

# L'uso di ondansetron per os nel vomito semplice: studio caso-controllo retrospettivo con domperidone

Michelangelo Barbaglia, Giuse Ballardini, Luigina Boscardini, Monica Gaggero, Pinuccia Foracchia, Luisa Orioli; Anna Pingitore\*, Francesco Garuffi\*\*, Andrea Guala  
SOC Pediatria, \*SOC Farmacia Ospedaliera, \*\*SOC Direzione Sanitaria, Ospedale Castelli, Verbania ASL VCO-Regione Piemonte

## Abstract

**Oral ondansetron versus domperidone in gastroenteritis with light or moderate dehydration: a retrospective case control study**

**Objective** This retrospective case control study estimate the effectiveness of a oral antiemetic drug (ondansetron) in the management of the gastroenteritis with light or moderate dehydration versus another antiemetic drug (domperidone).

**Materials and methods** 89 children with gastroenteritis and light or moderate dehydration treated with a dose of ondansetron versus 68 children treated with free use of domperidone.

**Results** Children's group treated with ondansetron appears to be better hydrate by os that intravenous, with NNT 2.

**Conclusions** These results involve greater probabilities of domiciliary management with sure biological, psychological, social and economic advantages. Ondansetron is not dismissed from the AIFA for the use in the gastroenteritis, and it requires therefore of further studies of effectiveness and tolerability.

Quaderni acp 2010; 17(2): 55-57

**Key words** Vomiting. Gastroenteritis. Ondansetron. Domperidone

**Obiettivo** Valutazione ospedaliera caso-controllo retrospettiva della efficacia di un antiemetico somministrato per via orale (ondansetron) nella gestione del vomito nella gastroenterite con disidratazione lieve o moderata confrontato con un altro antiemetico orale (domperidone).

**Materiali e metodi** In 89 bambini, arrivati in PS nel periodo dall'1-1-2008 al 30-9-2008, affetti da gastroenterite con disidratazione clinicamente lieve o moderata è stata valutata la possibilità di reidratazione orale dopo la somministrazione di una sola dose di ondansetron e la capacità di evitare una reidratazione endovenosa dopo una osservazione di 4 ore. Il gruppo è stato confrontato con un controllo storico di 68 soggetti, consecutivi (2007), con la stessa diagnosi di accesso e libero uso di domperidone.

**Risultati** La riduzione assoluta del rischio di ricorrere alla reidratazione endovenosa è pari al 46,9% con l'uso di ondansetron. Il gruppo di bambini trattati con ondansetron riesce a essere maggiormente reidratato sia per via orale che per via endovenosa, con NNT 2,1 (2 DS 1,7- 3).

**Conclusioni** L'ondansetron si è dimostrato efficace (rispetto al gruppo di controllo trattato con domperidone) nel favorire la reidratazione orale in corso di gastroenterite, con un risparmio economico nella gestione della patologia in PS pediatrico. Il farmaco non è licenziato dall'AIFA per l'utilizzo nella gastroenterite e necessita pertanto di ulteriori studi di efficacia e tollerabilità.

**Parole chiave** Vomito. Gastroenterite. Ondansetron. Domperidone

La gastroenterite rappresenta, nei momenti di forte diffusione dell'affezione, un notevole carico di lavoro per il pediatra. La difficoltà di una reidratazione orale per vomito è la maggiore causa di ricorso alle strutture ospedaliere. L'uso di antiemetici è controverso, anche in relazione agli effetti collaterali che i farmaci comunemente usati presentano [1]. Tra questi l'ondansetron è un potente

antiemetico, antagonista del recettore della serotonina 5-HT<sub>3</sub>, utilizzato in campo chemioterapico, radioterapico e nel post-operatorio. In commercio dal 1987, è presente sul mercato come farmaco generico dal 2006. Non presenta particolari effetti collaterali, non altera la motilità intestinale ma, riducendo la nausea, può mascherare l'ileo e la distensione gastrica. Può causare diarrea e raramente,

per uso endovenoso, altera transitoriamente l'ECG, con allungamento del tratto QT. Attualmente non è registrato in Italia per l'uso in caso di vomito da gastroenterite, perciò il suo utilizzo in questo ambito è da considerare off label; il farmaco è in fascia A con nota 57, che specifica "prescrizione a carico del SSN limitata al trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia emetizzante e radioterapia emetizzante".

