

Racecadotril per la diarrea acuta nei bambini: una recente revisione sistematica con metanalisi

Gordon M, Akobeng A.

Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses

Arch Dis Child. 2016;101(3):234-40

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Revisione sistematica aggiornata mirata a verificare l'efficacia e sicurezza del racecadotril nel trattamento della diarrea acuta nei bambini.

Popolazione

7 trial clinici (RCT) riguardanti un totale di 1.112 bambini di età tra 1 mese e 10 anni. Criteri di selezione utilizzati:

- studi randomizzati controllati;
- soggetti di età compresa fra 3 mesi e 18 anni con diagnosi di diarrea acuta (definita come da 3 o più episodi di diarrea acquosa in un periodo di 24 ore entro le ultime 72 ore).

Sono state consultate le seguenti banche dati: Medline, Embase ed il registro Cochrane e Cochrane Inflammatory Bowel Disorder group Specialized Trials register.

Intervento

Terapia con racecadotril.

Controllo

Placebo (5 studi) o altri interventi (1 con pectina/caolino ed 1 con loperamide).

Outcome/Esiti

Outcome primario: la totale durata della sintomatologia diarroica in numero di giorni, come definito dai criteri iniziali d'inclusione.

Outcome secondari:

- numero degli episodi diarroici avvenuti nelle 48 ore dopo l'inizio del trattamento;
- tempo occorso per la risoluzione dei sintomi;
- la produzione di feci (gr/die) nelle prime 48 ore dopo il trattamento;
- l'uso di terapie concomitanti o alternative, come altri agenti antidiarroici;
- la necessità di ricovero ospedaliero;
- la durata della permanenza in ospedale;
- la manifestazione di eventuali eventi avversi.

Tempo

La ricerca su Medline dal 1966 al 23 febbraio 2015, su Embase dal 1974 al 23 febbraio 2015.

Risultati principali

Una metanalisi su tre studi con 642 pazienti rileva una significativa riduzione della durata dei sintomi nei pazienti trattati con racecadotril, rispetto a quelli con placebo (differenza media -53.48 h, IC 95% -65.64, -41.33, I² 95%). Una metanalisi di due studi con 405 pazienti ricoverati rileva una significativa riduzione della produzione di feci nelle prime 48 ore di trattamento con racecadotril, rispetto al gruppo trattato con placebo o a quello con nessun intervento (differenza media -149.99 g/kg, IC 95% -291, -8.87, I² 100%). Una metanalisi di cinque studi con 949 pazienti non mostra differenze significative degli effetti collaterali tra pazienti in terapia con racecadotril e quelli trattati con placebo (RR 0.99, IC 95% 0.73 - 1.34, I² 95%). Nello studio di confronto fra pazienti in terapia con racecadotril e pazienti con loperamide, la durata dei sintomi diarroici è simile (rispettivamente durata media di 10.7 h vs 8.8 h); mentre l'incidenza degli eventi avversi con il racecadotril è riferita come inferiore. Nel confronto fra racecadotril e caolino/pectina si registra un numero di episodi diarroici inferiore nei pazienti in trattamento con racecadotril (rispettivamente 8.88 versus 18.96 episodi); infine, i dati sulle reazioni avverse di racecadotril e placebo sono simili (media 0.99 eventi, IC 95% 0.73 - 1.34, I² 0%).

Conclusioni

Gli autori concludono che ci sono prove di una maggiore efficacia del racecadotril nel ridurre la durata della malattia diarroica e la quantità di feci prodotte in caso di diarrea acuta nei bambini. Il farmaco risulta inoltre sicuro e ben tollerato. La qualità delle prove e la forza di queste conclusioni sono inficcate dalla scarsità e dalla eterogeneità (I² 95%) dei dati e dal rischio di bias negli studi.

Altri studi sull'argomento

La ricerca ha individuato altre due recenti revisioni. La prima è del dicembre 2015 ad opera di autori cileni che utilizzano il motore di ricerca Epistemonikos che fa riferimento a 30 database [1]. Vengono identificate 5 revisioni sistematiche che includono complessivamente 9 RCT. Secondo il risultato della metanalisi il racecadotril probabilmente riduce la durata della diarrea acuta nei bambini senza effetti avversi (RR 2.08, IC 95% 1.80 - 2.41). La seconda è di autori messicani [2]. L'esito principale ricercato è la durata della diarrea confrontando trattamenti diversi. Il racecadotril, rispetto al placebo e ad altri adiuvanti, è migliore

nella gestione della durata della diarrea acuta nel bambino di età inferiore a 5 anni ($p < 0.0001$, I2 98.5%).

