire l'emissione di feci, risponde a una esigenza espressa da medici e pazienti. Abbiamo analizzato la letteratura per verificare l'efficacia del farmaco. Una metanalisi e i trial pubblicati dimostrano l'efficacia del farmaco rispetto al placebo in pazienti ospedalizzati nel ridurre sia l'output fecale a 48 ore (outcome primario) che la durata della diarrea. Per il suo uso nel paziente ambulatoriale andrebbe considerata la possibilità di avere dati da un trial effettuato in questo setting.

Parole chiave Gastroenterite. Diarrea. Racecadotril. Acetorphan

Scenario clinico

Viene in ambulatorio M., un bambino di 10 mesi, che da 24 ore presenta febbre, diarrea (15 scariche), associate a vomito (6-7 episodi). La madre riferisce che ha difficoltà a dargli la Soluzione Reidratante Orale (SRO) che è stata prescritta perché M. non riesce a bere, e ci chiede se è disponibile un farmaco che riduca le scariche di diarrea.

Background

La diarrea acuta causa oltre 3 milioni di decessi all'anno in bambini di età inferiore ai 5 anni, e rappresenta, unitamente alle infezioni respiratorie, la principale causa di mortalità infantile a livello mondiale. La perdita di acqua ed elettroliti dovuta a malassorbimento intestinale o ad aumentata secrezione induce disidratazione. Il trattamento della diarrea acuta considerato di prima scelta dall'OMS si fonda sulla reidratazione orale con soluzione glucosalina e sulla rialimentazione precoce che favorisce la ricostruzione dei villi grazie alla presenza di alimenti all'interno del tubo digerente [1]. Nonostante la sua comprovata efficacia, la

SRO è tuttavia una terapia sottoutilizzata, sia per la difficoltà di somministrazione in un bambino che spesso vomita o non ne gradisce la palatabilità, sia perché, pur essendo efficace sulla disidratazione, non modifica in modo clinicamente importante la durata della diarrea. L'effetto sull'output fecale (emissioni di feci) è ritenuto dall'OMS il principale criterio per concludere che un farmaco sia efficace nella diarrea acuta [2-3].

Spesso i bambini con diarrea vengono trattati con probiotici, per i quali invece non sono state prodotte prove convincenti di efficacia [4-5]. Vi è, quindi, la richiesta, e non solo da parte dei genitori, di un farmaco che riduca frequenza e quantità di emissioni di feci durante un episodio di diarrea acuta. Il racecadotril (acetorphan) è un profarmaco che, assunto e trasformato nel metabolita attivo, ha un'azione antisecretoria che si esplica attraverso l'inibizione dell'encefalinasina intestinale; l'aumento di encefaline che si determina nel tratto gastrointestinale riduce la secrezione di acqua ed elettroliti nel lume. Il farmaco, già diffuso in altri Paesi europei, viene commercializzato in

Italia con indicazione in bambini a partire dai 3 mesi. La sua introduzione ha stimolato la riflessione sulla sua efficacia e sulla sua utilità [6]. Ci siamo pertanto prefissi con questo scenario di mettere a disposizione dei pediatri un'analisi critica della letteratura, che li aiuti ad affrontare meglio il problema dell'efficacia clinica e del razionale di utilizzo.

La domanda

In un **bambino di 10 mesi con diarrea acuta** [POPOLAZIONE], il **trattamento con racecadotril** [INTERVENTO] **riduce la frequenza delle scariche di diarrea** [OUTCOME]?

Strategia di ricerca

Abbiamo effettuato su *Cochrane database* e *DARE* la nostra ricerca inserendo i termini **Mesh "Acetorphan" AND "Diarrhea"**. Su *DARE* troviamo una metanalisi di Szajewska H, et al. [7].

La ricerca su *PubMed* utilizzando la stringa di ricerca **("Diarrhea"[Mesh] OR "Gastroenteritis"[Mesh]) AND "acetorphan "[Substance Name]** e inserendo come **LIMITS: All child; 0-18 years, Randomized Controlled Trials** rintraccia 6 articoli, di cui tre pertinenti [8-10]; escludiamo dalla nostra analisi l'articolo di Cojocar B, et al. [8] perché si tratta di RCT non in cieco e senza gruppo di controllo e analizziamo i due RCT, in doppio cieco di Cézard JP, et al. [9] e di Salazar-Lindo E, et al. [10] e, naturalmente, la metanalisi.