In uno studio condotto in USA con l'analisi delle prescrizioni al momento della dimissione dall'ospedale, l'ondansetron fu utilizzato off label (secondo le indicazioni dell'FDA) nel 61% dei casi, ma il suo uso nel trattamento del vomito nella gastroenterite si va diffondendo, rientrando anche in alcune linee guida ospedaliere straniere [2-3]. Peraltro l'uso dei farmaci off label, cioè al di fuori delle indicazioni riconosciute dalle agenzie statali predisposte, è di uso comune in pediatria e in particolar modo nella pratica ospedaliera [4]. Tale uso è legato al fatto che è molto più difficile effettuare sperimentazioni nei bambini rispetto agli adulti; peraltro l'utilizzo dei farmaci off label è nella maggior parte dei casi sicuro ed efficace, sostenuto da studi osservazionali e da abitudini prescrittive di lunga data.

Abbiamo valutato la somministrazione di ondansetron per os nella gestione della reidratazione da gastroenterite con disidratazione lieve o moderata presso un Pronto Soccorso pediatrico, con lo scopo di valutarne efficacia e tollerabilità e la possibilità di proseguire una reidratazione orale a domicilio evitando quella endovenosa, con relativi vantaggi legati alla deospedalizzazione. Lo abbiamo confrontato con il domperidone che è un antagonista dei recettori della dopamina. La sua efficacia antiemetica è minore rispetto alla metoclopramide, ma anche i suoi effetti collaterali sono inferiori in quanto ha una ridotta diffusione nel SNC. La sua efficacia è soprattutto lega-

Per corrispondenza:  
Andrea Guala  
e-mail: andrea.guala@aslvc.it

research letters

ta a una accelerazione del transito del piccolo intestino con trascurabili effetti sulla motilità colica [5]. In letteratura mancano dati robusti sulla sua efficacia nel vomito, soprattutto in età pediatrica, anche se il suo uso è molto diffuso nella realtà italiana.

**Materiali e metodi**

Nell'ambito del PS pediatrico dell'ospedale di Verbania sono stati reclutati consecutivamente, dall'1-1-2008 al 30-9-2008, 89 bambini (peso medio kg 19,1±12; età media 5±3,8 anni), affetti da gastroenterite con disidratazione clinicamente lieve o moderata. È stata valutata la possibilità di reidratazione orale dopo la somministrazione di una sola dose di ondansetron e la capacità di evitare una reidratazione endovenosa dopo una osservazione di 4 ore: dopo tale periodo i bambini con interruzione del vomito venivano dimessi. Prima della somministrazione del farmaco è stato richiesto ai genitori il consenso, specificando l'uso off label del principio attivo. Questo gruppo è stato confrontato con un controllo storico (2007) di 68 bambini consecutivi (peso medio kg 16,5±6,2; età media 4,5 ± 3,8 anni), con la stessa diagnosi di accesso e libero uso di domperidone. Il reclutamento per sesso è stato considerato ininfluente nei due gruppi. L'end point misurato è la riduzione della reidratazione endovenosa nel gruppo di bambini con vomito trattati con ondansetron per os. Le dimensioni del campione sono state stimate con una valutazione preliminare su 24 trattati e 25 controlli, utilizzando un livello di significatività del 95% e una potenza dell'80%. Secondo Kelsey et al. il campione necessario per raggiungere una significatività statistica deve essere di almeno 63 soggetti (31 trattati e 32 controlli); sono stati reclutati nel nostro studio 157 soggetti (89 trattati e 68 controlli) (tabella) [6]. L'ondansetron è disponibile come sospensione orale 4 mg/5 ml in flaconi da 50 ml, con costo al pubblico di € 59,92, pari a € 1,19/ml e € 1,49/mg. Il costo alla farmacia ospedaliera dell'ASL è di € 24,51 pari a € 0,49/ml e € 0,61/mg. Il dosaggio in pediatria è stabilito in base a fasce di peso (8-15 kg: 2 mg; >15-30 kg: 4 mg; > 30 kg: 8 mg). La reidratazione per os è stata condotta con la somministrazione delle comuni

