

Il racecadotril

MASSIMO FONTANA

Struttura Complessa di Pediatria, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano

La riflessione su questo profarmaco, nuovo per il mercato italiano, ma già da tempo presente su altri mercati europei, contiene spunti di carattere fisiopatologico molto aggiornati (i meccanismi della diarrea da Rotavirus, a cui è connesso il meccanismo d'azione del prodotto; i meccanismi della disidratazione), di appropriatezza sperimentale (bilancio delle perdite, misurazione della diarrea in peso anziché in numero, valutazione del rapporto Na/K urinario), e naturalmente di farmaco-ecologia (efficacia, sicurezza, ragionevolezza d'impiego, costi). Un bilancio di lettura, e ragionevolmente anche di utilizzo pratico, positivi.

Da alcune settimane è stato messo in commercio, anche in Italia, un principio attivo, il *racecadotril*, indirizzato alla terapia farmacologica della diarrea acuta. In questo articolo vengono schematicamente riassunti alcuni elementi di riflessione, senza alcuna pretesa di voler esaurire tutte le informazioni disponibili e consigliando comunque la lettura integrale della documentazione esistente.

DI CHE COSA SI TRATTA

È noto praticamente "da sempre" che gli oppioidi (in primo luogo la morfina stessa e la codeina) hanno la stipsi tra i loro effetti collaterali: il tentativo di sfruttare questo "effetto indesiderato" a fini terapeutici ha prodotto, oltre trent'anni fa, il difenossilato e successivamente la loperamide.

Questo effetto antidiarroico è in gran parte mediato dalla stimolazione dei recettori μ degli oppioidi presenti nella parete intestinale, con conseguente inibizione della motilità intestinale e rallentamento della velocità di transito. Sebbene rara, la distensione

DRUG THERAPY OF ACUTE DIARRHEA: RACECADOTRIL

(Medico e Bambino 2008;27:43-46)

Key words

Racecadotril, Acute diarrhea, Intestinal secretion, Stool output

Summary

Racecadotril, through the competitive inhibition of enkephalinase, increases the activity of endogenous enkephalines and reduces the intestinal secretion in vitro and in animal models. Clinical trials showed its efficacy in acute diarrhea of adults and children. The most relevant finding is its ability to rapidly reduce the stool output. In this paper are briefly discussed the clinical indications and the safety profile of the drug.

addominale con un quadro di ileo paralitico, è uno dei possibili effetti indesiderati della loperamide.

I recettori μ sono anche i principali responsabili dell'effetto sedativo e della depressione respiratoria a livello del SNC: questo, unito alla maggior permeabilità della barriera emato-encefalica in età infantile, rende ragione delle complicanze neurologiche osservate nel bambino piccolo in corso di trattamento con loperamide, che hanno portato all'esclusione di questo farmaco al di sotto dei due anni di età¹.

È oggi ben nota l'esistenza di so-

stanze ("oppioidi endogeni") prodotte dall'organismo in condizioni fisiologiche ma soprattutto di stress. Un sottogruppo di questi, le encefaline, attraverso la stimolazione selettiva dei recettori δ , inibisce l'attività della adenilato-ciclasi, riducendo la concentrazione intracellulare di AMPc, e opponendosi quindi alla secrezione di acqua ed elettroliti nel lume intestinale. L'importanza dei recettori δ nella diarrea è accentuata dall'aumento (dimostrato nell'animale) della loro espressione a livello intestinale in corso di infiammazione dell'intestino stesso².

Ma le encefaline sono rapidamente inattivate in vivo ad opera di un enzima ubiquitario (encefalinasasi), cosicché il loro effetto antisecretivo si esaurisce in pochi minuti.

Racecadotril è un profarmaco che, dopo somministrazione orale, viene rapidamente idrolizzato al suo principio attivo (*thiorphan*) che è un potente inibitore dell'encefalinasasi. Il suo effetto finale è quindi quello di prolungare la vita media delle encefaline prodotte dall'organismo, ottenendo perciò una inibizione protratta della secrezione di acqua ed elettroliti nel lume intestinale³.

