

# Verdund appelsap in plaats van orale rehydratie-oplossing voor milde acute gastro-enteritis bij kinderen?

## Referentie

Freedman SB, Willan AR, Boutis K, Schuh S. Effect of dilute apple juice and preferred fluids vs electrolyte maintenance solution on treatment failure among children with mild gastroenteritis: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:1966-74. DOI: 10.1001/jama.2016.5352

## Duiding

Myriam Van Winckel, kindergastroenterologie, UZ Gent

## Klinische vraag

Leidt het gebruik van verdund appelsap gevolgd door voorkeursdrank bij kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar met acute gastro-enteritis en minimale dehydratie tot meer ernstige dehydratie met nood aan intraveneuze rehydratie en hospitalisatie dan het gebruik van een orale rehydratie-oplossing?

## Achtergrond

Orale rehydratie-oplossingen zijn aangewezen om kinderen met acute gastro-enteritis en matige dehydratie te behandelen (1). Ook worden ze als preventieve behandeling aanbevolen bij kinderen met een hoog risico op dehydratie (1). De evidentie voor deze aanpak komt hoofdzakelijk, maar niet uitsluitend, van studies die zijn uitgevoerd in landen met een laag of matig inkomen.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 647 kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 28,3 maanden (SD 15,9)), 51,1% jongens, met een gewicht van minstens 8 kg (gemiddeld 15 kg (SD 12)), die in de voorbije 24 uur minstens drie episodes van braken en/of diarree hadden, waarbij de symptomen minder dan 96 uur aanwezig waren, die weinig tekens van dehydratie vertoonden (score <5 op de **Clinical Dehydration Scale** en capillaire refill <2 sec) (68,2% had geen tekens van dehydratie); rekrutering op de spoedgevallendienst van een universitair kinderziekenhuis in Toronto
- exclusiecriteria: chronische gastro-intestinale (zoals inflammatoir darmlijden, coeliakie,...) of andere (zoals diabetes mellitus, ...) aandoeningen, postnatale leeftijd <30 weken na prematuriteit, galbraken, bloedbraken, rood anaal bloedverlies, klinische tekens van acuut abdomen, nood aan onmiddellijke, intraveneuze rehydratie.

### Onderzoeksopzet

Enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie

- twee onderzoeksgroepen:
  - verdund appelsap (1/1 verdund met water) tot 2 liter, gevolgd door voorkeursdrank (melk, fruitsap, frisdrank, sportdrank,...) (n=323)
  - orale rehydratie-oplossing (ORO) (met dezelfde kleur als appelsap en gezoet met sucralose) tot 2 liter, gevolgd door het advies om dranken met een hypertone concentratie van glucose en elektrolyten te vermijden (n=324)
- op de spoedgevallendienst kregen alle kinderen om de 2 tot 5 minuten 5 ml van het toegewezen vocht toegediend; aan kinderen die braakten, gaf men oraal ondansetron; na

klinisch onderzoek besliste de spoedarts of dezelfde of een alternatieve orale rehydratie voortgezet kon worden en of een intraveneuze rehydratie nodig was

- de ouders kregen na ontslag de opdracht om 10 ml/kg voor elke episode van diarree en 2 ml/kg voor elke episode van braken vocht toe te dienen
- follow-up: via dagelijkse, telefonische opvolging tot 24 uur symptoomvrij; via brief na 5 onbeantwoorde telefoonoproepen; via een dagboek met registratie van bezoeken aan een arts en frequentie van braken en diarree; via 2 provinciale gegevensbanken voor informatie over bezoeken op spoedgevallen, hospitalisaties, ongewenste effecten.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: therapiefalen, een samengestelde uitkomstmaat bestaande uit 1) beslissing van de spoedarts om naar een andere vorm van rehydratie over te schakelen; het binnen de 7 dagen voorkomen van 2)  $\geq 3\%$  gewichtsverlies of een score  $\geq 5$  op de Clinical Dehydration Scale, 3) hospitalisatie of intraveneuze rehydratie, 4) onvoorzien bezoek aan een arts; 5) aanhoudende symptomen van braken of diarree ( $\geq 3x$  binnen de 24 uur) meer dan 7 dagen na randomisatie
- secundaire uitkomstmaten: intraveneuze rehydratie op de spoedgevallen en tijdens een volgend bezoek binnen de 7 dagen, hospitalisatie op de spoedgevallen en na een volgend bezoek binnen de 7 dagen, frequentie van diarree en braken, percentage gewichtsverandering na 72-84 uur, de afzonderlijke elementen van de primaire uitkomstmaat
- analyse volgens intention to treat.

### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat:
  - minder therapiefalen met verdund appelsap dan met ORO: 54/323 (16,7%) versus 81/324 (25%); verschil van -8,3% (97,5% BI van  $-\infty$  tot -2,0%;  $p < 0,001$  voor non-inferioriteit en  $p = 0,006$  voor superioriteit)
- secundaire uitkomstmaten:
  - minder intraveneuze rehydratie binnen de 7 dagen in de groep met verdund appelsap (2,5%) versus de groep met ORO (9%); verschil van -6,5% (99% BI van -11,6 tot -1,8%)
  - minder intraveneuze rehydratie op spoedgevallen in de groep met verdund appelsap (0,9%) versus de groep met ORO (6,8%); verschil van -5,9% (99% BI van -10,5% tot -2%)
  - geen verschil in frequentie van braken en diarree, noch in gewichtsverandering tussen de onderzoeksgroepen.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs van deze studie besluiten dat bij kinderen met milde gastro-enteritis en minimale dehydratie, een initiële orale hydratatie met verdund appelsap gevolgd door voorkeursdrank resulteert in minder therapiefalen dan hydratatie met een orale rehydratie-oplossing. In veel hogelinkomenslanden kan het gebruik van verdund appelsap en voorkeursdrank een aanvaardbaar alternatief zijn voor orale rehydratie-oplossing bij kinderen met milde gastro-enteritis en minimale dehydratie.

### **Financiering van de studie**

Physician Services Incorporated Foundation.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen vermeld.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze studie wordt uitgebreid beschreven. Van de 3 668 gerekruteerde kinderen zijn er 3 021 geëxcludeerd. Opvallend is dat de afwezigheid van onderzoekspersoneel op het moment van de consultatie op de spoedgevallendienst de belangrijkste reden voor exclusie was (1 297/3 021). Selectiebias is dus niet uitgesloten want men heeft niet nagekeken of er een verschil in basiskarakteristieken bestond tussen de populatie die uitgesloten en de populatie die geïnccludeerd werd. De randomisatie gebeurde computergestuurd in blokken van 8 patiënten en met **concealment of allocation**. Het feit dat de basiskarakteristieken niet verschilden tussen de interventie- en de controlegroep bewijst dat de randomisatie correct is uitgevoerd. Ook de blinding van het behandelend personeel van de spoedgevallendienst is goed beschreven. De beide oplossingen (verdund appelsap en orale rehydratie-oplossing) hadden een identieke kleur en daarnaast werd het advies om na ontslag wel of niet gesuikerde dranken te mijden in een aparte gesloten envelop aan de ouders meegegeven. Door de verschillende smaak van de oplossingen en door het verschil in advies aan de ouders konden de kinderen en hun ouders niet geblindeerd worden. Ondanks deze uitgebreide beschrijving van de methodologie missen we duidelijke criteria om intraveneuze rehydratie op de spoedgevallendienst op te starten.

De onderzoekers deden grote inspanningen om de follow-up zo optimaal mogelijk te laten verlopen. De studie-uitval is beperkt. Slechts 3 patiënten konden niet in de intention to treat analyse opgenomen worden. De onderzoekers wilden in de eerste plaats de non-inferioriteit van verdund appelsap ten opzichte van een orale rehydratie-oplossing aantonen. Aangezien het effect van een orale rehydratie-oplossing in deze patiëntenpopulatie niet duidelijk is aangetoond, kon de waarde van de arbitrair gekozen non-inferioriteitsdrempel in twijfel getrokken worden. Evenmin is bij de omschakeling naar een superioriteitsprotocol de p-waarde aangepast (2).