Che cosa aggiunge questo studio

L'aggiunta di racecadotril alla terapia con soluzioni reidratanti orali in caso di diarrea acuta nei bambini può ridurre la durata dei sintomi ed il volume delle feci. Dichiarò che il farmaco è sicuro e ben tollerato. Però le evidenze sono di bassa qualità e c'è un elevato rischio di bias negli studi selezionati.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la revisione è ben condotta. L'estrazione dei dati e la valutazione della qualità metodologica è stata realizzata da due revisori indipendenti. La qualità degli studi primari viene definita. In tutti gli studi sono presenti rischi di bias moderati o elevati. Solo 3 RCT, nei quali la sequenza della randomizzazione è stata generata dal computer sono stati considerati a basso rischio di bias, mentre 4 studi non hanno descritto in alcun modo la randomizzazione. 2 studi sono stati considerati a basso rischio di bias di selezione, mentre 5 studi non hanno descritto in modo corretto l'allocazione. 5 studi, effettuati in doppio cieco, sono stati considerati a basso rischio di bias per cecità dei partecipanti o del personale (performance bias). 5 studi che hanno riportato dati completi sono stati considerati a basso rischio di attrition bias. 6 studi sono stati considerati a basso rischio per segnalazioni selettive (reporting bias). Viene definita l'eterogeneità tra gli studi che risulta elevata (I2 95%), nonostante ciò gli autori conducono comunque la metanalisi.

Esiti: chiaramente descritti.

Conflitto di interesse: chi ha concepito e guidato lo studio ha ricevuto contributi (viaggi e borse di studio) da varie aziende, le quali però non paiono coinvolte in questa ricerca.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione è sovrapponibile a quella della nostra realtà operativa.

Tipo di intervento: la scarsa forza dei risultati della revisione non permette di trarre delle conclusioni per l'impiego in ambulatorio di tale farmaco. Le linee guida del 2014 dell'ESPGHAN indicano che il racecadotril può essere preso in considerazione nel trattamento della gastroenterite con forza di evidenza II e grado di raccomandazione B (GRADE: raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata) e concludono in modo ampiamente condivisibile che "Acute gastroenteritis is best managed using a few simple, well-defined medical interventions"; il racecadotril potrebbe avere dei benefici ma con costi aggiuntivi ed è da considerare un complemento alla terapia fondamentale che è la soluzione reidratante orale.

1. Sáez J, Cifuentes L. Is racecadotril effective for acute diarrhea in children? -First update. Version 2. Medwave. 2016 May 6 [revised 2016 May 24];16(Suppl2):e6438. doi:10.5867/medwave.2016.6438.

2. Gutiérrez-Castrellón B, Ortíz-Hernández AA, Llamosas-Gallardo B,

et al Efficacy of racecadotril vs. smectite, probiotics or zinc as an integral part of treatment of acute diarrhea in children under five years: A meta-analysis of multiple treatments Gac Med Mex. 2015;151(3):329-37.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Paolo Brutti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Franco Raimo, Mara Tommasi.

Glossario

Bias: indica un errore sistematico che si traduce in risultati distorti del processo di inferenza. Si può verificare a vari livelli e per vari motivi, ogni volta che tra i due o più gruppi studiati si producono delle differenze sistematiche nell'arruolamento (selection bias); nella somministrazione degli interventi, trattamenti o esposizioni (performance bias); nella proporzione dei soggetti persi di vista o comunque di esclusi dal trattamento (attrition bias); nella valutazione degli outcome, per misclassificazione, per differente attenzione nell'osservare, ecc (detection bias).

(Da: Buzzetti R., Mastroiaco P. Le prove di efficacia in pediatria. Milano 2000)

Eterogeneità: in una metanalisi l'eterogeneità indica l'esistenza di differenze tra gli studi. Può essere dovuta all'utilizzo di metodi statistici differenti nei vari studi (eterogeneità statistica) o al fatto che le valutazioni sono state effettuate su differenti tipi di pazienti, di trattamenti o di esiti (eterogeneità clinica). L'eterogeneità può rendere inaffidabile o inappropriata la combinazione quantitativa dei dati prodotti dai vari studi. Quando si sospetta l'esistenza di eterogeneità tra gli studi inclusi in una metanalisi (sospetto che può ricevere conferma da appositi test statistici) le ragioni di tale eterogeneità andrebbero sempre indagate. In caso di eterogeneità è consigliabile per l'analisi statistica l'utilizzo di modelli a effetti variabili (Da: Buzzetti R., Mastroiaco P. Le prove di efficacia in pediatria. Milano 2000). Test dell' I quadro (I^2): si tratta di uno dei test che possono essere utilizzati per valutare l'eterogeneità di una distribuzione statistica esistente tra i vari studi che si analizzano in una revisione sistematica. La presenza di una importante eterogeneità (ad esempio I^2 maggiore di 75%) può rendere difficile l'esecuzione o l'interpretazione di una metanalisi. Gli studi primari sono tanto più omogenei tra loro quanto più questo test si avvicina a zero.