DIARREA E SECREZIONE INTESTINALE

Schematicamente si riconoscono due tipi principali di diarrea:

- *diarrea osmotica*, provocata dalla presenza nel lume intestinale di (piccole) molecole che richiamano acqua per effetto osmotico; queste molecole, a loro volta, possono essere fisiologicamente non assorbite da una mucosa normale (esempio tipico la diarrea da lattulosio) oppure il malassorbimento può essere il risultato di una lesione più o meno severa della mucosa;
- *diarrea secretiva*, provocata da molecole (per lo più enterotossine batteriche, il cui prototipo è la tossina colerica, ma anche molte molecole endogene quali il peptide intestinale vasoattivo, la prostaglandina E2 ecc.) che agiscono su una mucosa integra, attivando mediatori intracellulari (per lo più nucleotidi ciclici e ioni calcio) che inibiscono il riassorbimento di sodio e acqua e stimolano la secrezione di cloro.

La più comune diarrea dell'infanzia, cioè quella da Rotavirus, è sempre stata considerata il prototipo di diarrea osmotica da lesione della mucosa, e in effetti i Rotavirus infettano e provocano l'apoptosi soprattutto degli enterociti maturi del terzo distale del villo, cioè proprio le cellule che hanno la massima espressione delle attività "nobili", specificamente delle disaccaridasidasi⁴. In realtà, l'esperienza ha dimostrato che, sebbene questo sia un fenomeno

reale (ad esempio, nella diarrea da Rotavirus aumenta la presenza di sostanze riducenti nelle feci), il suo impatto clinico è molto modesto, prova ne sia che né la rialimentazione precoce né la precoce reintroduzione del lattosio peggiorano significativamente l'andamento della diarrea^{5,6}.

Che in realtà non fosse solo un problema di diarrea osmotica lo suggerivano già vecchie osservazioni sulla concentrazione fecale di elettroliti: nella diarrea da Rotavirus si misurano infatti concentrazioni di 40-60 mEq/l che, sebbene inferiori a quelle del paziente con colera, sono comunque largamente superiori a quelle delle feci normali (20-30 mEq/l), indicando che anche nella diarrea da Rotavirus vi è una componente di tipo secretivo⁷.

Nell'ultimo decennio si sono accumulate numerose evidenze che indicano che anche i Rotavirus sono potenti induttori di secrezione intestinale. Il meccanismo più studiato è quello mediato da una proteina non strutturale (NSP4 - definita, forse un po' impropriamente "enterotossina"), che agisce sia sulle cellule direttamente infettate dal virus sia, con effetto paracrino, anche su cellule più o meno distanti. Sebbene la NSP4 agisca piuttosto attraverso la liberazione intracellulare di ioni calcio che non attraverso l'aumento di AMPc, esistono certamente diversi altri meccanismi che iniziano solo ora ad essere esplorati; solo per citarne alcuni, l'attivazione del sistema nervoso enterico, la produzione di prostaglandina E2, la produzione di ossido nitrico^{8,9}.

Queste osservazioni spiegano bene perché i Rotavirus siano in grado di provocare una abbondante perdita fecale (output) di acqua ed elettroliti con rapida disidratazione. Peraltro, qualunque sia la causa della diarrea acuta, la disidratazione è la sua principale, se non unica causa di "vera" morbilità e quindi circa l'unica cosa di cui dobbiamo preoccuparci nel bambino con diarrea. D'altra parte, quella della disidratazione è una "partita" che si gioca nelle prime fasi della malattia e non a caso le raccomandazioni internazionali pongono al centro dell'intervento la correzione rapida della disidratazione (50-100 ml/kg in 3-4 ore nei casi lievi-mo-

derati)¹⁰. Di fatto, è ben difficile che compaia una disidratazione significativa dopo i primi 2-3 giorni di malattia.

