

Racecadotril (Tiorfan®)

ABSTRACT: In June 2004, racecadotril (Tiorfan®) got the approval for severe acute diarrhea in children older than 3 months for the German market. Racecadotril is the first enkephalinase inhibitor with antisecretory and antidiarrheal actions. The pro-drug is rapidly hydrolyzed to the enkephalinase inhibitor thiorphan, leading to increased levels of endogenous opioids (enkephalins) which, in turn, leads to decreased secretion of water and electrolytes (anti-secretory) in the intestine. Three studies that compared racecadotril with placebo showed that racecadotril significantly lowers stool weight and frequency and median duration of diarrhea.

Abstrakt: Seit Juni 2004 ist in Deutschland Racecadotril (Tiorfan®) zur oralen Behandlung schwer wiegender akuter Diarrhöen bei Kindern ab dem 3. Lebensmonat zugelassen. Racecadotril ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse, den Enkephalinase-Antagonisten mit antisekretorischer und antidiarrhoischer Wirkung. Als Prodrug wird es schnell zum Enkephalinaseinhibitor Thiorphan hydrolysiert. Hieraus ergibt sich eine erhöhte Enkephalinkonzentration, was zur Abnahme der Flüssigkeits- und Elektrolytsekretion führt. In drei Studien, die Racecadotril mit Placebo verglichen, zeigte sich ein signifikant geringeres Stuhlgewicht, eine geringere Stuhlfrequenz sowie eine geringere mittlere Dauer der Erkrankung.

Pathogenese der akuten Diarrhö

Die WHO definiert die akute Diarrhö als das Ausscheiden von flüssigem oder halbflüssigem Stuhl mit mindestens 3 Episoden in 24 Stunden. Das Hauptproblem bei Durchfallerkrankungen ist ein starker Flüssigkeits- und Elektrolytverlust, der gerade für Kinder und ältere Menschen eine Gefahr darstellen kann. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten lassen sich 4 Formen von Durchfallerkrankungen unterscheiden:

1. osmotisch bedingter Durchfall (z.B. nach Glaubersalzeinnahme)
2. sekretorisch bedingter Durchfall (z.B. eine infektiöse Gastroenteritis durch Bakterien oder Viren)
3. entzündlicher Durchfall mit gesteigerter Permeabilität der Darmschleimhaut (z.B. Colitis ulcerosa)
4. gestörte Darmmotilität (z.B. Colon irritabile)

Bei Kindern ist der sekretorisch bedingte Durchfall die häufigste auftretende Form. Der Grund hierfür liegt in einem gestörten Gleichgewicht zwischen Sekretion und Resorption in der Darmschleimhaut, welches auf Grund der Einwirkung von Toxinen, Bakterien oder Viren zustande kommt. Die wichtigsten Durchfallerreger im Kindesalter sind sowohl Viren (z.B. Rotaviren, Adenoviren) als auch Bakterien (z.B. Salmonellen, enterotoxische E.coli, Shigellen). Häufigste Erreger bei Kindern unter 2 Jahren sind Rotaviren.

Therapie der akuten Diarrhö

Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei pädiatrischen Durchfällen stellt die orale Rehydratation mit zügigem Nahrungsaufbau dar. Laut den Leitlinien der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie (GPGE) genügt hierfür in den meisten Fällen die orale Gabe einer Glukose/Elektrolyt-Trinklösung, wobei sich die im Einzelfall zuzuführende Menge nach dem Ausmaß der Dehydratation richtet. Das jeweilige Vorliegen des Dehydratationsgrades lässt sich bei Kindern an einigen Merkmalen festmachen. Eine mittelschwere Dehydratation zeigt sich durch trockene Schleimhäute, eine verminderte Urinmenge, eine reduzierte Grundspannung der Haut sowie durch einen leicht beschleunigten Puls.

