

Ondansetron orale per la gastroenterite pediatrica nelle cure primarie: uno studio randomizzato controllato che non dà utili indicazioni

Velasco R, Lejarzegi A, Gomez B, et al.

Woodruff RC, Campbell AP, Taylor AC et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children
Pediatrics 2022;149:e2021053418

Questo studio pragmatico controllato randomizzato realizzato in tre centri di continuità assistenziale nei Paesi Bassi apre all'utilizzo dell'Ondansetron come antiemetico nelle cure primarie nella gastroenterite acuta. Purtroppo gli autori hanno modificato l'outcome primario da "invio a cure ospedaliere" a "vomito nelle prime 4 ore dalla randomizzazione" in corso di studio a causa dello scarso arruolamento dei pazienti (soli 194 bambini arruolati in 2 anni da quasi 600 medici di base). Il nuovo outcome scelto, pur risultando statisticamente significativo, è di scarso interesse clinico. I pazienti arruolati sono arrivati a valutazione tardivamente, dopo una durata media dei sintomi di 2 giorni. Un utilizzo più precoce dell'ondansetron nei casi di gastroenterite acuta nel contesto delle cure primarie potrebbe quindi rivelarsi efficace per ridurre la necessità di reidratazione per via endovenosa ma servono ulteriori studi per verificarlo.

Oral Ondansetron for Paediatric Gastroenteritis in Primary Care: A Randomized Controlled Trial with no useful indications

This randomized controlled pragmatic study carried out in three continuity care centers in the Netherlands promotes the use of Ondansetron as an antiemetic for acute gastroenteritis in primary care. Unfortunately, during the study, the authors changed the primary outcome from "referral to hospital treatment" to "vomiting in the first 4 hours after randomization" due to the low enrolment of patients (only 194 children enrolled in 2 years by almost 600 primary care doctors). The new outcome chosen, although statistically significant, is of little clinical interest. Enrolled patients arrived at late evaluation, after a mean symptom duration of 2 days. An earlier use of ondansetron for acute gastroenteritis in the context of primary care might therefore be effective in reducing the need for intravenous rehydration, but further studies are needed.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio pragmatico controllato randomizzato condotto in tre centri di continuità assistenziale (cure primarie) dei Paesi Bassi con lo scopo di determinare l'efficacia dell'aggiunta orale di ondansetron all'assistenza abituale per il trattamento del vomito nei bambini con gastroenterite acuta.

Popolazione

194 bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni; ≥ 4 episodi di

vomito riportati nelle 24 ore prima della presentazione; ≥ 1 episodio segnalato di vomito nelle 4 ore prima della presentazione. Criteri di esclusione erano: utilizzo o prescrizione di antiemetici nelle precedenti 6 ore, ipoalbuminemia o insufficienza renale cronica note, diabete mellito o malattie infiammatorie croniche intestinali, storia di chirurgia intestinale potenzialmente causa del vomito, nota ipersensibilità a antagonisti dei recettori 5HT₃ della serotonina, noto allungamento del QTc o utilizzo concomitante di farmaci che allungano il QT, precedente arruolamento nello studio.

Intervento

97 bambini del gruppo di intervento hanno ricevuto soluzione reidratante orale più una dose di ondansetron orale (0.1 mg/kg). Se il bambino vomitava entro 15 minuti, la dose è stata somministrata solo una seconda volta.

Controllo

97 bambini del gruppo di controllo hanno ricevuto la terapia di reidratazione orale.

Outcome/Esiti

Esito primario: la percentuale di bambini che continuavano a vomitare nelle prime 4 ore dopo la randomizzazione.

Esiti secondari valutati fino a 4 ore dopo la randomizzazione:

- numero di episodi di vomito per bambino;
- assunzione di soluzione di reidratazione orale (in ml) per partecipante;
- percentuale di bambini che hanno manifestato ≥ 1 evento/i avverso/i correlato/i all'ondansetron.

Esiti secondari valutati fino a 7 giorni dopo la randomizzazione:

- proporzione di bambini affidati a cure specialistiche;
- percentuale di bambini ricoverati in ospedale;
- soddisfazione dei genitori in terapia con ondansetron valutata utilizzando una scala Likert a cinque punti.