EFFICACIA CLINICA

Per brevità, non citiamo i lavori che dimostrano l'efficacia di racecadotril nell'animale con diarrea indotta artificialmente (tossina colerica, olio di ricino) e neppure gli studi clinici condotti sull'adulto (che hanno comunque coinvolto oltre 1400 soggetti).

In campo pediatrico sono disponibili due studi randomizzati, controllati contro placebo, in doppio cieco, alla dose standard di 1,5 mg/kg ogni 8 ore. Entrambi sono stati pubblicati su riviste eccellenti ma, soprattutto, entrambi si caratterizzano per il fatto di avere quale end-point principale l'output fecale (correttamente inteso come peso delle feci emesse) nelle prime 48 ore di trattamento. Da quanto detto sopra, questo dovrebbe essere il principale, se non unico end-point di qualsiasi studio sul trattamento della diarrea. È appena il caso di ricordare che gli studi condotti negli anni '80 sulla composizione ottimale della ORS (gran parte dei quali sotto l'egida dell'OMS) erano appunto centrati su questo indicatore.

Nel primo lavoro¹¹, che ha coinvolto 135 bambini peruviani (solo maschi per poter meglio separare feci da urine) di 3-35 mesi, il gruppo trattato con racecadotril ha avuto un output fecale medio di 97 g/kg/48 h, contro i 170 del gruppo placebo (-45%, $p < 0,001$). Ricordiamo che un output fecale di 170 g/kg in 48 ore conduce, in assenza di introito e anche tralasciando le perdite non intestinali, a una disidratazione del 17%.

Nel secondo lavoro¹², su 172 bambini francesi fra 3 mesi e 4 anni (media 12,8 mesi), nel gruppo trattato vi è stato un output fecale medio di circa 430 g nelle prime 48 ore, contro i circa 720 g del gruppo che riceveva il placebo (-40%, $p < 0,005$). Purtroppo, il diverso modo di esprimere l'output non consente un diretto confronto tra i due trial; tuttavia, considerando il peso medio dei bambini studiati, possiamo approssimativamente stimare questo out-

put in 50 e 78 g/kg/48 h, rispettivamente. Questo suggerisce che il farmaco è efficace anche in presenza di una diarrea meno severa di quella dei bambini peruviani.

Di particolare interesse nel lavoro francese è l'aver incluso, tra gli end-point secondari, anche il rapporto Na/K sulle urine; la diminuzione di questo rapporto (dal normale 2-3 fino a meno di 1) è indice di iperaldosteronismo secondario a disidratazione¹³ (a giudizio di chi scrive, questo semplicissimo indicatore meriterebbe un utilizzo ben più ampio nei nostri Ospedali). Dopo 48 ore di trattamento, un rapporto inferiore a 1 era presente nel 24% dei bambini con racecadotril, ma ben nel 53% di quelli con placebo, a indicare che il trattamento ha ridotto significativamente la gravità della disidratazione o, specularmente, ha consentito una reidratazione più rapida.

In entrambi i lavori l'efficacia del farmaco era mantenuta anche nel sottogruppo di bambini con diarrea da Rotavirus e in entrambi si rileva (come era prevedibile, stante la riduzione delle perdite fecali) una significativa minor assunzione di ORS.

Sebbene molto meno rigoroso dal punto di vista metodologico (non in cieco, randomizzazione "alternata" ecc.) è interessante un altro studio francese che ha rilevato la frequenza di ricorso a una seconda visita (in Pronto Soccorso o dal curante) in bambini (3 mesi-3 anni) che, dopo un primo accesso al Pronto Soccorso, erano rinviiati a domicilio con ORS + racecadotril o con sola ORS. Una seconda visita è stata richiesta dal 10% dei bambini con racecadotril contro il 27% degli altri ($p < 0,05$); 2/76 dei primi, contro 8/78 dei secondi, hanno poi necessitato un breve ricovero per reidratazione ev¹⁴.