**TABELLA: EFFICACIA DELLA TERAPIA CON ONDANSETRON VS DOMPERIDONE**

	TERAPIA EV	TERAPIA OS	
Domperidone	38	30	CER: 0,559
Ondansetron	8	81	EER: 0,09
Numero di soggetti nel gruppo domperidone	68		
Numero di soggetti nel gruppo ondansetron	89		
		INTERVALLO DI CONFIDENZA	
		+95%	-95%
ARR: Absolute risk reduction	46,89%	60,11%	33,68%
RRR: Relative risk reduction	83,9%	91,96%	67,8%
NNT: Number needed to treat	2,1	1,7	3,0
OR: Odds Ratio	0,079	0,185	0,03
Costo medio del trattamento sperimentale (ondansetron dose media 2,5 mg)	€ 2,44		
Costo del fallimento terapeutico (infusione ev. per almeno un giorno in regime di covero/astanteria)	€ 512		
Costo medio del farmaco per prevenire una infusione endovenosa	€ 5,20	da € 4,06	a € 7,25

CER: Control event rate  
 EER: Experimental event rate  
 ARR: Absolute risk reduction  
 RRR: Relative risk reduction  
 NNT: Number needed to treat  
 OR: Odds Ratio

soluzioni reidratanti del commercio (ORS a 60 mEq/l di Na<sup>+</sup>) da parte dei genitori, con la supervisione del personale infermieristico. Una reidratazione endovenosa comporta un ricovero o una osservazione breve in reparto. Il costo di una giornata di degenza, determinato dal Controllo di Gestione sulla base della reportistica aziendale e del sistema di contabilità analitica calcolato per l'anno 2008 è di € 512. Nella definizione del costo sono stati considerati i costi direttamente attribuiti, le quote di competenza dell'assistenza infermieristica alberghiera, del personale medico e della direzione sanitaria. Il costo di una dose di ondansetron per os varia da € 1,22 (2 mg) a € 4,88 (8 mg). La

dose media utilizzata è di 4 mg (€ 2,44). Non è stata considerata la reidratazione tramite sondino nasogastrico. L'uso off label del farmaco è stato approvato in sede di Commissione Farmaceutica Interna dell'ASL VCO come disposto dalla Regione Piemonte con DGR 5-5740 del 23-4-2007.

**Risultati**

Non sono stati opposti rifiuti alla somministrazione orale dell'ondansetron da parte dei bambini, evidenziando una discreta palatabilità e una buona aderenza terapeutica. I risultati sono riassunti in tabella cui si rimanda per i dettagli. La riduzione assoluta del rischio di ricorrere alla reidrata-

zione endovenosa è pari al 46,9% con l'uso di ondansetron. Il NNT (Number Needed to Treat) necessario a evitare una reidratazione endovenosa è di 2,1 (2 DS 1,7-3). È stato calcolato l'onere finanziario di entrambi i trattamenti.

Un solo bambino del gruppo "ondansetron" è ritornato in ospedale dopo la dimissione al domicilio, mentre tra i soggetti del gruppo "domperidone" non si sono verificati rientri quando dimessi.

Esisterebbe quindi un vantaggio all'uso del farmaco ondansetron utilizzato in monosomministrazione per os, che permetterebbe una dimissione precoce, una reidratazione orale al domicilio, una minore aggressività psicologica nei confronti del bambino, un minor carico sociale dell'assistenza che viene più facilmente diluita su più figure parentali a domicilio. Sotto il profilo finanziario il costo medio del farmaco per prevenire una reidratazione endovenosa in ambiente ospedaliero e permettere una reidratazione orale al domicilio è di € 5,20 (da 4,06 a 7,25). Non sono stati rilevati effetti collaterali significativi.

## Discussione

L'introduzione nella pratica clinica degli antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> ha rivoluzionato la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito, in particolar modo nei bambini sottoposti ad anestesia, radioterapia e chemioterapia; numerosi studi hanno poi dimostrato la migliore efficacia antiemetica per l'ondansetron anche per i bimbi più piccoli senza particolari effetti collaterali [7].

Alcuni studi hanno già dimostrato l'efficacia dell'ondansetron rispetto al placebo nel trattamento del vomito nella gastroenterite. Reeves et al. su 107 bambini hanno dimostrato un NNT di 5,3 riguardo alla cessazione del vomito e un NNT di 6,25 riguardo al ricovero ospedaliero. Ramsook et al. hanno ottenuto in 145 bambini una ridotta necessità di reidratazione endovenosa ( $p=0,01$ ) e una ridotta frequenza di ricovero ( $p=0,04$ ). L'unico effetto collaterale dimostrato è un aumento delle scariche diarroiche, peraltro spiegato con la ridotta eliminazione delle tossine con il vomito [8-10]. Per contro, di fronte a un uso pratico molto diffuso del domperidone, in letteratura mancano dati robusti sulla sua efficacia nel vomito, soprattutto in età

pediatrica. Il suo uso nei bambini peraltro è autorizzato in Italia solo per il trattamento della nausea e del vomito in seguito a radioterapia e chemioterapia; il suo impiego è indicato nel vomito non controllabile di cui è nota l'origine ma i dati di efficacia sono scarsi e non è consigliato sotto i 2 anni [11]. Mancano in ogni caso dati di comparazione tra domperidone e ondansetron.