Weiterhin standen bislang Motilitätshemmer (Loperamid), Adsorbentien (z.B. Pektin, med. Kohle) und Probiotika (z.B. Laktobazillen, Hefen) therapeutisch zur Verfügung. Laut Leitlinien der GPGE sind diese bei einer unkomplizierten Gastroenteritis jedoch nicht empfehlenswert, weil es zur verzögerten Ausscheidung von Pathogenen (Motilitätshemmer), zu eventuellen Wechselwirkungen mit vielen anderen Arzneistoffen (Adsorbentien) oder zu einem zu langsamen Wirkungseintritt (Probiotika) kam. Somit war es das Ziel, nach einer Arzneistoffklasse zu suchen, die die Hypersekretion bei Durchfall vermindert, ohne die Darmmotilität zu beeinflussen. Die Dauer und jeweilige Menge des Wasser- und Elektrolytverlustes sollte begrenzt werden, ohne die Selbstreinigung des Darms zu beein-

flussen. Eine solche Wirkstoffklasse stellen die im Folgenden vorgestellten Enkephalinaseinhibitoren mit Racecadotril als erstem Vertreter dar.

Wirkungsmechanismus Racecadotril

Bei einer Infektion mit Durchfallerregern kommt es über Entzündungsmediatoren vermittelt zu einer Aktivierung der Adenylatzyklase. Diese bewirkt einen Anstieg zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) mit der Folge einer Sekretionssteigerung von Wasser und Elektrolyten. Enkephaline sind endogene Neuropeptide, die in großen Mengen in den Enterozyten des Verdauungstraktes auftreten. Sie spielen bei Durchfallerkrankungen eine entscheidende Rolle, indem sie durch Aktivierung von δ -Rezeptoren die Konzentration des zyklischen Adenosinmonophosphates (cAMP) reduzieren. Dies führt zu einer Verringerung der Sekretion von Wasser und Elektrolyten. Racecadotril gehört nun als erster Vertreter zu einer Gruppe neuer Arzneistoffe, die selektiv die Enkephalinase inhibieren und somit zu einem Anstieg der Enkephalinkonzentration führen. Dies führt zu einer vermehrten Stimulation der δ -Opioid-Rezeptoren in der Darmwand. Die Wirkung von Racecadotril tritt bereits nach 30 Minuten ein. Der maximale Effekt zeigt sich bei einmaliger Gabe nach ca. 2 Stunden, wobei die Dauer der Hemmung 8 Stunden beträgt. Die Ausscheidung aktiver Metabolite findet größtenteils über den Urin statt. Es ist **lediglich dann indiziert**, wenn eine orale Rehydratation nicht ausreicht, den klinischen Zustand zu kontrollieren. Ebenfalls nicht angewendet werden darf Racecadotril bei antibiotikaassoziierter und chronischer Diarrhö sowie bei Säuglingen unter 3 Monaten. Eventuelle Wechselwirkungen von Racecadotril mit anderen Arzneistoffen sind bisher nicht bekannt.

Cézard et al. (3) untersuchten in einer doppelblind randomisierten und placebokontrollierten Studie an 172 Kindern im Alter zwischen