Risultati

La metanalisi di Szajewska H, et al. [7] ha l'obiettivo di analizzare gli studi che indagano efficacia e sicurezza del racecadotril nel trattamento della diarrea. La ricerca dei trial è effettuata sui Database elettronici Medline, Embase, Cochrane Library (aprile 2007), e consultando le referenze bibliografiche degli articoli. Vengono inclusi nella metanalisi solo RCT. Tre RCT [8-10] ottemperano per

Per corrispondenza:

Maria Francesca Siracusano

e-mail: marsirac@fin.it

TABELLA 1: CARATTERISTICHE DEGLI STUDI ESAMINATI

Studio	Pazienti e Setting	Intervento	Outcome	Risultati
JP. Cezard, 2001 RCT in doppio cieco	172 bambini Età media: 12,8 mesi (range 3-48 mesi) 71 femmine e 101 maschi 13 centri ospedalieri Francia	Gruppo trattato (84) SRO + racecadotril 1,5 mg/kg in 3 dosi Gruppo placebo (82) SRO + placebo Per 5 giorni o fino a remissione diarrea	Primario output fecale a 48 ore in g/h Secondario • Output fecale a 24 ore • Na/K nelle urine • Durata della diarrea	Outcome primario: Analisi ITT in 166 pazienti. Output fecale inferiore nei trattati (p=0,001) con una diminuzione del 60% (IC 95%: 43-88) Outcomes secondari Output fecale a 24 ore: riduzione nei trattati (p =0,026) del 65% (IC 95% 44-95). Rapporto Na/K nelle urine < 1: 24% dei trattati e 53,3% dei controlli (p = 0,001). 50% dei pazienti positivi al rotavirus con una du- rata della diarrea di 6,9 h nei trattati rispetto a 36 h nei controlli (p=0,02)
E. Salazar-Lindo, 2000 RCT in doppio cieco	135 bambini maschi Età media: 13 mesi (range 3-35 mesi) Dipartimento Pediatria - Ospedale Nazionale di Lima, Perù	Gruppo trattato (68) SRO + racecadotril 1,5 mg/kg in 3 dosi Gruppo placebo (67) SRO + placebo	Primario Output fecale a 48 ore in g/kg Secondario • Output fecale totale • Durata della diarrea • Assunzione totale di SRO	Outcome primario Analisi ITT. Output fecale 48 h 92 g/kg nei trattati vs 170 g/kg placebo (p<0,001) (differenza media IC 95%: 40-116) Outcomes secondari Output fecale totale 157 g /kg nel gruppo trattato, 331 g nel placebo (p<0,001). Durata diarrea: la mediana è stata di 28 ore nei trattati senza dif- ferenze tra rotavirus po- sitivi e negativi; nei con- trolli è stata di 72 ore nei rotavirus positivi e di 52 nei rotavirus negativi (p<0,001). Assunzione totale di SRO: 430 ml nel gruppo trat- tato e 658 nel placebo in prima giornata (p<0,001)

gli Autori ai criteri di inclusione. Si tratta di una popolazione di 471 pazienti: bambini di età compresa tra 3 e 48 mesi. L'outcome primario è costituito dalla riduzione dell'emissione di feci a 48 ore (output fecale a 48 h), essendo questo il

tempo nel quale si ha una maggiore perdita di liquidi e un conseguente maggiore rischio di disidratazione. Vengono inoltre presi in considerazione i dati sulla durata della diarrea e sulla guarigione a cinque giorni. Gli studi analizzano i dati

con la differenza tra le medie (MD) [8-10]. Per potere stimare la "dimensione dell'effetto" nell'intera popolazione dei tre trial e combinare i risultati degli studi che negli articoli sono espressi in modo non omogeneo, gli Autori della metanalisi