Tempo

I partecipanti sono stati arruolati da dicembre 2015 a gennaio 2018 in tre centri di continuità assistenziale nel nord dei Paesi Bassi.

Risultati principali

Una dose di ondansetron riduce la percentuale di bambini che

continuano a vomitare entro 4 ore dal 42.9% al 19.5% (OR 0.37, IC 95% 0.20, 0.72, numero necessario da trattare 4); tra gli esiti secondari, l'ondansetron riduce il numero di episodi di vomito entro 4 ore (IRR 0.51, IC 95% 0.29, 0.88) e migliora la soddisfazione dei genitori verso il trattamento. Non sono presenti altri esiti secondari statisticamente significativi.

Conclusioni

I bambini con gastroenterite con aumentato rischio di disidratazione potrebbero essere trattati con ondansetron per risolvere più rapidamente la sintomatologia emetica e per migliorare la soddisfazione dei genitori.

Altri studi sull'argomento

In letteratura non sono presenti altri studi sull'utilizzo di Ondansetron nelle cure primarie pediatriche, mentre sono presenti numerosi studi primari e secondari sull'utilizzo del farmaco in corso di gastroenterite in setting ospedalieri.

Una revisione sistematica ha selezionato 10 studi (1.215 bambini) sull'utilizzo dell'ondansetron in età pediatrica in caso di gastroenterite acuta. Il trattamento con ondansetron ha aumentato la percentuale di bambini senza vomito fino a 1 ora dopo la somministrazione del farmaco rispetto al placebo (RR 1.49, IC 95% 1.17, 1.89) ma non è stata rilevata differenza tra i gruppi a 4, 24 e 48 ore dopo la somministrazione. L'ondansetron ha ridotto il rischio di fallimento della terapia reidratante orale (RR 0.5, IC 95% 0.37, 0.69), ha aumentato l'assunzione di liquidi nella reidratazione orale, ha ridotto il rischio di ospedalizzazione (RR 0.53, IC 95% 0.29, 0.97) e ridotto la necessità di reidratazione endovenosa (RR 0.45, IC 95% 0.31, 0.63), tuttavia non ha avuto effetto sulla necessità di ulteriori visite al PS [1].

Una revisione sistematica più recente ha raccolto 24 studi (3.482 bambini) sull'efficacia degli antiemetici in corso di gastroenterite; ondansetron è risultato più efficace del placebo nella riduzione del vomito (OR 0.28, IC 95% 0.16, 0.46, qualità dell'evidenza alta) ed è stato l'unico intervento che ha ridotto la necessità di reidratazione endovenosa e il numero di episodi di vomito: la revisione non ha riscontrato rischi di sicurezza nell'utilizzo del farmaco [2].

Una terza revisione con metanalisi ha selezionato 13 RCT (2.146 bambini) con lo scopo di valutare le prove di efficacia e di sicurezza di una dose di ondansetron vs placebo per il controllo del vomito in bambini e adolescenti con gastroenterite. Una singola dose di ondansetron ha mostrato di ridurre il vomito entro 8 ore (RR 1.41, IC 95% 1.19, 1.68; evidenza di bassa qualità), di ridurre il rischio di fallimento della terapia di reidratazione orale (RR 0.43, IC 95% 0.34, 0.55; evidenza di alta qualità), la necessità di idratazione per via endovenosa (RR 0.44, IC 95% 0.34, 0.57; evidenza di alta qualità) e la frequenza di ospedalizzazione entro 8 ore (RR 0.49, IC 95% 0.32, 0.75; evidenza di alta qualità); non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nelle ulteriori visite al PS (RR 1.14, IC 95% 0.74, 1.76; evidenza di alta qualità) rispetto al placebo [3].

Uno studio di coorte retrospettivo ha arruolato 11.785 pazienti pediatrici (6 mesi - 18 anni) afferenti a un pronto soccorso di cure terziarie dal 2010 al 2015 per gastroenterite. Il 35.5% (n. 4.187) è stato rinvio a domicilio con prescrizione di ondansetron.