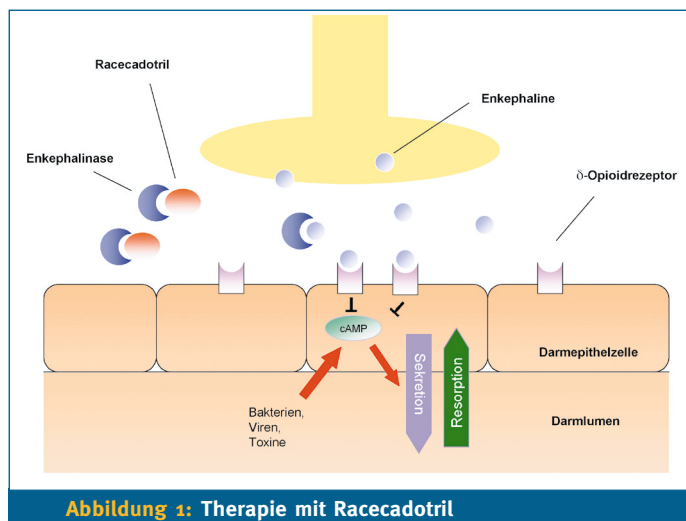


Abbildung 1: Therapie mit Racecadotril

Abbildungen: C. Glandorff, Pharmazeutische Zeitung; Foto: C. Glandorff

3 Monaten und 4 Jahren die Wirkung von Racecadotril zusätzlich zu einer Rehydratation. Alle Kinder litten an schweren akuten Durchfällen, die eine Krankenhausaufnahme notwendig machten. Die Patienten erhielten 3-mal täglich 1,5 mg Racecadotril pro Kilogramm Körpergewicht (n=89) oder Placebo (n=83). Die maximale Behandlungsdauer betrug hierbei 5 Tage. Racecadotril senkte hierbei die auf das Körpergewicht bezogene Stuhlmenge gegenüber der Placebogruppe signifikant um etwa 40%, unabhängig davon, welcher Erreger die Durchfälle verursachte. Racecadotril führte dazu, dass sich über 80% der Rotavirus-positiven Patienten binnen 24 Stunden erholten. 50% der Patienten waren bereits nach 6,9 Stunden wieder beschwerdefrei; der größte Anteil der Kontrollgruppe erholte sich ebenfalls, jedoch dauerte die Rehydratationsphase ca 1,5 Tage länger.

Therapeutische Anwendung

Das Anwendungsgebiet für Racecadotril ist die ergänzende symptomatische Behandlung der akuten Diarrhö bei Säuglingen (älter als 3 Monate) sowie Kindern. Die Anwendung erfolgt gemeinsam mit einer oralen Rehydratation und üblichen unterstützenden Maßnahmen, sofern diese nicht ausreichend den klinischen Zustand kontrollieren. Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem jeweiligen Körpergewicht und beträgt 1,5 mg/kg Körpergewicht pro Einnahme, 3-mal täglich. Die Behandlungsdauer betrug in klinischen Studien 5 Tage und soll bis zum Auftreten von zwei normalen Stuhlgängen fortgesetzt werden. Als Nebenwirkungen traten Erbrechen und Fieber sowie gelegentlich Hypokaliämie, Ileus und Bronchospasmus auf. Eine Anwendung ist auf Grund des niedrigen Erprobungsgrades nur in begründeten Ausnahmefällen indiziert. Präklinische Daten zur Sicherheit geben Hinweise auf bisher nicht ausreichend geklärte neurologische Wirkungen wie z.B. die Verstärkung eines antikonvulsiven Effektes von Phenytoin. Somit sind eventuelle Folgen für Säuglinge nicht genügend abschätzbar.

Fazit

Racecadotril stellt bei Kindern im Alter von 3 bis 35 Monaten eine neue Therapie zur ergänzenden Behandlung akut wässriger Durchfälle dar, sofern in begründeten Einzelfällen die übliche Behandlung durch Rehydratation nicht ausreicht. Plazebokontrollierte Studien zeigten eine signifikante Reduktion des Stuhlgewichts, der Durchfalldauer sowie der durch den Durchfall assoziierten Symptome wie

spontaner Bauchschmerz, Spannungsgefühl im Oberbauch und Übelkeit sowie Appetitlosigkeit. Es bleibt abzuwarten, ob sich nicht ebenfalls zentrale Nebenwirkungen durch die Enkephalinasehemmung ergeben.

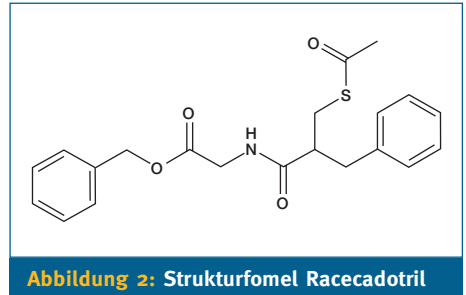


Abbildung 2: Strukturformel Racecadotril

Literatur

- Baumer P et al. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. *Gut*, 1992; 33: 753-758.
- Bergmann JF et al. Effects of acetorphan, an antidiarrhoeal enkephalinase inhibitor, on oro-caecal and colonic transit times in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*, 1992; 6:305-313.
- Cézar J et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhoea in children. *Gastroenterology*, 2001; 120:799-805.
- Salazar-Lindo E et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhoea in children. *N Engl J Med*, 2000; 343:463-467.

Der Autor

Herr Christian Glandorff, 1970 in Oberhausen geboren. Pharmaziestudium in Frankfurt und Düsseldorf, Approbation als Apotheker April 2002. Praktisches Jahr in Düsseldorf.

Seit 2002 Promotion im Bereich Molekularbiologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. K. Schrör im Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf.

Ab 2003 Weiterbildung zum Fachapotheker für Arzneimittelinformation.

Universitätsklinikum Düsseldorf
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf
(cpglandorff@compuserve.de).