### Resultaten in perspectief

Deze unicenter studie bij zuigelingen en jonge kinderen met een acute gastro-enteritis en geen of slechts minimale tekens van dehydratie toont aan dat de kans op therapiefalen groter is met een orale rehydratie-oplossing dan met verdund appelsap en voorkeursdrank. In een **post-hoc analyse** zag men dat voor verschillende leeftijdsintervallen de non-inferioriteit niet aangetoond kon worden en ook dat een statistisch significant voordeel voor de groep met verdund appelsap pas optrad vanaf de leeftijd van 4,5 jaar. Na verdere analyse van de samengestelde uitkomstmaat zag men dat alleen intraveneuze rehydratie statistisch significant minder voorkwam in de groep met verdund appelsap. Bovendien toonde een andere secundaire uitkomstmaat aan dat er alleen voor intraveneuze rehydratie op de spoedgevallendienst een statistisch significant verschil bestond. Dit doet vermoeden dat waarschijnlijk oudere kinderen met meer smaakervaring het appelsap vlotter dronken dan een orale rehydratie-oplossing en dus minder snel in aanmerking kwamen voor intraveneuze rehydratie.

De studie kon geen verschil in hospitalisaties en onvoorziene bezoeken aan de arts aantonen. Een oudere, niet-geblindeerde RCT (3) kon met een preventief gebruik van orale rehydratie-oplossingen wel een daling van het aantal ongeplande vervolggconsultaties aantonen (NNT 16 met 95% BI van 8 tot 508), maar vond geen verschil in hospitalisaties.

Tussen beide groepen was er evenmin een verschil in stoelgangsfrequentie. Dit gaat in tegen de aanbeveling om hyperosmolare dranken zoals appelsap, fruitsap en frisdrank te vermijden wegens de verhoogde kans op osmotische diarree (1). Eerder onderzoek kon aantonen dat het gebruik van fruitsap alleen meer diarree gaf tijdens de eerste dag (4). We moeten wel opmerken dat men in de initiële fase van de huidige studie verdund appelsap en dus geen hyperosmolare drank gebruikte.

Tot slot moeten we er nog op wijzen dat dit onderzoek uitgevoerd werd op de spoedgevallendienst van een tertiair ziekenhuis en het dus niet zeker is of deze resultaten naar onze eerste lijn geëxtrapoleerd kunnen worden. Ook zijn kinderen met ernstige dehydratie uitgesloten wat bijvoorbeeld de kans op waterintoxicatie met hypo-osmolare vloeistoffen beperkt.

## Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie kunnen we besluiten dat er geen reden is om een orale rehydratie-oplossing preventief te adviseren bij gezonde kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar met een lichaamsgewicht van meer dan 8 kg die zich op een spoedgevallendienst presenteren met een acute gastro-enteritis zonder of met lichte tekens van dehydratie. Het promoten van voldoende vochtinname met verdund appelsap en drank naar keuze was niet inferieur aan een orale rehydratie-oplossing om intraveneuze rehydratie te voorkomen.

## Voor de praktijk

Orale rehydratie-oplossingen zijn aangewezen om kinderen met acute gastro-enteritis en matige dehydratie te behandelen. Hierbij wordt de toediening van 50 tot 75 ml/kg ORO over 4 tot 6 uur in frequente en kleine hoeveelheden aangeboden (GRADE 1B). De huidige studie toont aan dat het niet nodig is om bij gezonde kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar met een acute gastro-enteritis zonder of met lichte tekens van dehydratie orale rehydratie-oplossingen te gebruiken. Het promoten van voldoende vochtinname met gewone dranken zoals verdund appelsap lijkt een goed alternatief. Deze studie doet geen uitspraak over het belang van een preventieve behandeling bij kinderen met een hoog risico op dehydratie. Zuigelingen jonger dan 6 maanden lopen bij het doormaken van een acute gastro-enteritis immers meer risico op dehydratie waardoor het in deze leeftijdsgroep waarschijnlijk belangrijker is om met een preventief gebruik van orale rehydratie-oplossing vochtverlies via diarree/braken te compenseren (1).

## Referenties

1. Van Winckel M, Chevalier P, De Loof G, et al. Acute gastro-enteritis. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2011;40:S118-36.
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
3. Duggan C, Lasche J, McCarty, et al. Oral rehydration solution for acute diarrhea prevents subsequent unscheduled follow-up visits. *Pediatrics* 1999;104:e29.
4. Valois S, Costa-Ribeiro H Jr, Mattos A, et al. Controlled, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the impact of fruit juice consumption on the evolution of infants with acute diarrhea. *Nutr J* 2005;4:23. DOI: 10.1186/1475-2891-4-23