

# Anti-emetica voor braken uitgelokt door gastro-enteritis bij kinderen en adolescenten?

**Duiding:** N. Janssen, T. Claeys en I. Hoffman, Dienst kindergastro-enterologie, UZ Gasthuisberg Leuven

**Referentie:** Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 9.

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van anti-emetica bij kinderen en adolescenten jonger dan 13 jaar met braken uitgelokt door gastro-enteritis?

## Achtergrond

Acute gastro-enteritis is de voornaamste oorzaak van braken bij kinderen jonger dan drie jaar en vormt een belangrijke reden om op kinderleeftijd de spoedgevallendienst te raadplegen. Omdat persistent braken mee aanleiding kan geven tot deshydratie (onder meer door het falen van orale rehydratie) schrijven artsen vaak een anti-eticum voor<sup>1</sup>. De American Academy of Pediatrics (AAP) beval in 1996 echter aan om het systematisch gebruik van anti-emetica bij kinderen te vermijden wegens hun potentiële ongewenste effecten en twijfelachtige effectiviteit<sup>2</sup>.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (2010), MEDLINE (van 1966 tot juli 2010) EMBASE (van 1980 tot juli 2010)
- referentielijsten van elektronisch gevonden publicaties
- abstracts van conferenties over gastro-enterologie
- leden van de Cochrane UGPD Group, klinische experts en onderzoekers van geïnccludeerde studies.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die het gebruik van anti-emetica (via orale, intraveneuze of intrarectale weg) vergeleken met placebo of geen behandeling
- inclusie van zeven **dubbelblinde** RCT's: vier studies met oraal ondansetron versus placebo, één studie met intraveneus ondansetron versus dexamethason versus placebo, één studie met intraveneus ondansetron versus metoclopramide versus placebo, één studie met rectaal dimenhydrinaat versus placebo
- éénmalige intraveneuze of orale toediening in de meeste studies; zes orale doses ondansetron over 48 u in één studie; meerdere dimenhydrinaatsuppo's afhankelijk van verbetering in één studie.

### Bestudeerde populatie

- 1 020 (36 tot 243 per studie) kinderen tussen vijf maanden en twaalf jaar die braken als gevolg van een bevestigde klinische diagnose van gastro-enteritis
- exclusie van patiënten met braken ten gevolge van algemene anesthesie, chemotherapie, chirurgische aandoeningen, systemische infecties of metabole aandoeningen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tussen eerste toediening van medicatie en stoppen met braken
- secundaire uitkomstmaten: tevredenheid van de ouders, gemiddeld aantal episodes met braken, aantal patiënten waarbij hospitalisatie of intraveneuze rehydratie noodzakelijk was (tijdens verblijf op spoedgevallendienst en tot 72 u na ontslag), aantal patiënten dat zich een tweede maal presenteerde op de spoedgevallendienst, aantal patiënten waarbij orale rehydratetherapie hervat kon worden, ongewenste effecten van de behandeling
- meta-analyse met **fixed effects model** van studies met gelijkaardige populatie, toedieningsweg van medicatie, zonder statistische heterogeniteit van de resultaten.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: slechts gerapporteerd in één studie met dimenhydrinaat: gemiddelde tijd tot stoppen met braken was 0.34 dagen korter met dimenhydrinaatsuppo's dan met placebo (0.6 dagen versus 0.94 dagen;  $p=0,036$ )
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ meta-analyse van drie studies met oraal ondansetron versus placebo:
    - daling van het aantal hospitalisaties vanuit de spoedgevallendienst (RR 0,40; **NNT** 17; 95% BI 10 tot 100) maar niet van het aantal hospitalisaties 72 uur na ontslag uit de spoedgevallendienst
    - daling van de nood aan intraveneuze rehydratie, zowel tijdens het verblijf op de spoedgevallendienst (RR 0,41; **NNT** 5; 95% BI 4 tot 8) als 72 u na ontslag uit de spoedgevallendienst (RR 0,57; **NNT** 6; 95% BI 4 tot 13)
    - meer patiënten stopten met braken (RR 1,34; **NNT** 5 (95% BI 3 tot 7))
    - geen significant verschil in aantal patiënten dat zich een tweede maal presenteerde op de spoedgevallendienst of ongewenste effecten vertoonde
  - ~ minder hospitalisatie met intraveneus ondansetron versus placebo (RR 0,21; 95% BI 0,05 tot 0,81) (N=1)
  - ~ meer patiënten die binnen 24 u stopten met braken met intraveneus ondansetron (58%) en metoclopramide (33%) versus placebo (17%) (N=1)
  - ~ meer diarree met oraal of intraveneus ondansetron (N=4).