si utilizzano la differenza standardizzata delle medie (pooled SMD). Questo consente di aggregare i dati di studi in cui lo stesso outcome viene espresso in modo differente e cioè output fecale in g/kg nello studio di Cézard e in g/h in quello di Salazar-Lindo (per approfondire la metodologia utilizzata nella metanalisi vedi *box a fianco*). La “pooled” SMD per tutti i pazienti arruolati nei trial indica che l’output fecale è significativamente minore nei pazienti trattati (-0,67; IC 95%: da -0,9 a -0,44). La guarigione a 5 giorni calcolata su 307 pazienti in cui questo outcome è stato valutato non ha però dato differenze statisticamente significative tra i trattati e i controlli. Per la durata della diarrea, Szajewska dichiara che “tutti gli RCT mostrano dati sulla durata della diarrea, tuttavia gli outcome riportati sono inconsistenti e inoltre un formale pooling dei dati non è possibile” [7]. Analizziamo ora i due studi che abbiamo selezionato (*tabella 1*). Il trial di Cézard confronta efficacia e tollerabilità del racecadotril rispetto al placebo [9]. Vengono arruolati 172 pazienti di entrambi i sessi, di età compresa tra 3 mesi e 4 anni (media 12,8 mesi) con diarrea acuta severa (almeno tre scariche di feci acquose da più di 72 ore), ricoverati in 13 ospedali francesi. È uno studio randomizzato in doppio cieco. L’outcome primario è l’output fecale nelle 48 ore calcolato in grammi per ora (g/h). Il peso delle feci viene calcolato ogni 12 ore, le urine raccolte a parte con il sacchetto. Outcome secondari sono l’output fecale nelle prime 24 ore, il rapporto Na+/K+ nelle urine e la durata della diarrea. Vengono registrati tutti gli effetti avversi. I pazienti vengono randomizzati a ricevere farmaco o placebo, in entrambi i casi somministrati sotto forma di polvere dello stesso aspetto e gusto in aggiunta alla soluzione reidratante somministrata a seconda della disidratazione per via orale o in vena. Il racecadotril è somministrato alla dose di 1,5 mg/kg/die in tre somministrazioni. I dati sono analizzati sia per ITT (Intention To Treat) che per protocollo (analisi per protocollo: solo i pazienti di cui erano disponibili tutti i dati per l’intera durata dello studio). All’inizio dello studio, 84 pazienti ricevono il farmaco e 82 il placebo; di questi 121 (58 con il racecadotril e 63 con placebo) completano la raccolta dei dati e

BOX: LA DIFFERENZA STANDARDIZZATA DELLE MEDIE: COS’È

L’utilizzo della differenza standardizzata delle medie (*Standardized Difference Mean, SMD*) è il metodo comunemente utilizzato nelle metanalisi per stimare la “dimensione dell’effetto” nel caso di studi che utilizzano come misura di esito variabili numeriche continue.

Per ciascuno studio preso in esame nella metanalisi la differenza tra le medie nel gruppo trattato e controllo viene pesata per il valore “pooled” (aggregato) della deviazione standard (DS) nel gruppo trattato e controllo (semplificando, una sorta di media delle due DS).

Facendo un esempio legato allo scenario, nel caso dello studio di Salazar-Lindo, la DS “pooled” è 111,44. Dividendo la differenza tra le medie (92-170 = -78) per 111,44 si ottiene il valore della SMD che è -0,70.

Perché utilizzare la SMD invece che la semplice differenza delle medie? I vantaggi sono due. Il primo è che questa misura tiene conto della dimensione dei campioni e della variabilità osservata in ciascuno studio (la differenza è pesata per la variabilità). Il secondo vantaggio è che dividendo la media per la DS l’unità di misura (presente sia al numeratore che al denominatore) scompare ed è perciò possibile confrontare studi che hanno misurato l’esito in maniera differente.

È il caso della metanalisi di Szajewska: Salazar-Lindo misura l’output fecale in g/kg, Cezard in g/h; la differenza delle medie è -78 g/kg in un caso e -6 g/h nell’altro, non confrontabili tra di loro. Le SMD possono essere, invece, confrontate e aggregate nella metanalisi. Uno dei limiti della SMD è che è poco utile dal punto di vista del clinico. Dallo studio di Salazar-Lindo si trae la conclusione che utilizzando il racecadotril ci si aspetta di ridurre l’output fecale a 48 ore di 0,78 g/kg. La SMD di 0,70 non mi fornisce, invece, alcuna informazione utile dal punto di vista pratico.

costituiscono la popolazione analizzata per protocollo. Tutti i risultati dello studio sono riportati in *tabella 1*. Per quanto riguarda l’outcome primario, l’output fecale nelle 48 ore è significativamente più basso nel gruppo dei trattati ($p=0,009$) rispetto ai controlli; la differenza stimata del trattamento mostra che l’output fecale con racecadotril è del 60% rispetto al placebo (IC 95%: 43-88). La guarigione a 5 giorni non mostra differenze tra trattati e controlli. La durata della diarrea, analizzata utilizzando le curve di Kaplan Meyer, in un sottogruppo di pazienti positivi al rotavirus, mostra una diminuzione nei pazienti trattati. Un rapporto Na+/K+ urinario inferiore a 1 (indice di disidratazione) è presente in un numero significativamente minore di pazienti in trattamento rispetto al placebo. Per quanto riguarda gli effetti avversi, sono segnalate due reazioni ascrivibili al trattamento, di cui uno di vomito con racecadotril e uno di eczema facciale con placebo.