Da ultimo, segnaliamo un altro studio francese, multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, che ha confrontato racecadotril con loperamide in bambini grandicelli (2-10 anni) trattati ambulatoriamente per diarrea acuta. L'efficacia dei due farmaci si è dimostrata sovrapponibile (numero di scariche e durata della diarrea), ma tra i bambini trattati con loperamide vi è stata una maggior frequenza di eventi

avversi (22% contro 11%). In realtà, la gran parte di questi era di lieve entità, essendo prevalentemente rappresentata da stipsi (definita come assenza di scariche per 24 ore).

SICUREZZA

Trattandosi di un farmaco destinato a una patologia "banale", quale è la diarrea acuta nei Paesi ricchi, è richiesto un altissimo profilo di sicurezza. L'esperienza con loperamide focalizza l'attenzione dei pediatri sui possibili effetti centrali di un farmaco che interagisce con i recettori degli oppioidi. Da questo punto di vista, gli studi sull'adulto non segnalano alcun effetto indesiderato, né è stato dimostrato un effetto del racecadotril sui test di vigilanza in volontari sani. La somministrazione di 260 mg/kg/die a cavie neonate (58 volte la dose consigliata nel bambino) non ha prodotto segni di tossicità neurologica^{15,16}.

Gli eventi avversi riportati negli studi clinici pediatrici sopra citati sono generalmente rari e modesti e con frequenza comparabile a quella osservata nei gruppi di controllo. In particolare, nel lavoro peruviano sono segnalati 2 bambini (su 68) che non hanno corretto una lieve ipopotassemia che era presente all'ingresso, e uno che ha presentato un ileo transitorio dopo aver evacuato 29 scariche prima dell'inizio del trattamento. Lo studio francese attribuisce al trattamento solo un caso di persistenza di vomito moderato.

Pur mancando (come peraltro per la maggior parte dei farmaci pediatrici) studi specificamente mirati sulla sicurezza (che, stante la rarità degli eventi avversi, dovrebbero coinvolgere parecchie migliaia di soggetti), ricordiamo che il fatto di arrivare buoni ultimi ci consente di avvalerci dell'esperienza altrui. Infatti, il racecadotril è in commercio da 1-4 anni in 14 Paesi dell'America Latina, e da 2-7 anni in 7 Paesi europei, tra cui Francia, Germania e Spagna. In particolare, è in commercio dal 2000 in Francia, che possiede uno dei migliori sistemi di farmacovigilanza pubblica in Europa, senza che siano segnalati significativi eventi avversi.

RIFLESSIONI FINALI

Il racecadotril rappresenta la prima vera novità degli ultimi 30 anni nel campo della terapia farmacologica della diarrea acuta. È il risultato di una linea di ricerca innovativa, che tende a potenziare l'effetto di sostanze fisiologicamente prodotte dall'organismo, anziché introdurre di nuove, ed è probabile che sarà seguito da ulteriori molecole. È anche, dopo decenni, il primo farmaco per cui sia stata dimostrata la capacità di intervenire sull'elemento centrale della diarrea, cioè l'output fecale (sempre inteso come peso di feci); incidentalmente, a conoscenza dell'Autore, questo effetto non è mai stato dimostrato per nessun probiotico. Peraltro le considerazioni da porsi circa il suo impiego su larga scala ("quotidiano") sono diverse.

Certamente la principale è se ne abbiamo bisogno. Dal punto di vista clinico, la disponibilità di un farmaco che, riducendo le perdite fecali nelle fasi precoci di malattia, riduce il volume di ORS necessario alla reidratazione è senz'altro interessante, soprattutto nel lattante in cui la difficoltà a somministrare la ORS è in genere ritenuta (a ragione o a torto, non vogliamo entrare qui nel merito) il maggior ostacolo per una gestione ambulatoriale. Dal punto di vista della sanità pubblica è invece meno chiaro se il suo impiego possa contribuire a ridurre i costi della diarrea. Sebbene il lavoro francese sulla frequenza di seconde visite sia incoraggiante, mancano lavori che abbiano indicatori economici (soprattutto il tasso di ricovero) tra gli end-point.