Nella nostra realtà l'ondansetron si è dimostrato efficace (rispetto al gruppo di controllo trattato con domperidone) nel favorire la reidratazione orale in corso di gastroenterite, con un risparmio economico nella gestione della patologia in PS pediatrico. Il vantaggio biologico (migliore efficacia e sicurezza della reidratazione orale), psicologico (non invasività) ed economico-sociale (non ospedalizzazione) legato all'efficacia del farmaco concorda con i dati della letteratura [12-13].

Purtroppo il farmaco non è registrato presso l'AIFA per questo tipo di utilizzo. Si rende pertanto necessario un trial randomizzato controllato che definisca in modo definitivo efficacia e tollerabilità, presupposto affinché sia registrato dal Ministero della Salute e sia utilizzabile in ambiente ospedaliero e ambulatoriale. Tale studio multicentrico è peraltro in fase avanzata di organizzazione ed è già stato approvato dall'AIFA.

I limiti del nostro studio sono legati alla impostazione che abbiamo dato, e cioè uno studio caso-controllo prospettico (con una coorte retrospettiva), non randomizzato e non in cieco. In realtà le abitudini del nostro gruppo relative alla reidratazione orale ed endovenosa ci sono sembrate le stesse in questo arco di tempo, ma il fatto che sia passato un anno tra il primo gruppo di intervento e il secondo già di per sé potrebbe avere influito sull'approccio terapeutico e in particolare sulla reidratazione per os o ev. Allo stesso modo, fattore confondente è anche la mancata cecità dell'uso dei farmaci che potrebbe influire sulla impressione di efficacia negli operatori, così come la mancata randomizzazione dei bambini che arrivano in ospedale per vomito. Per questi motivi è infatti indispensabile uno studio più "robusto", che peraltro è già stato previsto.

Concludendo, l'uso sistematico di ondansetron orale potrebbe quindi modifi-

care le abitudini mediche relative alla via utilizzata per la reidratazione, ma anche la prevalente tendenza dei genitori dei bambini a preferire la reidratazione endovenosa in caso di vomito da gastroenterite [14]. ♦

***Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi. Non forme dirette o indirette di sponsorizzazione.***

## Bibliografia

- [1] Marchetti F. Il trattamento farmacologico del vomito: bilancio tra i rischi e i benefici. *Bif* 2007;5:1-16.
- [2] Albano F, Bruzzese E, Spagnolo MI, et al. Antiemetics for children with gastroenteritis: off-label but still on in clinical practice. *J Pediatr Gastr Nutr* 2006;43:402-4.
- [3] Schutz J, Babl FE, Sheriff N, et al. Emergency department management of gastro-enteritis in Australia and New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2008;44:560-3.
- [4] Shah SS, Hall M, Goodman DM, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:282-90.
- [5] Hardman JG, Limbird LE. Prokinetic Agents. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. Ninth Ed. NY: McGraw-Hill, 1996.
- [6] Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, et al. *Methods in observational epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press, 1996.
- [7] Todd Cohen I. An overview of the clinical use of ondansetron in preschool age children. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:333-9.
- [8] Reeves JJ, Shannon MW, Fleisher GR. Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2002;109:e62.
- [9] Ramsook C, Sahagun-Carreón I, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. A randomized trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med* 2002;39:397-403.
- [10] Alhashimi D, Al-Hashimi A, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005506.
- [11] Martini N, Bonati M. Domperidone. In: *Guida all'uso dei farmaci per i bambini*. Roma: Ministero della Salute, 2004.
- [12] Freedman SB, Adler M, Seshadri R, et al. Oral ondansetron for gastroenteritis in a Pediatric Emergency Department. *N Engl J Med* 2006;354:1698-705.
- [13] De Camp LR. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:858-65.
- [14] Karpas A, Finkelstein M, Reid S. Parental preference for rehydration method for children in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2009;5:301-6.