

Efficacia di Ondansetron in singola dose nel controllo del vomito da gastroenterite. I risultati di una Revisione sistematica con metanalisi

Fugetto F, Filice E, Biagi C, et al.

Single-dose of ondansetron for vomiting in children and adolescents with acute gastroenteritis-an updated systematic review and meta-analysis

Eur J Pediatr. 2020 Jul;179(7):1007-1016

Questa revisione sistematica con metanalisi di buona qualità, è la prima che valuta l'efficacia e gli effetti avversi di una singola dose di ondansetron somministrata in età pediatrica per vomito da gastroenterite acuta. Conferma l'efficacia di questa terapia in particolare per ridurre il fallimento della reidratazione orale, la necessità di idratazione e.v. e il ricovero entro 8 ore dall'assunzione. Mentre più incerte sono le evidenze sulla cessazione del vomito o sui nuovi accessi in PS. Gli autori concludono che sono necessari ulteriori studi per valutare efficacia e sicurezza nel tempo.

Efficacy of Single Dose Ondansetron for acute gastroenteritis vomiting. Results of a Systematic Review with Meta-Analysis

This systematic review with good quality meta-analyzes is the first to evaluate the efficacy and adverse effects of a single dose of ondansetron administered in pediatric age for acute gastroenteritis vomiting. It confirms the effectiveness of this therapy in reducing the failure of oral rehydration, the need for i.v. rehydration and hospitalization within 8 hours. More uncertain is the evidence on the cessation of vomiting or on new accesses in ED. The authors conclude that further studies are needed to evaluate efficacy and safety over time.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Fornire evidenze aggiornate circa l'efficacia e la sicurezza di una singola dose di ondansetron versus placebo prescritta per vomito dovuto a gastroenterite acuta in bambini e adolescenti. Revisione sistematica e metanalisi.

Popolazione

Trial controllati randomizzati versus placebo redatti in lingua inglese e riguardanti pazienti di età inferiore a 18 anni che contenessero una combinazione di parole chiave o termini indicizzati. Le banche date consultate per identificare le pubblicazioni significative sono state MEDLINE (PubMed), il Registro Centrale Cochrane dei Trials Controllati (CENTRAL), Scopus (Elsevier) e ClinicalTrials.gov.

Intervento

Una singola dose di ondansetron somministrata per via orale o endovena (EV) a qualunque dosaggio prescritta per bloccare o ridurre il vomito in bambini ed adolescenti sotto i 18 anni con gastroenterite acuta (GE) diagnosticata clinicamente.

Controllo

Placebo.

Outcome/Esiti

Sono stati valutati i lavori che hanno studiato almeno uno dei seguenti aspetti come outcome primario: la cessazione del vomito (0 episodi durante il periodo di osservazione) tra le 8 e le 24 ore dalla somministrazione del trattamento. Outcome secondari:

1. il fallimento della terapia reidratante orale (ORT) (impossibilità a tollerare un massimo di due tentativi di ORT (a distanza di > 30 min);
2. la necessità di reidratazione EV durante l'osservazione in Pronto Soccorso;
3. l'ospedalizzazione tra le 8 e 48 ore di follow up;
4. nuovo accesso in Pronto Soccorso entro le 72 h dalla dimissione;
5. numero di episodi di diarrea a 24 h dalla somministrazione del trattamento;
6. ogni evento avverso clinicamente documentato o riportato dal paziente.

Tempo

Sono stati considerati i lavori pubblicati fino al Novembre 2019.

Risultati principali

Sono stati inclusi 13 trials clinici randomizzati versus placebo per un totale di 2146 pazienti. È stato rilevato che una singola dose di ondansetron determina: 1) una più elevata possibilità di cessazione del vomito entro le 8 h dalla somministrazione (RR 1.41, IC 95% 1.19, 1.68; evidenza di bassa qualità); 2) una minore probabilità di fallimento della terapia reidratante orale (RR 0.43, IC 95% 0.34, 0.55; evidenza di alta qualità), di necessità di idratazione endovenosa (RR 0.44, IC 95% 0.34, 0.57; evidenza di alta qualità) e di ospedalizzazione entro le 8 h (RR 0.49, IC 95% 0.32, 0.75; evidenza di alta qualità). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i soggetti trattati con ondansetron e quelli sottoposti a placebo rispetto ad un nuovo accesso in pronto soccorso. Non sono state osservate differenze negli eventi avversi, ma il numero di studi che presentano questo outcome in modo omogeneo è limitato.

Conclusioni

Evidenze non conclusive suggeriscono che la somministrazione di una dose unica di ondansetron determini la cessazione del vomito, eviti il fallimento della reidratazione orale, la necessità di reidratazione endovenosa e l'ospedalizzazione nei bambini con gastroenterite acuta. Ulteriori studi sono necessari per dimostrare l'efficacia e la sicurezza nel tempo.