Nella realtà italiana, in particolare, non sembra che le caratteristiche cliniche della malattia influenzino più che tanto il tasso di ricovero o il lavoro perso dal genitore^{17,18}. Sembra comunque di poter affermare che, nelle mani di un pediatra (o di un Ospedale) che già operino in modo "virtuoso", questo farmaco possa effettivamente rappresentare un vantaggio per alcuni pazienti.

Probabilmente non per tutti: ricordando che il rischio maggiore di disidratazione severa si ha sotto l'anno di età¹⁹ e che la mortalità per diarrea nei Paesi ricchi è pressoché confinata a

Farmacoriflessioni

questa stessa fascia di età²⁰, possiamo immaginare che siano i bambini piccoli (sotto l'anno? sotto i 18 mesi?) a poterne trarre il massimo beneficio. Inoltre, sebbene il farmaco sia autorizzato in Italia a partire dal terzo mese, volendo stare "sul lato prudente" e considerando che la diarrea fra 3 e 6 mesi è rarissima e che quasi sempre viene comunque trattata in Ospedale, potremmo pensare di limitarne l'uso ambulatoriale a partire dal sesto mese.

Ancora, proprio per il fatto che il principale punto di forza del farmaco sta nella sua efficacia nelle fasi più critiche di malattia, cioè nelle prime 48 ore, e in omaggio al principio per cui un farmaco va impiegato solo finché è indispensabile, è probabile che la sua somministrazione possa essere limitata ai primi 2-3 giorni. Da questo punto di vista, il suggerimento, presente nel materiale pubblicitario attualmente in distribuzione, di proseguirlo fino all'evacuazione "di due scariche formate" sembra eccessivo.

Nella pratica quotidiana non va trascurato il fatto che, essendo il costo di una confezione praticamente uguale a quello di una confezione di ORS ed es-

sendo entrambi totalmente a carico del paziente (a differenza di altri Paesi, ad esempio la Francia, in cui entrambi sono - giustamente - rimborsati dal Servizio Sanitario), si viene di fatto a raddoppiare il costo diretto del singolo episodio di diarrea. Pur essendo questo costo molto modesto (complessivamente intorno a 20-25 euro), vi sono segnalazioni che suggeriscono che, in situazioni in cui la famiglia è costretta a limitare la spesa, viene per lo più preferito il "farmaco" (qualunque esso sia) perché percepito più "tecnologico" e quindi più "efficace" rispetto alla "banale" ORS. Questo aspetto andrà quindi sempre sorvegliato, soprattutto in presenza di famiglie in condizioni economiche disagiate.

Da ultimo, ricordiamo che ci sono voluti circa 10 anni prima che ci si accorgesse degli effetti neurologici della loperamide. È ben vero che la farmacovigilanza era, a quei tempi, praticamente inesistente e che il racecadotril ha già alle spalle una larghissima esperienza internazionale (nella sola Francia sono stati venduti oltre 9 milioni di confezioni pediatriche). Ciò non toglie che ogni pediatra deve comunque sentirsi responsabilizzato a farne un utilizzo oculato e a rilevarne, attraverso i canali istituzionali oggi ben disponibili, gli eventuali eventi avversi che avesse occasione di incontrare. Come, peraltro, bisognerebbe fare sempre.