Non ci sono state differenze nel successivo ricorso a una ulteriore visita al PS o ricovero tra i bambini con o senza prescrizione di ondansetron dopo aggiustamento per indice di gravità, età, modello di assicurazione sanitaria, ora di accesso al PS, utilizzo di formula per la reidratazione orale e ondansetron somministrato in PS. (aOR 1.12 IC95% 0.92, 1.33); in questa coorte non si è pertanto evidenziata alcuna correlazione tra somministrazione di ondansetron e ulteriori visite in PS in bambini con gastroenterite acuta [4].

Un RCT in doppio cieco multicentrico italiano ha valutato l'efficacia di una singola dose orale di ondansetron (0.15 mg/kg) vs domperidone (0.5 mg/kg) o placebo nel controllo del vomito in bambini di età compresa tra 1 e 6 anni con gastroenterite afferenti al PS dopo il fallimento della somministrazione iniziale di reidratazione orale. L'esito primario era la percentuale di bambini sottoposti a reidratazione nasogastrica o endovenosa. 1.313 bambini sono stati eleggibili per il primo tentativo con soluzione di reidratazione orale, che ha avuto successo per 832 (63.4%); 356 sono stati randomizzati (i genitori di 125 bambini non hanno dato il consenso): 118 nel gruppo placebo, 119 nel gruppo domperidone e 119 nel gruppo ondansetron. 14 bambini (11.8%) necessitavano di reidratazione endovenosa nel gruppo ondansetron contro 30 (25.2%) e 34 (28.8%) rispettivamente nei gruppi domperidone e placebo. Ondansetron ha ridotto il rischio di reidratazione endovenosa di oltre il 50%, sia rispetto al placebo (RR 0.41, IC 95% 0.20-0.83) che al domperidone (RR 0.47, IC 95% 0.23-0.97). Non sono state osservate differenze per gli eventi avversi tra i gruppi. Nelle conclusioni gli autori segnalano che in un contesto di PS 6 bambini su 10 di età compresa tra 1 e 6 anni con vomito dovuto a gastroenterite e senza grave disidratazione possono essere gestiti efficacemente con la somministrazione della sola soluzione reidratante orale. Nei bambini che falliscono la reidratazione orale, una singola dose orale di ondansetron riduce la necessità di reidratazione endovenosa e la percentuale di bambini che continuano a vomitare, facilitando così il successo della reidratazione orale. Il domperidone non è risultato efficace per il trattamento sintomatico del vomito durante la gastroenterite acuta [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Un intervento di interesse nelle cure pediatriche primarie che tuttavia manca di un esito primario significativo dal punto di vista clinico, cioè la quantità di soluzione reidratante orale assunta o la necessità di ricorrere a reidratazione per via endovenosa o sondino naso-gastrico in ospedale.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: corretta la procedura di randomizzazione; i bambini sono stati randomizzati a blocchi (allocazione 1:1) ai gruppi di intervento mediante un programma informatico e sono stati stratificati per età (6-24 mesi o >24 mesi) e stato di disidratazione. I confronti tra i gruppi sono stati aggiustati per questi fattori di stratificazione. L'allocazione non è stata generata prima dell'inclusione per garantire l'occultamento. L'assegnazione del trattamento non era in cieco per i genitori, il bambi-

no, il medico, mentre era in cieco il ricercatore che ha eseguito le analisi statistiche. L'esito primario non era noto ai genitori e al curante. I genitori hanno utilizzato un diario strutturato per registrare i sintomi (cioè diarrea, vomito e febbre), la terapia di reidratazione orale e l'assunzione di liquidi, l'uso di farmaci, le reazioni avverse, l'uso dell'assistenza sanitaria, le ore perse dal lavoro e la soddisfazione per il trattamento durante il follow-up. Il diario doveva essere compilato ogni ora per le prime 4 ore e successivamente ogni giorno per 7 giorni. I dati sono stati analizzati sia su base ITT che per protocollo (PP). Sono descritti i pazienti persi al follow-up (meno del 10% in entrambi i gruppi) e la perdita al follow-up era bilanciata tra i due gruppi. Il limite principale dello studio è la modifica dell'esito principale da "invio a cure ospedaliere" a "vomito nelle prime 4 ore dalla randomizzazione" in corso di studio a causa dello scarso arruolamento dei pazienti: questa scelta può portare ad enfatizzare un risultato di scarso interesse clinico. Altro limite importante dello studio e probabile fonte di bias è la mancanza di cecità dei genitori e dei medici; inoltre questo dato potrebbe aver influito sull'esito della soddisfazione dei genitori.