### Besluit van de auteurs

Meer patiënten hielden op met braken onder oraal ondansetron, wat leidde tot een daling van het aantal patiënten dat intraveneuze rehydratie nodig had en vanuit de spoedgevallendienst gehospitaliseerd moest worden. Intraveneus ondansetron en metoclopramide deden het aantal episodes van braken en het aantal hospitalisaties dalen en dimenhydrinaatsuppo's verminderden de duur van het braken.

**Financiering van de studie:** Ministry of Health Bahrain, School of Medicine Cardiff University UK, Glaxo Wellcome Research and Development UK, GlaxoSmithKline (GSK) en Sandoz Pharmaceuticals Duitsland

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben met betrekking tot deze systematische review.

### Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is methodologisch correct uitgevoerd. Het literatuuronderzoek was uitgebreid en de inclusie van studies gebeurde door twee (en bij tegenstrijdigheid drie) onafhankelijke onderzoekers. Slechts één studie onderzocht de vooropgestelde primaire uitkomstmaat. Zes studies zonder deze uitkomstmaat, die echter wel aan de andere inclusiecriteria voldeden, werden toch geïnccludeerd omdat de onderzoekers vonden dat hun resultaten belangrijk waren om de effectiviteit van anti-emetica in de bestudeerde populatie te schatten. De zeven geïnccludeerde studies vertoonden een belangrijke klinische heterogeniteit voor wat betreft inclusiecriteria, interventie, primaire en secundaire uitkomstmaten en opvolging na de interventie. Omwille van deze heterogeniteit konden de resultaten van slechts drie studies gepoold worden. Men gebruikte hiervoor een fixed effects model. Een sensitiviteitsanalyse volgens het random effects model gaf gelijkaardige resultaten wat statistische heterogeniteit voor de meta-analyse uitsluit. Voor alle studies werd de methodologische kwaliteit gecontroleerd volgens een risk of bias assessment: er was een hoog risico van bias in vijf studies en een 'onduidelijk' risico in de overige twee studies. Zowel het randomisatieproces als de blinding van de interventie en de uitkomstmeting werden in twee studies onduidelijk gerapporteerd. De mate van studieuitval en therapiefalen werd onvoldoende beschreven in vier van de zeven studies. De meeste studies vermelden een **intention to treat analyse**, maar de onderzoekers twijfelen eraan of dit in sommige studies ook daadwerkelijk gebeurde.

### Resultaten in perspectief

Globaal genomen zijn de resultaten van deze systematische review niet extrapoleerbaar naar de huisartspraktijk omdat zes van de zeven geïnccludeerde studies zijn uitgevoerd op een spoedgevallendienst en het merendeel van de patiënten een gastro-enteritis met milde tot matige deshydratie vertoonde. Zeventien kinderen moesten op de spoedgevallendienst met oraal ondansetron behandeld worden om één hospitalisatie te vermijden. De betrouwbaarheid van dit resultaat is eerder laag (95% BI van 10 tot 100) en bovendien zag men geen verschil in het totaal aantal hospitalisaties na drie dagen. Een verschil in effectiviteit tussen oraal ondansetron versus placebo was wel duidelijker op het vlak van nood aan intraveneuze rehydratie (NNT van 5 en 6). Het belang van deze uitkomstmaat is echter twijfelachtig voor de huisartspraktijk. Naast de specifieke setting en uitkomstmeting moet ook vermeld worden dat alle studies met oraal ondansetron placebogecontroleerd waren en dat head-to-head onderzoek met bijvoorbeeld metoclopramide en domperidon ontbreekt.