Indirizzo per corrispondenza:

Massimo Fontana
e-mail: massimo.fontana@unimi.it

Bibliografia

1. WHO. The treatment of diarrhoea. A manual for physicians and other senior health workers. http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/I_SBN_92_4_159318_0.pdf
2. Pol O, Palacio JR, Puig MM. The expression of d- and k-opioid receptor is enhanced during intestinal inflammation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:455-62.
3. Farthing MJG. Enkephalinase inhibition: a rational approach to antisecretory therapy for acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 6:1-2.
4. Boshuizen JA, Reimerink JH, Korteland-van Male AM, et al. Changes in small intestinal ho-

meostasis, morphology, and gene expression during rotavirus infection of infant mice. *J Virol* 2003;77:13005-16.

5. Sandhu B, Isolauri E, Walker-Smith JA, et al. Early feeding in childhood gastroenteritis. *JP-GN* 1997;24:522-7.

6. Brown KH, Peerson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhoea: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 1994;93:17-27.

7. Molla AM, Rahman M, Sarker SA, Sack DA, Molla A. Stool electrolyte content and purging rates in diarrhoea caused by Rotavirus, enterotoxigenic *E. coli*, and *V. cholerae* in children. *J Pediatr* 1984;98:835-8.

8. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic Rotavirus infection. *J Virol* 2004;78:10213-20.

9. Borghan MA, Mori Y, El-Mahmoudy AB, et al. Induction of nitric oxide synthase by Rotavirus enterotoxin NSP4: implication for Rotavirus pathogenicity. *J Gen Virol* 2007;88:2064-72.

10. Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children. *MMWR* 2003;52:1-16.

11. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhoea in children. *N Engl J Med* 2000;343:463-7.

12. Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhoea in children. *Gastroenterology* 2001;120:799-805.

13. Murtaza A, Zulfiqar I, Khan SR, Lindblad BS, Aperia A. Regulation of serum sodium in dehydrated and orally rehydrated infants. Influence of age and of purging rates. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:424-30.

14. Cojocaru B, Bocquet N, Timsit S, et al. Effet du racecadotril sur le recours aux soins dans le traitement des diarrhees aiguës du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pediatr* 2002;8:774-9.

15. Turck D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 (Suppl 6):27-32.

16. Duval-Hliah Y, Berard H, Baumer P, et al. Effects of racecadotril and loperamide on bacterial proliferation and on the central nervous system of the newborn gnotobiotic piglet. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 (Suppl 6):9-14.

17. Fontana M, Federico P, Santucci S. Il ricovero pediatrico in Lombardia: cause, variabilità e possibile inappropriatazza. *Medico e Bambino* 2007;26(8):520-6.

18. Fontana M, Zuin G, Pancheri P, Fusco FC, Lambertini A, Berni Canani R, and SIGEP Working Group on Intestinal Infections. Costs associated with outpatient diarrhoea in infants and toddlers: a nationwide study of the Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *Dig Liv Dis* 2004;36:523-7.

19. Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, Manna B, et al. Risk factors for development of dehydration in young children with acute watery diarrhoea: a case-control study. *Acta Paediatr* 1995;84:160-4.

20. Kilgore P, Holman RC, Clarke MJ, Glass RI. Trends of diarrheal disease-associated mortality in US children, 1968 through 1991. *JAMA* 1995;274:1143-8.

MESSAGGI CHIAVE

□ Il racecadotril è un profarmaco, inibitore delle encefalinasi, che consente agli oppioidi endogeni, encefaline intestinali, di esercitare la loro azione antisecretiva e quindi antidiarroica.

□ Classicamente la diarrea da Rotavirus era considerata un modello di diarrea osmotica, da malassorbimento per lesione mucosale; in realtà è anche e soprattutto una diarrea di tipo secretivo, capace di indurre rapidi e severi effetti di disidratazione.

□ Nelle sperimentazioni controllate su bambini il racecadotril ha dimezzato l'output fecale, ha protetto il bilancio sodico (rapporto urinario Na/K prevalentemente >1) e nella pratica corrente ha dimezzato anche il numero dei ritorni al Pronto Soccorso.

□ In Francia, dove il farmaco è in uso dal 2000, la farmacovigilanza pubblica non ha registrato nessun effetto avverso significativo.