Altri studi sull'argomento

Da una recente metanalisi pubblicata su *Pediatrics* aggiornata al dicembre 2018 sono emerse evidenze di livello moderato-alto che mostrano come ondansetron sia il miglior intervento per la cessazione del vomito (placebo VS ondansetron; OR=0.28, IC 95% 0.16, 0.46; qualità di evidenza alta), la prevenzione dell'ospedalizzazione (placebo VS ondansetron OR= 2.93, IC 95% 1.69, 6.18; qualità di evidenza moderata) e della reidratazione endovenosa (placebo VS ondansetron OR =3.0 IC 95% 1.9, 5.1; qualità di evidenza moderata), rispetto agli altri antiemetici confrontati e al placebo, soprattutto nei bambini con basso numero di vomiti (< 4 vomiti/ora) e quando l'ospedalizzazione viene valutata dopo 12 ore dall'arrivo, con buon profilo di sicurezza. Nessuna differenza è stata rilevata tra ondansetron e placebo per i successivi accessi in PS [1]. Tali risultati sono in linea con una revisione Cochrane del 2011, soprattutto per i casi di disidratazione lieve/moderata, sebbene venga segnalato un maggior aumento delle evacuazioni diarroiche [2]. In uno studio randomizzato in doppio cieco italiano del 2016, lo studio SONDO, sono stati valutati gli effetti di una singola dose di ondansetron (0.15 mg/kg) rispetto a domperidone (0.5 mg/kg) e placebo in 356 casi di gastroenterite in bambini 1-6 anni, nei quali si era avuto un iniziale fallimento della reidratazione orale in 15 reparti di pronto soccorso pediatrici. È stato osservato che l'ondansetron riduce il rischio di reidratazione EV di più del 50% rispettivamente rispetto al placebo (RR 0.41, IC 95% 0.20, 0.83) e al domperidone (RR 0.47, IC 95% 0.23, 0.97). Tra i differenti gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli effetti avversi [3]. Per quanto riguarda le eventuali alterazioni elettrocardiografiche (principalmente allungamento intervallo QT) da una revisione sistematica e analisi di postmarketing del 2014 non vi è evidenza che supporti la necessità di eseguire un elettrocardiogramma ed elettroliti sierici di routine prima di un'unica dose di ondansetron per os ad individui privi di fattori rischio, ma è da considerare in pazienti ad alto rischio (pazienti con già conosciute alterazioni elettrolitiche, cardiopatia congenita, bradiaritmia o pazienti già in terapia con farmaci che allungano il QT) soprattutto se viene utilizzata la via endovenosa [4].

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio che è andato ad esaminare l'efficacia e gli effetti avversi di una singola dose di ondansetron somministrata per gastroenterite acuta, considerando outcomes clinici rilevanti e tempistiche definite di valutazione.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: il quesito è chiaramente definito, i crite-

ri di eleggibilità dei lavori sono specificati in modo esplicito, la strategia di ricerca nei principali database è stata adeguata e le parole chiave sono state indicate nel supplemento dell'articolo. Due revisori hanno raccolto e selezionato gli studi in modo indipendente, il rischio di bias è stato valutato utilizzando la griglia specifica della Cochrane Collaboration. Le metanalisi sono state condotte solo per gli outcomes per i quali erano disponibili almeno tre studi, l'analisi dei risultati è stata eseguita mediante un modello a effetti fissi nel caso di eterogeneità non significativa e con modello a effetti casuali nel caso di eterogeneità rilevante. A posteriori sono state esplorate le cause di eterogeneità con analisi di sensibilità e di sottogruppi. Per valutare la qualità dei risultati ottenuti è stato utilizzato l'approccio GRADE, classificandoli in evidenze di qualità alta, moderata, bassa e molto bassa.

Esiti: sono ben definiti e clinicamente rilevanti. L'eterogeneità rilevata sull'esito primario (cessazione del vomito nelle 8 ore) è stata causata dalla differenza di età di proporzione di maschi delle popolazioni dei vari RCT.

Conflitto di interesse: nessuno.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata è sovrapponibile alla nostra.

Tipo di intervento: l'intervento è esportabile nella nostra realtà dove in Pronto Soccorso viene somministrato ondansetron per ridurre la necessità di reidratazione ev e di ricovero. Mancano invece dati rispetto all'applicabilità di questa terapia nel contesto delle cure primarie. In Italia l'ondansetron è prescrivibile sul territorio soltanto come profilassi/terapia del vomito indotto da chemioterapia.

1. Niño-Serna LF, Acosta-Reyes J, Veroniki AA, et al. Antiemetics in Children With Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2020;145(4):e20193260.
2. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Sep 7;2011(9):CD005506.
3. Marchetti F, Bonati M, Maestro A, et al. Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016;11(11):e0165441.
4. Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, et al. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med* 2014;64(1):19-25.e6.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Riccardo Cazzaniga, Valeria D'Apolito, Valentina Decimi, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Elena Groppali, Laura Gualtieri, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Maddalena Migliavacca, Aurelio Nova, Francesco Peia, Maria Antonietta Pelagatti, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazon, Giulia Ramponi, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Alessandra Sala, Martina Saruggia, Federica Zanetto.