De hier besproken systematische review voegt weinig toe aan een vroegere systematische review van Szajewska et al. uit 2007<sup>3</sup> die vier RCT's met oraal ondansetron versus placebo bij kinderen met braken door een acute gastro-enteritis includeerde (alle geïnccludeerd in de hier besproken systematische review). De auteurs besloten dat er onvoldoende bewijs is voor een systematisch gebruik van ondansetron. Er was geen verschil in hospitalisatie en evenmin in stoppen met braken 24 u na de toediening.

Niettegenstaande belangrijke klinische heterogeniteit op het vlak van patiëntenpopulatie en toedieningsweg van de medicatie werden zes studies met oraal en intraveneus ondansetron (allemaal geïnccludeerd in de huidige systematische review) gepoold in de systematische review van De Camp et al. uit 2008<sup>4</sup>. De auteurs concludeerden om ondansetron te gebruiken voor een bepaalde groep (niet gespecificeerd!) van kinderen met braken door gas-

tro-enteritis. Dezelfde systematische review includeerde nog vijf oudere (1968 tot 1980) hospitaalstudies met een beperkt aantal kinderen (n=49 tot 60) waarbij rectale medicatie vergeleken werd. De uitkomstmaten van één studie met domperidon versus metoclopramide suppo's waren te subjectief om iets te kunnen concluderen. De producten van de andere studies zijn in België niet (meer) geregistreerd.

In de hier besproken systematische review werd één studie met dimenhydrinaat suppo's geïnccludeerd. In deze studie verminderte de duur van het braken met acht uur versus placebo. Er was echter een belangrijke studie-uitval, een onvolledige rapportering van de resultaten en bovendien was gewichtstoename de primaire uitkomstmaat van deze studie in de plaats van stoppen met braken.

Systematisch onderzoek naar de veiligheid van anti-emetica werd niet in alle studies uitgevoerd. Vier van de vijf studies met ondansetron toonden aan dat er meer diarree voorkwam versus placebo.

### Besluit Minerva

Deze studie besluit dat orale toediening van ondansetron de nood aan intraveneuze rehydratie en hospitalisatie kan doen dalen bij kinderen die zich op de dienst spoedgevallen presenteren met een acute gastro-enteritis én milde tot matige dehydratie. De resultaten zijn echter niet extrapoleerbaar naar de huisartspraktijk.

### Voor de praktijk

Een recente studie onderzocht de kwaliteit van internationale richtlijnen over gastro-enteritis bij kinderen<sup>5</sup>. De onderzoekers vonden acht richtlijnen van wisselende kwaliteit met tegenstrijdige aanbevelingen en besluiten dat het momenteel onduidelijk blijft wat de beste behandeling is van een kind met gastro-enteritis in de eerste lijn. Over het nut van metoclopramide en dexamethason bestaat er onvoldoende evidentie. In de Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over gastro-enteritis<sup>6</sup> wordt vermeld dat geen enkele placebogecontroleerde RCT het effect van de in België beschikbare anti-emetica onderzocht bij volwassenen met acute gastro-enteritis. Ook bij kinderen is het effect van anti-emetica weinig overtuigend. Metoclopramide en domperidon kunnen belangrijke ongewenste effecten uitlokken, zoals extrapiramidale symptomen (meer met metoclopramide dan met domperidon) en een verlenging van het QT-interval (domperidon). Het gebruik van ondansetron gaat gepaard met ongewenste effecten zoals (verslechtering van) diarree volgens NICE<sup>7</sup> en het is (nog) niet mogelijk om uitspraken te doen over het gebruik van ondansetron in de ambulante praktijk<sup>8</sup>. Bovendien moeten we benadrukken dat ondansetron in België enkel geregistreerd (en dus terugbetaald) is voor de behandeling van postoperatieve en chemo- of radiotherapie-geïnduceerde nausea en braken<sup>9</sup>. De hier besproken systematische review met meta-analyse verandert niets aan de huidige richtlijnen.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)