Esiti: esito primario ben definito ma scarsamente rilevante dal punto di vista clinico. Tra gli esiti secondari gli autori risaltano la soddisfazione dei genitori, ma questa soddisfazione può non essere quella dei bambini; un esito soddisfacente per il bambino potrebbe essere il mancato invio a una consulenza di secondo livello o il mancato invio a cure ospedaliere: questi due esiti secondari in realtà sono risultati non significativi. La soddisfazione del genitore per un trattamento farmacologico che non ha modificato il rischio clinico di malattia può produrre una distorsione nell'aspettativa del genitore, ossia la necessità di avere sempre a disposizione un farmaco per eliminare un sintomo del bambino; l'aspettativa che un farmaco risolve la malattia alimenta la prospettiva genitoriale di un intervento esterno per risolvere una situazione quando invece sappiamo che molto spesso sono i comportamenti del genitore (proporre di continuo da bere, la scelta delle soluzioni reidratanti orali, offrire una corretta alimentazione) a modificare nella maggior parte dei casi una situazione non gradita; infatti nello studio non c'è stato miglioramento significativo dell'intake di soluzioni reidratanti orali, che è stato eccessivamente basso nei due gruppi (in media 10 ml in 4 ore in entrambi i gruppi!). Pertanto questa soddisfazione rischia di aumentare in modo improprio le richieste dei genitori per interventi farmacologici scarsamente rilevanti o, talvolta, del tutto inappropriati. Infine, lascia perplessi l'assenza di un indicatore per il sintomo diarrea.

Conflitto di interesse: nessuno.

Trasferibilità

Popolazione studiata: simile a quella italiana e quindi i risultati sono trasferibili nel nostro contesto. Tuttavia i bambini arruolati nello studio sono piccoli (0.9 -2.1 anni) e si sono presentati mediamente dopo 2 giorni dall'inizio dei sintomi; questo ritardo di accesso alle cure potrebbe aver influito sull'esito dell'intervento. Un accesso più precoce alla cura potrebbe influire positivamente sull'esito finale.

Tipo di intervento: attualmente l'ondansetron nelle cure primarie è disponibile solo per la popolazione adulta e in età pediatrica è indicato per il trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia in bambini di età ≥ 6 mesi, e per la prevenzione e il

trattamento della nausea e del vomito postoperatori in bambini di età ≥ 1 mese.

1. Tomasik E, Ziolkowska E, Kołodziej M, et al. Systematic review with meta-analysis: ondansetron for vomiting in children with acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(5):438-46.
2. Niño-Serna LF, Acosta-Reyes J, Veroniki AA, et al. Antiemetics in Children With Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2020;145(4):e20193260.
3. 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;179(7):1007-1016.
4. McLaren SH, Yim RB, Fleegler EW. Impact of Ondansetron Prescription on Return Emergency Department Visits Among Children with Acute Gastroenteritis. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(12):e1087-e1092
5. Marchetti F, Bonati M, Maestro A, et al; SONDO (Study ONdansetron vs DOMperidone) Investigators. Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165441

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Reggio Emilia:

Francesca Bontempo, Carlo Boni, Jennifer Chiarolanza, Angelo Cigarini, Elena Corbelli, Annalisa Correggi, Anna Maria Davoli, Anna Rita Di Buono, Elena Ferrari, Monica Malventano, Elena Manzotti, Maddalena Marchesi, Luciana Monti, Rosaria Ollari, Luisa Seletti, Mariassunta Torricelli, Maria Candida Tripodi, Daniela Vignali, Marialuisa Villani, Costantino Panza.