Il trial di Salazar-Lindo [10] confronta l’efficacia del trattamento con racecadotril rispetto al placebo, in 135 bambini maschi peruviani, di età compresa tra 3 e 35 mesi, ricoverati in ospedale a Lima con diarrea nei precedenti 5 giorni ed emissione di feci liquide. Gli Autori

dichiarano di aver scelto di includere solo maschi nello studio per avere una minore contaminazione di feci e urina. Lo studio è randomizzato in doppio cieco. L’outcome primario è l’output fecale nelle 48 ore espresso in grammi per ora (g/kg). I pazienti ricevono il trattamento o il placebo sotto forma di polvere con identico gusto e aspetto, in aggiunta alla SRO. Il racecadotril è somministrato alla dose di 1,5 mg/kg/die; 68 bambini ricevono il trattamento, 67 il placebo. L’output fecale nelle 48 ore è più basso nei trattati ($p<0,001$) rispetto ai controlli con una differenza media del 46% (IC 95%: 40-116). Si considera terminata la diarrea quando i bambini hanno due emissioni consecutive di feci formate o nessuna emissione di feci per 12 ore. La durata media della diarrea è stata di 28 ore nel gruppo trattato senza differenze rispetto alla positività per rotavirus; nel gruppo controllo è stata di 72 ore nei pazienti rotavirus – positivi e 52 ore nei rotavirus – negativi. In 7 pazienti in trattamento e in 5 in placebo sono stati riscontrati effetti collaterali, e in quattro dei pazienti in racecadotril gli effetti collaterali sono stati attribuiti al trattamento.

Entrambi gli RCT hanno dichiarato la sponsorship dell’industria farmaceutica.

Conclusioni

D'accordo con le conclusioni degli Autori della metanalisi si può concludere che i pochi studi sull'efficacia della terapia con racecadotril nella popolazione pediatrica di pazienti ospedalizzati indicano che il trattamento è più efficace del placebo nel ridurre l'output fecale, che limita la durata della diarrea soprattutto nei pazienti positivi al rotavirus, mentre non ha effetto sul tasso di guarigione a cinque giorni [7].

La minore durata della diarrea ha anche l'effetto di diminuire la necessità di SRO, e dal punto di vista clinico questi effetti sono importanti.

L'uso ambulatoriale del farmaco non è stato valutato da nessun trial, e sarebbe auspicabile avere dati prima che possa essere inserito nella terapia routinaria della diarrea nei bambini non ospedalizzati.

È necessaria la sorveglianza degli effetti avversi del farmaco anche in considerazione del suo utilizzo in una patologia banale e controllabile.

Cosa abbiamo imparato

- ▶ Il racecadotril è a oggi il primo farmaco per la diarrea acuta di cui sia stata dimostrata l'efficacia utilizzando l'outcome raccomandato dall'OMS.
- ▶ Non si tratta di un farmaco che rimpiazza la SRO, che resta il cardine terapeutico della diarrea per la prevenzione e per la terapia della disidratazione il cui utilizzo andrebbe implementato.
- ▶ La sua efficacia è nelle prime 48 ore di malattia.
- ▶ Il suo uso ambulatoriale andrebbe riservato ai casi più gravi e necessita di ulteriori studi.

Bibliografia

[1] King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003;21;52:1-16.
 [2] Guarino A, Albano F, Guandalini S, for the ESPGHAN Working Group on Acute Diarrhea.

Oral rehydration solution: toward a real solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S2-12.
 [3] World Health Organization. The rational use of drugs in the management of acute diarrhoea in children. Geneva, Switzerland. World Health Organization, 1990.
 [4] Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003048.
 [5] Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Oct;33 Suppl 2:S17-25.
 [6] Fontana M. Il racecadotril. *Medico e Bambino* 2008;27:43-6.
 [7] Szajewska H, Ruszczyński M, Chmielewska A, Wiecek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:807-13.
 [8] Cojocaru B, Bocquet N, Timsit S, et al. Effect of racecadotril in the management of acute diarrhea in infants and children. *Arch Pediatr* 2002; 9:774-9.
 [9] Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001;120:799-805.
 [10] Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343:463-7.

ERRATA CORRIGE Nel numero 3 di *Quaderni acp*, a pagina 108, nell'articolo "La prescrizione antibiotica sistemica nella pratica ambulatoriale del pediatra di famiglia" è stata riprodotta erroneamente una seconda volta la figura 1, invece della figura 2 che qui pubblichiamo. Chiediamo scusa agli Autori e ai lettori.

FIGURA 2: DISTRIBUZIONE GENERALE E PER CLASSE DI ETÀ DEI DIECI PRINCIPI ATTIVI PIÙ PRESCRITTI

